



**HAL**  
open science

# Importance du consentement libre et éclairé dans les essais cliniques en cancérologie

Chloé Grzes

► **To cite this version:**

Chloé Grzes. Importance du consentement libre et éclairé dans les essais cliniques en cancérologie. Sciences pharmaceutiques. 2021. <dumas-03261793>

**HAL Id: dumas-03261793**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03261793v1>**

Submitted on 16 Jun 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

# **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

Soutenue publiquement le 11 mai 2021

par Chloé GRZES

## **IMPORTANCE DU CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE DANS LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE**

### **JURY**

Présidente : Madame le Professeur Catherine DEMAILLY

Directrice : Madame le Docteur Roxane NOEL

Membre : Monsieur le Docteur Xavier CNOCKAERT

Thèse n°

## REMERCIEMENTS

A **ma présidente de thèse**, Madame le Docteur Catherine DEMAILLY,

Pour m’avoir fait l’honneur de présider le jury de cette thèse. Pour l’intérêt que vous avez porté à mon travail. Veuillez trouver dans ce travail l’expression de mon profond respect.

A **ma directrice de thèse**, Madame le Docteur Roxane NOEL,

Pour m’avoir fait l’honneur de diriger cette thèse. Je te remercie pour ta disponibilité, ton partage de connaissances, ton esprit critique et tes encouragements.

A **mon juge de thèse**, Monsieur le Docteur Xavier CNOCKAERT,

Pour avoir accepté de juger cette thèse, pour votre grande disponibilité et plus généralement pour votre soutien sans faille depuis le début de mes études de pharmacie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Carine FRANCOIS,

Pour avoir cru en moi et m’avoir donné l’opportunité d’intégrer BIOCODOX. D’abord en tant que stagiaire, puis en tant que chargée de projets cliniques. Merci de m’avoir partagée ton expérience et surtout d’avoir fait grandir en moi une vocation.

A **ma famille**,

Pour leur soutien durant ces nombreuses années d’études, je suis très fière de vous avoir à mes côtés. Je voudrais tout particulièrement remercier ma mère, pour avoir toujours cru en moi, pour m’avoir appris que la persévérance est la plus belle des qualités. Tu es mon plus bel exemple. Un immense merci pour ton amour inconditionnel. Je tiens également à remercier mon frère, Hippolyte, pour son soutien discret mais efficace et mon père pour m’avoir appris à me dépasser. Comme disait Pierre de Coubertin : « Le sport va chercher la peur pour la dominer, la fatigue pour en triompher, la difficulté pour la vaincre ».

A Nini,

Pour être la marraine la plus exceptionnelle que l’on puisse avoir. Merci pour ta bienveillance et tes conseils toujours avisés.

A **mes amis**,

Merci à Mathilde L., Cécile et Sidoine, Océan et Morgane, Emma, Charlène, Cléa, Mathilde D., Thomas et Fabien pour tous ces moments partagés à Amiens. Merci de m’avoir permis de m’épanouir pendant ces années d’université.

Merci à Noé et Aymeric, pour leur présence (2 étages en dessous) pendant plus de 4 ans. Merci pour tous ces moments passés et à venir ensemble.

Merci à Octavie, pour avoir été à mes côtés durant toutes ces années de pharmacie. Comme tu l'as si bien dit, je n'ai pas seulement trouvé un binôme le jour de la rentrée mais une véritable amie.

Merci à Charlotte, d'être ma plus grande amie depuis plus de 15 ans. Merci de m'avoir convaincue de faire la PACES et merci d'avoir contribué à ce que je suis devenue aujourd'hui.

Merci à Alice et Aurélien, la fine équipe de Montpellier, pour votre écoute sans faille et pour m'avoir supportée durant les moments de doute.

Merci à mes colocataires compiégnois, Aline, Doriane, Christophe, Jean-Baptiste et Anna, pour ces moments d'échange, les sessions PIC, les séances de cinéma improvisées et bien sûr pour nos retrouvailles annuelles à l'imaginarium.

Merci à mes collègues (et bien plus), Emmanuelle, Tiphaine, Marine, pour vos précieux conseils et votre bonne humeur au quotidien. Vous contribuez grandement à mon épanouissement professionnel et personnel.

A Isabelle, Xavier, Agathe et Armand,

Pour m'avoir toujours accueillie les bras ouverts dans votre foyer. Merci pour tout.

A Hugo,

Pour faire de mon quotidien une aventure incroyable. Je t'aime.

A papy et tonton Thierry,

Vous êtes aujourd'hui présents dans mon cœur.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS .....	6
INTRODUCTION .....	8
<b>I<sup>ère</sup> PARTIE : LA RECHERCHE CLINIQUE EN CANCEROLOGIE .....</b>	<b>11</b>
<b>I. LES ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>11</b>
1. Définition .....	11
2. Contexte réglementaire .....	12
3. Les différentes phases des essais cliniques.....	14
4. Les catégories de recherches impliquant la Personne Humaine .....	16
5. Importance de la conduite d'essais cliniques en cancérologie .....	18
<b>II. LE CANCER ET SON TRAITEMENT .....</b>	<b>20</b>
1. Définition du cancer.....	20
2. Fonctionnement du système immunitaire.....	22
3. Épidémiologie .....	24
4. Prise en charge des cancers.....	27
a. La radiothérapie .....	27
b. La chimiothérapie .....	28
c. La chirurgie.....	29
d. La thérapie moléculaire ciblée .....	30
e. L'hormonothérapie .....	32
f. L'immunothérapie.....	32
<b>II<sup>ème</sup> PARTIE : LE CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE.....</b>	<b>35</b>
1. Définition du consentement.....	35
2. Origine du consentement.....	36
3. Grands principes éthiques.....	39
a. Autonomie et respect de l'autonomie .....	39
b. Bienfaisance.....	40
c. Non-malfaisance .....	41
d. Justice.....	41
4. Recueil du consentement éclairé.....	42
a. Les acteurs de la recherche clinique en lien avec le consentement et l'information au patient.....	42
b. Principes généraux du recueil du consentement éclairé .....	46

c.	La note d'information : un outil indispensable au recueil du consentement .....	43
d.	Recueil du consentement chez les populations vulnérables .....	47
<b>III<sup>ème</sup> PARTIE : LES FACTEURS INFLUENCANT LA PARTICIPATION A UN ESSAI CLINIQUE EN CANCEROLOGIE .....</b>		<b>49</b>
1.	<b>La vulnérabilité des patients atteints d'un cancer .....</b>	<b>49</b>
2.	<b>La dyade thérapeutique.....</b>	<b>52</b>
3.	<b>La littérature .....</b>	<b>54</b>
4.	<b>Type d'étude proposée et les pathologies étudiées .....</b>	<b>56</b>
5.	<b>Les éléments contextuels au moment de la visite d'inclusion dans une étude..</b>	<b>57</b>
a.	Contexte psychologique du patient.....	58
b.	Accompagnement familial et soignant.....	60
c.	Les inquiétudes relatives à l'essai.....	61
6.	<b>Le rôle des médias.....</b>	<b>63</b>
CONCLUSION.....		67
BIBLIOGRAPHIE.....		70
ANNEXES.....		75

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

**AcM** : Anticorps Monoclonaux

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARC** : Attaché de Recherche Clinique

**BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques

**CAR-T** : Chimeric Antigen Receptor – T

**CE** : Comité d'Éthique

**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer

**CLIP2** : Centres Labellisés INCa de Phase Précoce

**CNIL** : Commission nationale de l'informatique et des libertés

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CSP** : Code de la Santé Publique

**DMT** : Dose Maximale Tolérée

**DPD** : Délégué à la Protection des Données (ou DPO pour Data Protection Officer)

**FDA** : Food and Drug Administration

**ICH** : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

**ICM** : Institut régional du Cancer de Montpellier

**IFN  $\alpha$**  : Interférons alpha

**IL 2** : Interleukine 2

**INCa** : Institut National du Cancer

**LS** : Littératie en Santé

**MR** : Méthodologie de Référence

**OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PD1** : Programmed cell Death protein 1

**PD-L1** : Programmed cell Death Ligand 1

**RECIST** : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données

**RIPH** : Recherche Impliquant la Personne Humaine

**TDL** : Toxicité Dose Limitante

## **GLOSSAIRE**

Chaque terme sera signalé lors de son emploi dans le texte par un numéro en exposant et expliqué en note de bas de page.

## INTRODUCTION

Avec 382 000 nouveaux cas de cancers par an en France et l'apparition de nouvelles thérapeutiques, la cancérologie est un domaine en pleine évolution (Institut national du cancer 2021). L'offre des anticancéreux a notamment été bouleversée par l'arrivée sur le marché de l'immunothérapie qui représente en 2018 40,1% des dépenses des médicaments contre le cancer pour le secteur public et 21,7% pour le secteur privé avec une augmentation des dépenses pour cette classe s'élevant à plus de 400 millions d'euros entre 2016 et 2018 (Institut national du cancer 2019). Ces nouveaux médicaments sont associés à de nombreux enjeux tels que l'identification des patients répondeurs, le repérage, la compréhension et la prise en charge des effets secondaires, l'évaluation de la tolérance mais aussi en termes de bon usage et d'amélioration de la qualité de vie des patients d'où l'importance de mener des investigations cliniques dans ce domaine. Le développement clinique des immunothérapies a d'ailleurs montré une croissance exponentielle au cours de ces dernières années avec 247 essais d'immunothérapie encore ouverts aux inclusions dans les Centres Labellisés de l'Institut National du Cancer de Phase Précoce (CLIP2), pour près de 1 700 patients inclus en 2016 (Institut national du cancer 2018). Cependant, l'essai de nouvelles molécules imposent de se questionner sur le rôle de l'information au patient et celui du consentement éclairé.

En effet, au cours de ma formation théorique, l'importance du consentement libre et éclairé des patients inclus dans des essais thérapeutiques a été évoquée de nombreuses fois que ce soit d'un point de vue légal ou éthique. Aucune recherche ne pouvant être pratiquée sur une personne sans son consentement ou lorsqu'elle s'y est opposée, le consentement éclairé est le pilier de la recherche clinique. Durant mes précédentes expériences, j'ai été chargée de la conduite de l'investigation de plusieurs études cliniques. Lors de ma pratique quotidienne, j'ai pu me rendre compte que l'explication de l'étude est une partie complexe puisqu'il faut s'assurer que le patient ait compris tous les enjeux de la recherche à laquelle il se porte

volontaire. Or, le patient venant d'être diagnostiqué d'un cancer se retrouve projeté dans une nouvelle dimension où il passe du statut de personne à celui de malade (Abdmouleh 2007). Ainsi, tous ses repères sont bousculés le mettant dans une situation de vulnérabilité. Le patient peut également avoir été diagnostiqué depuis de nombreux mois et pris en charge sans résultat significatif sur l'évolution de son cancer, le rendant également vulnérable. Dans le cadre de la recherche clinique, le médecin investigateur<sup>1</sup> a donc la mission d'appréhender l'état du patient au moment de la consultation, afin de le mettre dans les meilleures conditions possibles pour lui expliquer l'étude à laquelle il pourrait consentir. De plus, les termes médicaux sont parfois difficiles à vulgariser, notamment lorsqu'il s'agit de nouvelles thérapies. Ainsi, des études faisant intervenir l'indice de Flesch<sup>2</sup> traduisent qu'il faudrait un niveau équivalent à un Bac+3 pour saisir tous les termes d'une lettre d'information (Paris et al. 2005). C'est encore du recours du médecin investigateur de repérer rapidement le niveau de compréhension du patient, afin de lui fournir une information adaptée. Cependant, la relation médecin-patient peut être déséquilibrée, du fait de la position de supériorité supposée du médecin par rapport à celle du malade, relative aux connaissances du praticien sur la maladie et au pouvoir de prise de décision quant à sa prise en charge thérapeutique. On parle de dyade thérapeutique. Enfin, d'autres facteurs peuvent influencer la signature du consentement du patient tels que l'influence du type d'étude et les pathologies étudiées, les éléments contextuels au moment de la visite d'inclusion dans l'étude et le rôle des médias.

Cette thèse a donc pour objectif d'expliquer l'importance du consentement libre et éclairé dans les essais cliniques en oncologie et d'identifier les facteurs pouvant influencer sa signature. Pour cela, elle sera divisée en trois parties distinctes.

---

<sup>1</sup> Médecin participant à un essai clinique en dirigeant et surveille la réalisation de ce dernier au sein de son centre d'investigation clinique.

<sup>2</sup> Analyse statistique de la lisibilité d'un texte, c'est-à-dire l'évaluation du « degré de difficulté éprouvé par un lecteur essayant de comprendre un texte ». Ce type d'analyse est généralement réalisée en comptant les syllabes, les mots, les phrases et par la comparaison de la fréquence des mots par rapport à d'autres textes.

La première partie s'intéressera à la recherche clinique dans le domaine de la cancérologie. Pour cela, je définirai les essais cliniques, leur contexte réglementaire ainsi que les différentes phases d'étude et catégories existantes et l'importance de la conduite d'essais cliniques en cancérologie. Je définirai ensuite le cancer, son épidémiologie et ses différentes prises en charge thérapeutique.

La deuxième partie sera consacrée au rôle du consentement libre et éclairé dans les essais cliniques en cancérologie. Afin de contextualiser mon propos je définirai le consentement libre et éclairé, son origine éthique et juridique, les grands principes éthiques sur lesquels il s'appuie ainsi que les modalités de son recueil au travers des acteurs impliqués, de la note d'information et son obtention chez les populations vulnérables.

Enfin, la troisième partie sera dédiée aux facteurs influençant la participation à un essai clinique en cancérologie. Pour cela, je m'intéresserai à l'état de vulnérabilité des patients atteints d'un cancer, à la dyade thérapeutique, à la littérature mais également aux autres paramètres pouvant avoir une influence sur le consentement libre et éclairé, tels que le type d'étude menée en cancérologie et les pathologies étudiées, les éléments contextuels au moment de la visite d'inclusion dans l'étude et le rôle des médias.

La conclusion permettra de proposer des pistes d'amélioration concernant l'obtention du consentement libre et éclairé garantissant les droits d'une personne se prêtant à une recherche clinique dans le domaine de la cancérologie.

# I<sup>ère</sup> PARTIE : LA RECHERCHE CLINIQUE EN CANCEROLOGIE

## I. LES ESSAIS CLINIQUES

### 1. Définition

D'après la directive européenne 2001/20/CE du 04 avril 2001, un essai clinique se définit comme « *toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques<sup>3</sup> d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable<sup>4</sup> d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité* » (Journal officiel 2009).

Dans le développement d'un médicament, la recherche clinique suit la recherche fondamentale<sup>5</sup> et les essais précliniques<sup>6</sup>. Elle représente donc un enjeu majeur de santé, puisque sans elle aucun nouveau traitement ne pourrait aboutir à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et donc à une utilisation du médicament par le patient. La demande de mise en place d'un essai clinique peut être faite par une autorité compétente (en France : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)), des médecins, le

---

<sup>3</sup> Action exercée par un médicament sur l'organisme humain.

<sup>4</sup> Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée ou tout événement indésirable lié à la recherche.

<sup>5</sup> Dans le domaine biomédical, la recherche fondamentale porte sur le fonctionnement normal ou pathologique des systèmes vivants. Elle n'a par définition pas d'application directe ou immédiate, mais permet d'établir les fondements scientifiques sur lesquels cette application repose.

<sup>6</sup> Recherche appliquée (c'est-à-dire dirigée vers un but ou un objectif pratique déterminé), effectuée sur des modèles biologiques (tests in-vitro) ou animaux (tests in-vivo) des maladies humaines.

département de recherche et développement ou encore le département marketing d'un laboratoire pharmaceutique.

Elle peut avoir différents objectifs :

- Obtenir une AMM,
- Collecter des données sur la sécurité du médicament pour mieux comprendre les mécanismes d'action et les propriétés biologiques de celui-ci,
- Trouver une nouvelle indication thérapeutique.

## **2. Contexte réglementaire**

En France, la recherche clinique est encadrée par des textes réglementaires permettant d'assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche tout en garantissant la qualité des données recueillies. Tout d'abord, la recherche clinique est soumise aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) c'est à dire à un ensemble d'exigences et de dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part (Journal officiel de la République Française 2006). Elles définissent l'élaboration et la planification, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, le recueil des données ainsi que l'analyse et l'expression des résultats issus des essais cliniques (Frairrot 2020). Les BPC sont obligatoires. Elles sont mentionnées à l'article L. 1121-3 du CSP (Code de la Santé Publique).

Le 24 novembre 2006, la décision fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain a été publiée en France (Légifrance 2006). Il s'agit d'une transposition en droit français des recommandations de « *l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of*

*Pharmaceuticals for Human Use* » (ICH) publiées en 1996. Ces bonnes pratiques ont été mises à jour en 2016 (E6 (R2) : GCP).

La Loi Huriet-Sérusclat (ou loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales) est la première loi fixant un cadre légal aux essais cliniques en France. Elle normalise les grands principes éthiques garantissant la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale et définit les conditions dans lesquelles les recherches médicales doivent être menées. Elle autorise les « *essais ou expérimentations organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* » (article L.1121-1 du CSP). En 2004, la loi Huriet-Sérusclat a été adaptée à la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001, ce qui a donné lieu à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'objectif était d'harmoniser les règles au sein des états membres de l'Union Européenne (UE) en matière de protection des personnes, de qualité et conduite des essais et d'échange d'informations sur les essais et de clarifier les règles d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à une recherche clinique (Jacquet 2019). Cette loi est entrée en application le 27 août 2006, suite à son décret d'application en avril 2006 et à plusieurs arrêtés publiés en mai 2006.

Depuis le 18 novembre 2016, la recherche clinique est encadrée par la loi Jardé (Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine). Celle-ci définit les différentes catégories de Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH). Elle engendre un tirage au sort des Comités de Protection des Personnes (CPP) au niveau national et prévoit la mise en place d'une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) chargée de l'harmonisation des pratiques des CPP et du tirage au sort (Légifrance 2012).

### 3. Les différentes phases des essais cliniques

On distingue différentes phases successives d'évaluation dans la conduite des essais cliniques. Celles-ci découlent des résultats obtenus en préclinique :

- **Essai de phase I** : il s'agit du premier essai d'administration à l'homme ; c'est pourquoi on parle parfois de phase « *First in Man* ».

En oncologie, les essais de phase I sont généralement réalisés en monochimiothérapie<sup>7</sup>, mais peuvent aussi servir à évaluer des combinaisons de médicaments déjà connus. Il s'agit de protocoles dont le but est de déterminer les profils de toxicité et de sécurité d'emploi d'un nouvel agent ou d'une nouvelle combinaison d'agents connus, de décrire le profil pharmacocinétique<sup>8</sup> du médicament après son administration et d'établir une dose optimale à administrer pour les études de phase II en découlant. Dans un premier temps, la toxicité dose limitante (TDL) est définie. Celle-ci peut être constituée d'un seul évènement toxique ou par une combinaison d'évènements. Une fois la TDL déterminée, le principal objectif sera d'estimer la dose maximale tolérée<sup>9</sup> (DMT). Il s'agit donc d'un protocole d'escalade de doses.

Les sujets inclus dans les essais de phase I d'agents cytotoxiques ou de thérapeutiques ciblées à fort potentiel toxique sont des patients porteurs de tout type de tumeurs solides ou hématologiques ayant échappé aux thérapeutiques disponibles, ou des patients atteints de tumeurs pour lesquelles il n'existe aucun traitement. Ces patients acceptent de participer à l'essai d'un nouvel agent comme dernier espoir de traitement. D'un point de vue éthique, il est donc primordial que l'essai de phase I soit planifié de façon à

---

<sup>7</sup> Chimiothérapie anticancéreuse basée sur un seul médicament.

<sup>8</sup> Étude du devenir des médicaments dans l'organisme (résorption, distribution, métabolisme, élimination).

<sup>9</sup> Dose induisant un risque prédéfini de toxicité sévère.

minimiser le nombre de patients traités à des doses non thérapeutiques (Tranchand et al. 2008).

- **Essai de phase II** : L'essai clinique a pour objectif de confirmer l'action pharmacologique du médicament testé en phase I et de déterminer son efficacité. En oncologie, cela se déroule sur un type précis de cancer, en général à un stade avancé. Les molécules efficaces en phase II feront l'objet d'essais de confirmation en phase III. Pour les molécules inefficaces, leur développement sera arrêté. En oncologie, les essais de phase II ont un bénéfice individuel direct et se basent sur la réponse tumorale. Pour cela, le critère de jugement est souvent le taux de réponses objectives, c'est-à-dire, la proportion de malades dont la tumeur régresse ou n'évolue pas sous traitement selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)<sup>10</sup>.
- **Essai de phase III** : Il s'agit d'un essai comparatif ayant pour objectif de comparer l'efficacité du nouveau médicament à un traitement standard de référence si existant et/ou à un placebo<sup>11</sup>. C'est dans cette phase de développement que le rapport bénéfice/tolérance est estimé en situation réelle. Les essais de phase III sont de grande envergure. Ils impliquent une centaine à plusieurs milliers de patients. Par rapport à la phase II, les durées d'exposition au médicament sont prolongées et une évaluation des interactions médicamenteuses peut être effectuée. Les essais de phase III sont généralement prospectifs<sup>12</sup>, comparatifs, randomisés<sup>13</sup> et si possible en double aveugle<sup>14</sup>. C'est à l'issue de l'essai de phase III que le promoteur fait une demande d'AMM.

---

<sup>10</sup> Méthode de référence d'évaluation des traitements anticancéreux basée sur la mesure de la taille des lésions tumorales du patient.

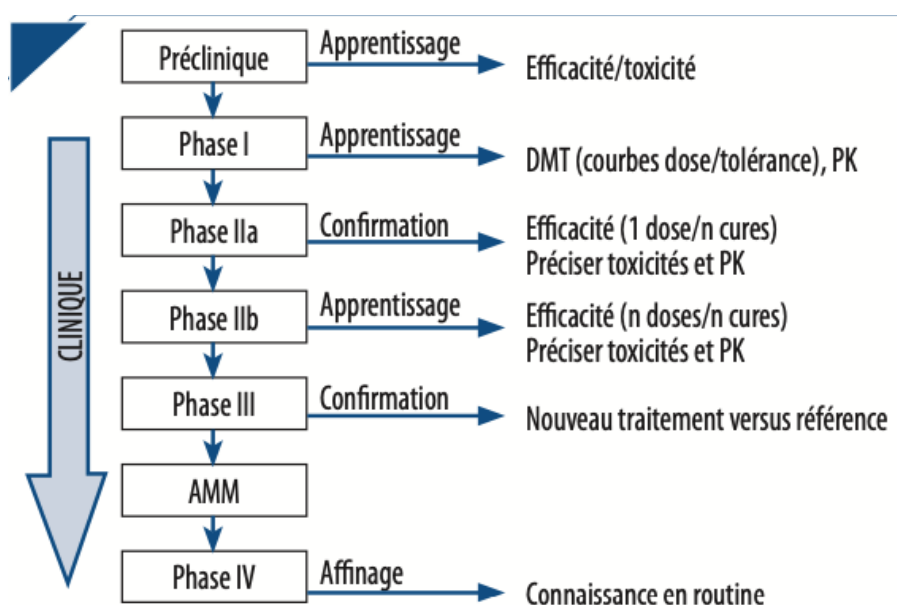
<sup>11</sup> Médicament sans principe actif.

<sup>12</sup> Une étude est dite prospective lorsque l'exposition est mesurée avant la survenue de l'événement étudié. Elle s'oppose aux études rétrospectives qui mesurent l'exposition après la survenue de l'événement.

<sup>13</sup> Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

<sup>14</sup> Essai dans lequel le sujet et l'observateur ignorent le traitement administré.

- **Essais de phase IV** : essai clinique réalisé a posteriori de l'AMM pour le médicament concerné. Ce dernier a pour objectif d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation, d'obtenir des données de pharmacovigilance<sup>15</sup> et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme sa tolérance. Il est généralement conduit sur un nombre important de patients et dure entre un et quatre ans (Yanowitz-Durand 2016).



*Figure 1 : Étapes des essais cliniques en oncologie (Tranchand et al. 2008)*

#### 4. Les catégories de recherches impliquant la Personne Humaine

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite Loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, distingue 3 catégories de recherches impliquant la Personne Humaine (RIPH) (Figure 2).

- **Les RIPH de catégorie I** : recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. On compte parmi ces recherches, celles portant

<sup>15</sup> Surveillance des médicaments et de la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

sur des médicaments, sur les autres produits de santé (mentionnés à l'article L. 5311-1), et aussi sur des recherches ne portant pas sur des produits de santé (par exemple recherches portant sur des denrées alimentaires). Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) (article L. 1121-4 du CSP). Pour cette catégorie de recherche, le consentement doit toujours être recherché, écrit, libre et éclairé.

- **Les RIPH de catégorie II** : recherches à risques et contraintes minimales, qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive...). Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise. Tout comme les RIPH de catégorie I, le consentement doit toujours être recherché, écrit, libre et éclairé.
- **Les RIPH de catégorie III** : recherche également désignées par les termes « recherches observationnelles » ou « non interventionnelles », elles ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés de manière habituelle. Ce peut être par exemple des observations portant sur l'observance<sup>16</sup> des traitements, la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché ou les pratiques d'un centre de soins comparé à un autre. Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise. Pour cette catégorie de recherche, on ne parle pas de consentement mais de non-opposition, c'est à dire que le médecin doit rechercher à obtenir la non-opposition du patient de participer à l'étude. Même si n'existe pas de

---

<sup>16</sup> Adéquation entre le comportement du patient et les recommandations du professionnel de santé.

consentement écrit à proprement parler, le dossier médical du patient doit comprendre une mention spécifiant sa non-opposition à l'étude.

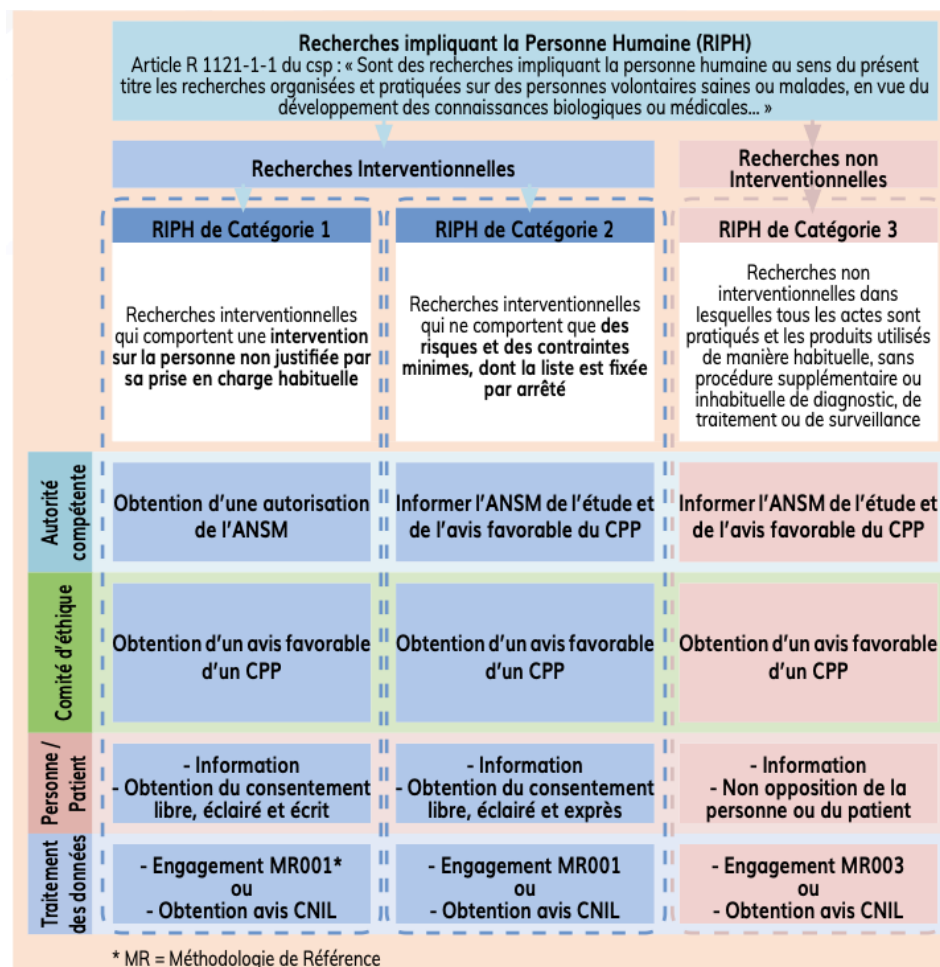


Figure 2 : Catégories de Recherche Impliquant la Personne Humaine

## 5. Importance de la conduite d'essais cliniques en cancérologie

En 2018, le nombre total de nouveaux cas de cancer en France est estimé à 382 000 (Defossez et al. 2019). Les nouvelles avancées dans la recherche en cancérologie ont été rendues possibles en particulier grâce à l'évolution des techniques de séquençage de l'ADN. Le Projet Génome Humain, projet de recherche international démarré dans les années 1990, a notamment beaucoup contribué à cette évolution. Il avait pour but le séquençage complet du génome humain et l'identification de tous les gènes et s'est achevé en 2003 grâce au travail d'un consortium international (Lander et al. 2001). Les résultats de ce projet ont permis aux

scientifiques d'identifier les anomalies moléculaires à l'origine de chaque tumeur, et de découvrir l'hétérogénéité entre des tumeurs d'apparence similaire. Ces nouvelles données ont remis en question les stratégies de traitement pour soigner le cancer afin qu'ils soient plus précis (Chauvet 2018). On parle de médecine personnalisée.

Parallèlement, la France a mis l'accent sur la prise en charge des cancers à travers les Plans Cancer. Le premier plan cancer a été conduit entre 2003 et 2007 et a permis de structurer le paysage de la cancérologie et de créer l'Institut National du Cancer (INCa), opérateur dédié disposant de moyens importants pour traiter la globalité de la question du cancer, de la recherche à l'après-cancer. Le deuxième Plan cancer conduit entre 2009 et 2013 a mis l'accent sur la personnalisation des prises en charge et le déploiement des innovations thérapeutiques tandis que le troisième plan Cancer de 2014 à 2019 avait notamment pour objectif de garantir un accès plus égalitaire et plus large à l'innovation et aux essais cliniques. En effet, les essais cliniques en oncologie ont pour but d'évaluer les nouveaux traitements du cancer, en termes d'efficacité et de tolérance.

Les essais cliniques permettent donc d'offrir aux patients un accès aux thérapeutiques innovantes et de faire progresser les traitements en cancérologie dans tous les domaines (nouveaux médicaments, chirurgie, radiothérapie, imagerie...). Ils participent au progrès médical pour la collectivité, mais permettent également une prise en charge personnalisée pour les patients participants, qui accèdent ainsi à l'innovation. Enfin, les essais cliniques, et la recherche plus généralement, participent de surcroît à la diminution des coûts de la prise en charge des cancers. En France, ces derniers s'élèvent à 18,3 milliards d'euros en 2017, soit une hausse de 48% depuis 2004 (Bentata et Bouzou 2020). Ces coûts ont largement augmenté, qu'il s'agisse des coûts de soins ou des coûts pour les entreprises et l'économie en général. En accédant plus rapidement à des thérapeutiques et des moyens diagnostiques, la prise en charge des patients est plus précoce ce qui se traduit par une diminution des coûts et des décès.

## II. LE CANCER ET SON TRAITEMENT

### 1. Définition du cancer

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon incontrôlée. Ces cellules dérégées finissent souvent par former une masse appelée tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à migrer dans d'autres parties du corps par les vaisseaux lymphatiques<sup>17</sup> ou par les vaisseaux sanguins, et à y développer de nouvelles tumeurs appelées métastases<sup>18</sup> (INCa 2006). Les tumeurs sont nommées en fonction du tissu à partir duquel elles se développent. Ainsi, on parle de carcinome lorsque les tumeurs sont dérivées d'un épithélium, c'est à dire du tissu fondamental formant soit un revêtement externe (en surface de la peau) ou interne (en surface d'une muqueuse), soit une glande (ex : adénocarcinome du sein ou de la prostate). On parle de sarcome lorsque les tumeurs sont dérivées des « tissus mous » (tissu adipeux, muscles, vaisseaux mais aussi viscères : estomac, colon, etc.) et des parties "dures" (os et cartilages) du corps. Enfin, on parle de cancers hématopoïétiques lorsque les tumeurs sont dérivées du sang et de la moelle osseuse (ex : leucémies, myélomes) et des tissus lymphatiques (ex : lymphomes) (Fondation pour la Recherche Médicale 2018).

Les tumeurs sont classées en différents stades selon leur étendue et leur volume. On retrouve ainsi :

- **Les tumeurs de stade 0** : il s'agit de cancer in situ, c'est à dire non invasif. La tumeur ne s'étend pas aux tissus adjacents.

---

<sup>17</sup> Vaisseaux parcourant tout le corps humain dans lesquels la lymphe circule. Ils naissent dans les différents tissus du corps et rejoignent les ganglions lymphatiques qui permettent la circulation et le nettoyage de la lymphe. Ces ganglions servent de filtres et produisent des anticorps qui sont libérés dans le sang en cas d'infection.

<sup>18</sup> Tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées.

- **Les tumeurs de stade 1** : la tumeur est unique et de petite taille,
- **Les tumeurs de stade 2** : la tumeur est limitée mais de volume plus important,
- **Les tumeurs de stade 3** : la tumeur s'étend aux ganglions lymphatiques ou aux tissus adjacents.
- **Les tumeurs de stade 4** : des métastases sont présentes dans le corps du patient.

Une autre classification internationale existe, appelée TNM. Le T signifie « tumor » et indique le diamètre de la tumeur primitive, le N signifie « node » et indique l'envahissement des ganglions lymphatiques. Ils sont suivis d'un chiffre allant de 1 à 4 en fonction du degré d'atteinte. Enfin, le M signifie « metastasis » et indique la présence éventuelle de métastases et est suivi du chiffre 0 en cas d'absence de métastase et du chiffre 1 en cas de présence de métastases (Fondation pour la Recherche Médicale 2018). Cependant, le Projet Génome Humain cité précédemment a permis de définir les cancers d'après leurs altérations moléculaires reconsidérant la classification des cancers. En effet, ces nouvelles données issues de la recherche génomique montrent que non seulement deux cancers issus du même organe peuvent être moléculairement très éloignés mais que deux cancers avec deux sites d'origine différente peuvent avoir une signature génomique commune (Chauvet 2018).

Le stade des tumeurs est utilisé dans l'objectif d'aider à planifier le traitement, de prévoir le pronostic du patient et l'évolution de sa maladie, de prévoir l'efficacité du traitement ou, dans le cadre de la recherche clinique, de comparer des tumeurs de même classification. Pour cela, les critères RECIST 1.1 sont largement utilisés. Ces critères se basent sur la mesure de la taille de la tumeur qui est comparée avant le début du traitement et après le traitement. Ils sont quantitatifs, objectifs, reproductibles afin de donner une indication indirecte de l'évolution de la tumeur et permettent de classer la réponse tumorale en 4 catégories :

- CR (*Complete Response*) : disparition des lésions après traitement,

- PR (*Progressive Response*) : diminution du plus grand diamètre de la lésion ou des lésions (somme des diamètres)  $\geq 30\%$ ,
- SD (*Stable Disease*) : régression  $< 30\%$  (par rapport à la valeur initiale) ou progression  $< 20\%$  (par rapport à la meilleure évaluation).
- PD (*Progressive Disease*) : progression  $\geq 20\%$  par rapport à la meilleure évaluation ou apparition de nouvelles lésions (Carassou 2010).

## 2. Fonctionnement du système immunitaire

Le système immunitaire est le mécanisme de défense de l'organisme basé sur la reconnaissance du « soi ». En cas de pénétration d'un corps étranger tel qu'une bactérie, un virus ou une molécule infectieuse mais aussi en présence de cellules anormales, le système immunitaire est en charge de l'identifier et de l'éliminer.

Il existe deux types de réponses induites par le système immunitaire :

- La première est appelée réponse immunitaire innée ou naturelle. Elle est immédiate et fait intervenir les phagocytes<sup>19</sup> présents dans le sang qui vont éliminer les agents étrangers. Il s'agit de la première barrière de l'organisme en cas d'infection ou de maladie.
- La seconde est appelée réponse immunitaire adaptative ou spécifique. Elle est plus tardive que la réponse immunitaire innée et est adaptée à chaque agent pathogènes. Lorsque la présence de cellules anormales est détectée par le système immunitaire, des

---

<sup>19</sup> Cellules possédant le pouvoir d'absorber et souvent aussi de digérer des particules étrangères, inorganiques ou organiques.

anticorps<sup>20</sup> sont produits et viennent se lier à des protéines présentes à la surface de ces cellules, les antigènes<sup>21</sup>.

Cette reconnaissance des antigènes enclenche alors les mécanismes immunitaires pour rejeter ou détruire les cellules étrangères ou anormales. La réponse immunitaire adaptative comporte également une réponse dite « mémoire » qui permet une réaction plus rapide et plus forte en cas de nouvelle attaque par le même agent infectieux. L'immunité adaptative repose notamment sur les lymphocytes<sup>22</sup> B qui produisent des anticorps spécifiques et les lymphocytes T capables de reconnaître les cellules ayant un pouvoir pathogène et de les détruire (Institut national du cancer 2017).

Le cancer se développe selon différentes phases conduisant à l'incapacité du système immunitaire à reconnaître les cellules tumorales et les détruire. Il s'agit de la théorie de l'immunosurveillance des tumeurs<sup>23</sup> également appelée la théorie des 3 E pour « élimination », « équilibre » et « échappement ».

La première phase est la phase d'élimination ou d'immunosurveillance. Durant cette phase, le système immunitaire est capable de reconnaître et d'éliminer les cellules cancéreuses étrangères.

---

<sup>20</sup> Glycoprotéines de la famille des immunoglobulines. Leur rôle est de reconnaître un antigène étranger afin de le neutraliser. Il existe cinq types différents d'anticorps : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD qui possèdent des rôles différents.

<sup>21</sup> Toute substance étrangère à l'organisme capable de déclencher une réponse immunitaire visant à l'éliminer. Il s'agit le plus souvent de protéines ou de peptides produits par les lymphocytes B.

<sup>22</sup> Variété de globules blancs du sang. Les lymphocytes B sont responsables de la production des anticorps, ou immunité humorale. Les lymphocytes T sont quant à eux impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire.

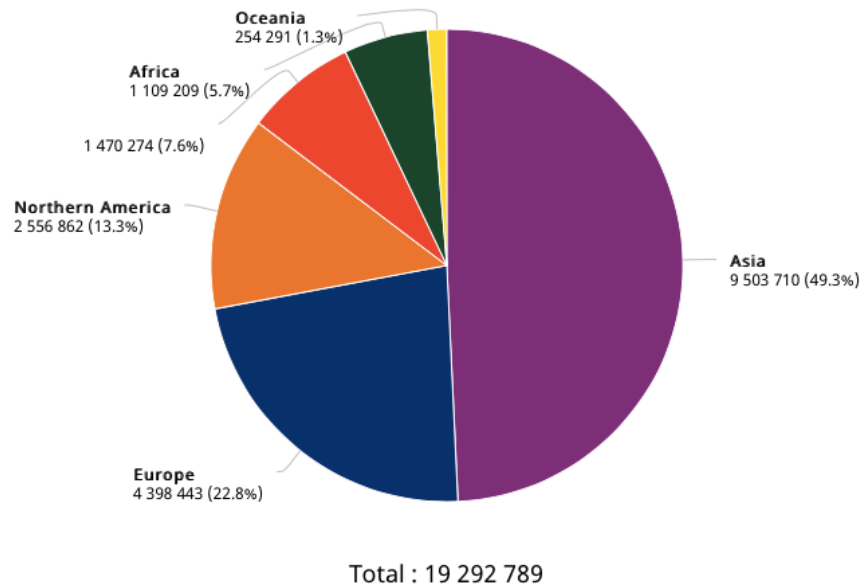
<sup>23</sup> Grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne). Les tumeurs bénignes se développent de façon localisée sans altérer les tissus voisins tandis que les tumeurs malignes (cancer) ont tendance à envahir les tissus voisins ou à migrer dans d'autres parties du corps, produisant des métastases. On parle de tumeur primitive et de tumeur secondaire. La tumeur primitive, également appelée tumeur principale est la zone à partir de laquelle peuvent s'échapper des cellules cancéreuses qui vont former des métastases dans d'autres parties du corps. La tumeur secondaire ou tumeur métastatique décrit la diffusion des cellules cancéreuses pour former une nouvelle tumeur.

La deuxième phase est la phase d'équilibre durant laquelle certaines cellules tumorales vont résister à l'action du système immunitaire soit grâce à des mutations génétiques, soit grâce à un dysfonctionnement du système immunitaire. Le système immunitaire parvient tout de même à réguler la proportion de cellules tumorales.

Enfin, la dernière phase est la phase d'échappement. Elle se produit lorsque les cellules tumorales parviennent, du fait de mutations génétiques successives à échapper totalement aux mécanismes de reconnaissance et de destruction du système immunitaire. Les cellules tumorales vont ainsi exploiter certains points de contrôles immunitaires et désactiver les lymphocytes T. De même, les tumeurs peuvent également perdre leurs antigènes, les rendant « invisibles » et donc non reconnues par le système immunitaire. Les mécanismes de défense de l'organisme sont alors incapables de cibler ces cellules tumorales qui peuvent alors proliférer. Ainsi, c'est lors de cette phase que les cellules cancéreuses peuvent se développer et former des tumeurs (Bonastre 2017). Cette dernière phase est la seule visible cliniquement (Warda 2018).

### **3. Épidémiologie**

Dans le monde, et selon les dernières estimations publiées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'incidence, soit le nombre de nouveaux cas de cancers, est estimé à 19 292 789 pour l'année 2020. Les données sont récoltées dans 185 pays et montrent que 22,8 % des nouveaux cas de cancer se concentrent dans le continent européen, 49,3 % en Asie, 13,3 % en Amérique du Nord, 7,6 % en Amérique latine, 5,7 % en Afrique et 1,3 % en Océanie (Figure 3).



Data source: GLOBOCAN 2020  
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
 © International Agency for Research on Cancer 2021

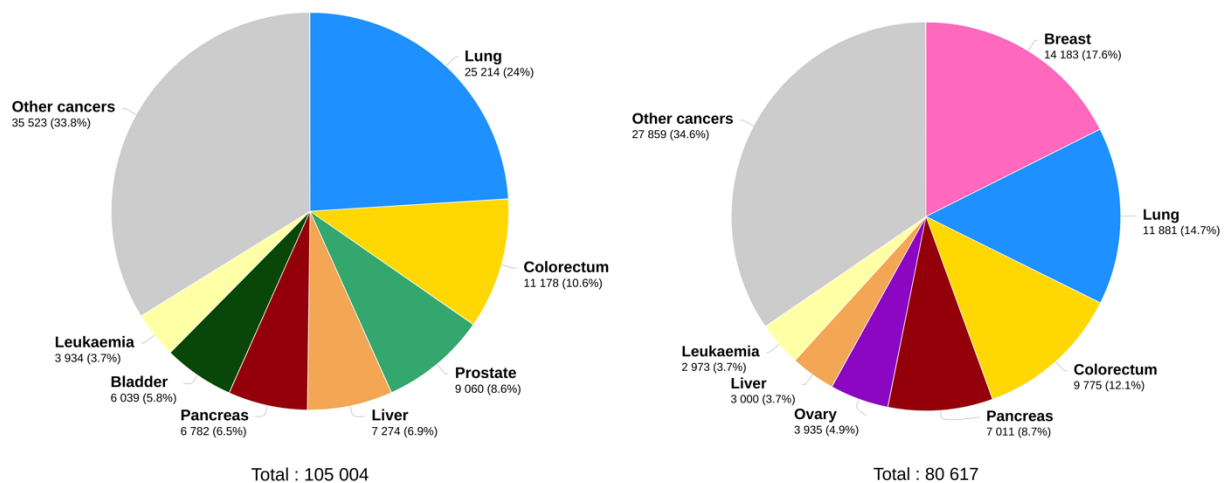
**Figure 3** : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2020, tous cancers, âges et sexes confondus

Malgré un taux de mortalité en constante diminution depuis 25 ans en France, les cancers restent à ce jour la première cause de mortalité, devant les maladies cardiovasculaires. La baisse de mortalité s'explique par l'amélioration des traitements et des méthodes diagnostiques qui permettent de déceler les cancers à un stade plus précoce engendrant une prise en charge curative par opposition à une prise en charge palliative<sup>24</sup> dans le cas de diagnostics tardifs. En effet, l'objectif du dépistage est de diagnostiquer le cancer à un stade précoce, avant l'apparition des symptômes, afin de mieux le soigner et d'en limiter les séquelles ainsi que celles des traitements. Les pouvoirs publics ont instauré trois programmes de dépistage organisés pour le cancer du sein, le cancer de l'utérus et le cancer colorectal. Grâce à ces programmes, 21 031 072 personnes ont pu se faire dépister entre 2016 et 2019 permettant de diagnostiquer 38 905 cancers du sein, 32 000 lésions précancéreuses ou cancers de l'utérus, 17

<sup>24</sup> L'objectif est d'atténuer la douleur ou de soulager les symptômes d'une maladie. N'en supprimant pas la cause, elle vise à maintenir autant que possible la qualité de vie physique, psychologique et relationnelle d'une personne. Une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie peuvent être des soins palliatifs.

061 cancers colorectaux et 67 899 adénocarcinomes avancés (Institut national du cancer 2021). Le diagnostic précoce du cancer permet également de diminuer la vulnérabilité du patient puisqu'il améliore sa survie globale, augmente ses chances de guérison et peut donc avoir un rôle à jouer dans le choix du patient à participer à un essai clinique.

Le nombre de décès par cancer est estimé à près de 185 621, dont 105 004 chez l'homme et 80 617 chez la femme en 2020 en France et 9 958 133 dans le monde (Defossez et al. 2019) (Figure 4). La survie des personnes atteintes de cancers varie considérablement selon la localisation primaire du cancer : la survie à 5 ans varie ainsi de 4 % à 98 %. Sur la période 1989-2010, on observe une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans pour la plupart des cancers (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer 2018).



**Figure 4 :** Nombre estimé de décès en 2020 en fonction du sexe (masculin à gauche, féminin à droite) en France en 2020, tous âges confondus d'après le Globocan

En matière de mortalité, le cancer du poumon se situe au 1<sup>er</sup> rang chez l'homme (25 214 décès en 2020 en France), devant le cancer colorectal (11 178 décès) et le cancer de la prostate (9 060 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer en 2020 en

France (14 183 décès), devant le cancer du poumon (11 881 décès) et le cancer colorectal (9 775 décès) (Carretier 2020).

En France, en 2019, 7,5 millions de personnes ont été hospitalisées en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer, soit une augmentation de 1,3% par rapport à 2018. Cela représente environ un quart de l'activité hospitalière globale. Plus de 50 % des patients ont été traités pour des cancers digestifs, cutanés ou du sein avec un âge médian des patients de 68 ans pour les hommes et de 67 ans pour les femmes (Institut national du cancer 2021).

#### **4. Prise en charge des cancers**

Différentes prises en charge thérapeutiques peuvent être proposées au patient, soit seule soit combinée. Celles-ci sont sélectionnées en fonction du type de cancer, de son stade, de la localisation de la tumeur, de l'état de santé général du patient et de ses antécédents, de son âge, des effets secondaires des thérapies et de l'existence d'essais cliniques auxquels il pourrait participer (Fondation contre le Cancer 2021).

##### **a. La radiothérapie**

La radiothérapie, apparue au XX<sup>ème</sup> siècle, est un traitement locorégional des cancers qui agit directement sur la tumeur ou sur la région où elle est située. Le but de ce type de traitement est d'éliminer toutes les cellules cancéreuses dans la région de la tumeur. La radiothérapie utilise de multiples faisceaux de haute énergie, permettant d'irradier à haute dose de très petits volumes. Le déroulement de la radiothérapie repose sur un travail entre le manipulateur radio, le physicien et le dosimétriste, coordonné par l'oncologue radiothérapeute. Elle comporte quatre étapes que sont le repérage de la zone à traiter, également appelée phase

de simulation, le calcul de la distribution de la dose (dosimétrie), le traitement à proprement dit et la surveillance pendant et après le traitement (Institut national du cancer 2009).

La radiothérapie peut entraîner des effets secondaires tels qu'une fatigue, une perte d'appétit, une altération du goût, des problèmes cutanés, une perte de cheveux, des nausées, des diarrhées, des problèmes de sexualité et de fertilité, des douleurs... Les effets secondaires varient en fonction de la zone irradiée et d'un individu à l'autre (Fondation contre le Cancer 2018).

En France, en 2017, environ 216 455 personnes atteintes de cancer ont été traitées par radiothérapie : 118 581 dans le secteur public et 97 874 dans le secteur libéral (Institut national du cancer 2019).

#### **b. La chimiothérapie**

Il s'agit d'un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses, par injection dans un site implantable, dans une veine ou par voie orale. Elle a été développée la première fois au début du XX<sup>ème</sup> siècle, bien qu'on ne l'ait pas initialement destiné comme traitement contre le cancer. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses. La chimiothérapie peut être proposée avant une chirurgie, on parle alors de chimiothérapie néoadjuvante. Elle a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter l'opération chirurgicale. Elle a également pour objectif de diminuer les risques de récurrence. La chimiothérapie peut aussi être proposée après la chirurgie. Dans ce cas il s'agit d'une chimiothérapie adjuvante. Elle a pour but de diminuer les risques de récurrence locale ou à distance. La chimiothérapie peut également être utilisée comme unique traitement, on parle de chimiothérapie exclusive. Enfin, elle peut être associée à un traitement par radiothérapie. Il s'agit alors de radio chimiothérapie (Institut national du cancer 2011). Il existe 6 grandes

familles de molécules de chimiothérapie : les anthracyclines, les inhibiteurs de la topoisomérase I, les antimétabolites, les alkylants, les poisons du fuseau et les sels de platine.

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont nombreux et dépendent de la molécule utilisée. Les plus courants sont une fatigue due à une neutropénie fébrile<sup>25</sup>, une perte de cheveux, une anémie, des troubles gastro-intestinaux, une perte d'appétit, des douleurs, une altération de la peau et des ongles, des altérations de la mémoire, de l'humeur, de l'acuité visuelle et de l'ouïe et des troubles sexuels (Fondation contre le Cancer 2017).

En 2017, 2 709 710 séances et 256 980 séjours de chimiothérapie ont été réalisés dans les établissements de court séjour (Institut national du cancer 2019) .

### **c. La chirurgie**

Il s'agit d'un traitement local ayant pour objectif d'enlever la tumeur, les ganglions correspondants et les éventuelles métastases. On parle aussi d'ablation ou d'exérèse. Il s'agit de la forme la plus ancienne de traitement des cancers. La chirurgie peut être utilisée seule et s'adresse dans ce cas aux formes localisées de cancers, découverts à un stade précoce. L'objectif est alors de guérir le cancer par ablation totale de la tumeur. Elle peut également être associée à d'autres modalités de traitement comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. Le but de l'association de la chirurgie à d'autres traitements est d'éliminer les cellules cancéreuses qui seraient encore présentes dans l'ensemble de l'organisme (chimiothérapie) ou au niveau de la zone concernée par la tumeur (radiothérapie), afin de réduire le risque de récurrence ou l'apparition de métastases (Institut national du cancer 2020).

---

<sup>25</sup> Fièvre et une importante neutropénie, c'est à dire, un nombre anormalement faible de neutrophiles (type de globules blancs) dans le sang.

Les principaux effets secondaires d'une chirurgie sont les douleurs post-opératoires, la fatigue, la perte d'appétit, les hématomes et les cicatrices.

En 2017, 465 643 hospitalisations pour chirurgie du cancer ont été réalisées dans les établissements de santé français soit 6,4 % de l'activité hospitalière totale en cancérologie (Institut national du cancer 2019). La chirurgie ambulatoire est de plus en plus employée permettant à certains patients de sortir de l'hôpital le jour même de leur admission. Cette modalité de chirurgie est pratiquée seulement avec l'accord du patient et sous certaines conditions, tenant compte à la fois du type d'intervention chirurgicale réalisée, des conditions de vie du patient (éloignement du domicile du patient, présence d'un accompagnant) et de l'organisation des services de chirurgie (occupation des blocs opératoires, personnel para médical pour les appels téléphoniques pré- et post opératoires). L'étude « UNICANCER : Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? » estime que le nombre de séjours de chirurgie ambulatoire devrait plus que doubler dans les six prochaines années. La chirurgie ambulatoire représenterait ainsi : 50 % de la chirurgie du cancer du sein, 15 % de la chirurgie des cancers de l'ovaire et 15 % de la chirurgie des cancers de la thyroïde.

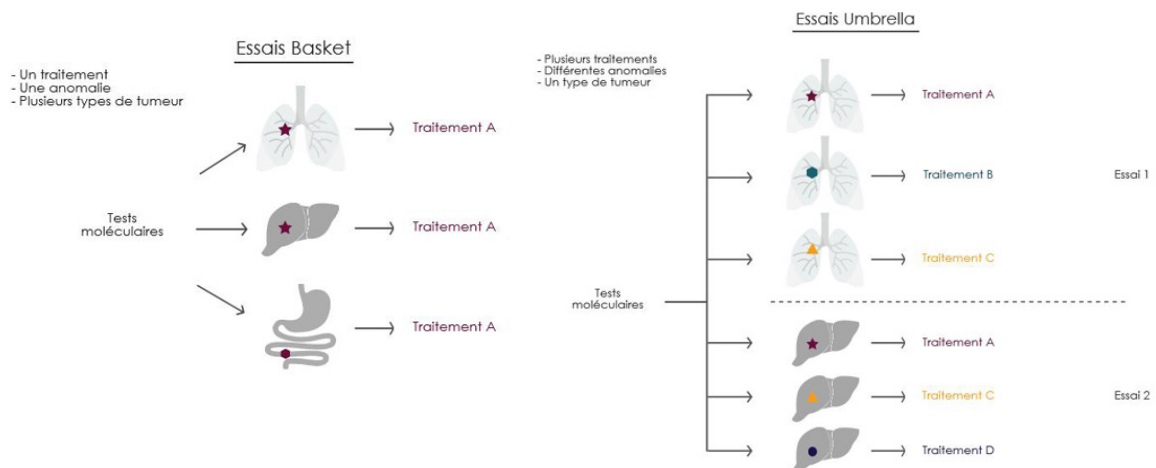
#### **d. La thérapie moléculaire ciblée**

Il s'agit d'un traitement médicamenteux ayant pour cible les anomalies spécifiques du cancer (gènes, protéines, environnement tissulaire) qui permettent au cancer de se développer. L'objectif de la thérapie moléculaire ciblée est d'éliminer les cellules cancéreuses ou de stopper leur croissance tout en préservant les cellules normales. Elles sont généralement associées à une chimiothérapie ou à un autre traitement anticancéreux et présentent moins d'effets secondaires que les autres prises en charge. Les effets secondaires les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux et des réactions cutanées.

Parmi les différents modèles de thérapies moléculaires ciblées proposées en recherche clinique, deux approches méritent d'être mentionnées : les essais « panier » et les essais « parapluie » (Figure 5). En effet, puisqu'il n'est pas possible de se fonder sur la seule présence d'une anomalie moléculaire pour prédire la réponse à un traitement, il est nécessaire de démontrer l'efficacité d'un traitement dans chaque type de cancer où une même anomalie est retrouvée (Chauvet 2018).

Ainsi, les essais « panier », appelé également essai « *basket* » testent généralement un seul traitement dans un grand nombre de localisations tumorales présentant toutes une ou plusieurs altérations ciblées par ce traitement. Ces essais permettent d'évaluer l'efficacité d'un même traitement dans différents types de cancers. Ils offrent ainsi la possibilité d'élargir les indications de prescription d'un médicament en cas d'efficacité démontrée dans un nouveau type de cancer ou, au contraire, de constater ou de confirmer l'absence d'intérêt de ce traitement dans une ou plusieurs autres localisations tumorales.

Les essais « parapluie », appelés également essais « *umbrella* » évaluent l'efficacité de plusieurs traitements visant des cibles différentes dans un seul type de cancer. Les patients inclus dans l'essai reçoivent un traitement en fonction des anomalies moléculaires de leur tumeur.



**Figure 5 : Principe des essais « basket » et « parapluie »**

### **e. L'hormonothérapie**

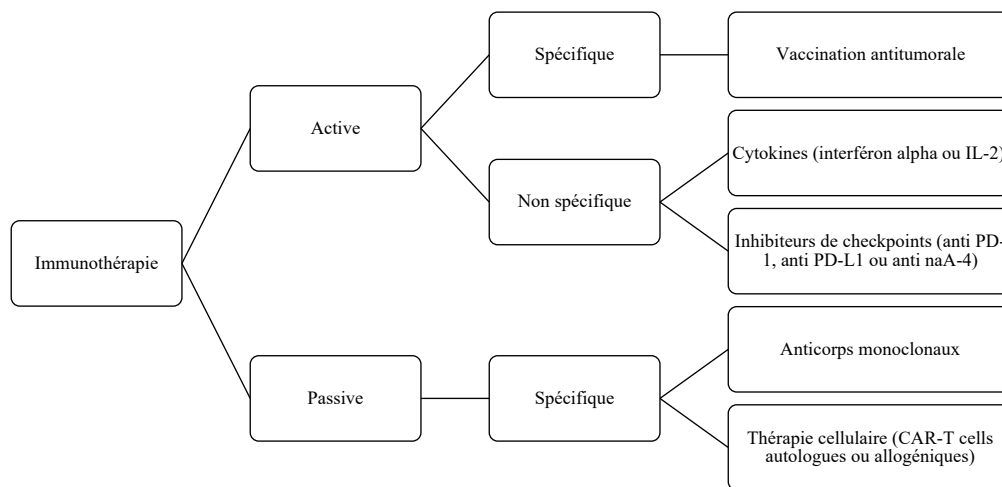
Il s'agit d'un traitement qui consiste à réduire ou empêcher la production d'hormones stimulant la croissance des cellules cancéreuses afin de ralentir ou de stopper le développement du cancer. Tous les cancers ne sont pas hormonosensibles. Cependant la majorité des cancers du sein, les cancers ovariens, de l'utérus, de la prostate et de la thyroïde le sont. L'hormonothérapie agit soit par inhibition de la sécrétion d'hormones soit par blocage de leurs récepteurs. L'hormonothérapie peut être proposée seule ou en association avec d'autres traitements (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie).

Chez la femme, les principaux effets secondaires de l'hormonothérapie sont des bouffées de chaleurs, des raideurs articulaires, des douleurs musculaires, une augmentation du risque de cancer de l'endomètre et de thrombophlébite ainsi qu'une prise de poids. Chez l'homme, les principaux effets secondaires de l'hormonothérapie sont une perturbation de la libido, une diminution des capacités sexuelles et une prise de poids.

### **f. L'immunothérapie**

L'immunothérapie fait partie des nouvelles stratégies utilisées dans la lutte contre le cancer. Il s'agit de l'une des avancées médicales majeures des dix dernières années et aujourd'hui l'une des voies de recherche les plus prometteuses en oncologie. En effet, tandis que les thérapies anticancéreuses traditionnelles agissent directement sur les cellules cancéreuses afin de les détruire, l'immunothérapie, quant à elle, est une solution thérapeutique qui ne vise pas directement la tumeur mais qui agit sur le système immunitaire du patient afin de l'aider à se défendre contre les cellules cancéreuses et les éliminer. Elle va avoir pour objectifs de stimuler les propres défenses immunitaires du patient et de lever les freins induits par les cellules cancéreuses. L'immunothérapie anti-cancéreuse utilise différents mécanismes

d'action ciblant le système immunitaire du patient. Elle se divise en deux grands types, l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active (Figure 6).



**Figure 6** : Schéma des différents types d'immunothérapie

- L'immunothérapie active est relativement récente car elle est utilisée depuis 2010. Elle vise à stimuler directement le système immunitaire existant afin que celui-ci puisse contrecarrer les mécanismes d'échappement mis en œuvre par les cellules cancéreuses (Bellesoeur 2016).
- L'immunothérapie passive est utilisée depuis 1997. Elle consiste à apporter de nouveaux effecteurs immunologiques, fabriqués en laboratoire, qui vont attaquer les cellules cancéreuses comme le ferait le système immunitaire.

L'immunothérapie active est divisée en deux sous-types : l'immunothérapie active spécifique et l'immunothérapie active non spécifique.

- L'immunothérapie active spécifique est synonyme de vaccination antitumorale. Elle consiste à injecter au patient des composants dérivés des cellules cancéreuses qui sont immunogènes, c'est-à-dire capables de déclencher une réponse immunitaire. Le but de cette vaccination est de stimuler et de diriger spécifiquement le système immunitaire contre les cellules cancéreuses. Les vaccins sont personnalisés et adaptés à la tumeur du patient.

- L'immunothérapie active non spécifique a pour objectif de stimuler l'activité globale du système immunitaire sans cibler spécifiquement la tumeur. Pour cela, les cytokines<sup>26</sup> et les inhibiteurs de checkpoints<sup>27</sup> peuvent être utilisés.

L'immunothérapie passive spécifique utilise des substances fabriquées en laboratoire dont le rôle est de mimer certaines molécules du système immunitaire et ainsi d'attaquer des cellules spécifiques. En effet, les cellules tumorales présentant un profil antigénique particulier, il est possible de fabriquer artificiellement des anticorps spécifiques, appelés anticorps monoclonaux (AcM)<sup>28</sup> qui induisent la destruction des cellules cancéreuses. Une autre technique consiste à utiliser des Lymphocytes T activés ex-vivo, on parle alors de thérapie cellulaire<sup>29</sup>.

La prise en charge des cancers a énormément évolué au cours de ces dernières années. Depuis les débuts de la lutte contre le cancer au XIX<sup>ème</sup> siècle, soin et recherche n'ont jamais été totalement dissociés. Les essais cliniques sont en effet de plus en plus perçus par les médecins et les patients comme une opportunité supplémentaire de survie en cas de cancer avancé, et ce, malgré les incertitudes qui entourent leur réalisation (Besle 2018).

---

<sup>26</sup> Protéines synthétisées par les cellules immunitaires à la suite d'une inflammation. Elles sont présentes naturellement dans le corps en cas d'infection et entraînent l'activation du système immunitaire.

<sup>27</sup> Appelés également immunomodulateurs ils ont pour objectif de rétablir l'action du système immunitaire en levant les mécanismes d'inhibition mis en place par les cellules cancéreuses. Lorsque les patients développent un cancer, des cellules tumorales vont développer à leur surface des cellules immunitaires, appelés ligands PD-L1 qui vont se lier avec des récepteurs PD-1 situés à la surface des cellules immunitaires. Ce phénomène va induire un détournement du dispositif de contrôle habituel géré par le système immunitaire du patient. L'organisme ne peut donc plus lutter contre les cellules cancéreuses car il n'a plus de moyen pour les reconnaître comme des agents étrangers.

<sup>28</sup> Ils se lient aux molécules cibles exprimées par les cellules cancéreuses puis, soit ils activent le système immunitaire, soit ils délivrent des toxines directement aux cellules cancéreuses. Il s'agit d'une immunothérapie passive, car les anticorps ont une action immédiate mais transitoire, ils n'ont pas d'effet mémoire.

<sup>29</sup> Thérapie cellulaire : consiste à modifier génétiquement les cellules immunitaires du patient. L'objectif est d'induire chez le patient une réponse antitumorale par transfert de lymphocytes T spécifiques des tumeurs. Des lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient et modifiés in vitro pour conduire à l'expression de récepteurs spécifiques à leur surface, qui reconnaissent un antigène tumoral. Une fois modifiées, ces cellules appelées Chimeric Antigen Receptor-T (CAR-T), sont multipliées au laboratoire et réinjectées au patient, on parle de processus autologue puisque les cellules appartiennent au même patient. Cette technique permet de s'affranchir des contraintes de rejet. La deuxième technique est dite allogénique, c'est-à-dire que les cellules CAR-T sont produites à partir d'un donneur sain.

## II<sup>ème</sup> PARTIE : LE CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE

### 1. Définition du consentement

La décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain définit le consentement comme « *une manifestation libre, éclairée et écrite [...] de la volonté d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale donnée, après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du code de la santé publique, ainsi que les documents afférents à ce consentement, dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique* ». Les « *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* » édition 6 (ICH E6) définissent le consentement comme un « *processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai pouvant influencer sa décision* ».

Le consentement éclairé n'est donc pas uniquement un critère éthique à prendre en considération lors d'un sujet de recherche mais il est considéré comme une base légale (Obtel et al. 2011). Il doit être signé avant le début de procédure de l'essai. Il est qualifié de libre, c'est à dire donné en l'absence de contrainte, et il doit être éclairé, c'est-à-dire précédé par une information. Cela signifie qu'avant même d'obtenir l'information à laquelle le patient va consentir et de déterminer s'il possède les capacités *internes* à traiter cette information, il faut s'assurer qu'il ne subit aucune contrainte *externe*. L'article 36 (R.4127-36) du Code de la Santé Publique portant sur le consentement libre et éclairé précise bien que le patient doit être « en état d'exprimer sa volonté », à savoir d'exercer son autonomie qui n'est autre que l'autodétermination d'une volonté par elle-même (du grec *auto nomos* = ma propre loi).

Étymologiquement, le verbe consentir se compose d'un préfixe « con » et d'un radical « sentir ». En latin, le verbe transitif « *sentio* », se réfère non seulement au verbe français « ressentir », mais également « sentir » et « exprimer un avis ». Le préfixe « *cum* » peut être traduit en français par « avec ». Littéralement consentir peut donc être traduit par « ressentir ensemble » ou « être du même avis » ou encore « trouver un sens commun ». Le terme consentement fait donc référence à l'action de prendre une décision collégiale, de donner son accord à une action, à un projet.

## **2. Origine du consentement**

La recherche médicale est aussi ancienne que la médecine elle-même. En effet, le recours à l'expérimentation humaine pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament ou d'une technique médicale est une idée ancienne en Occident. Elle est déjà évoquée dans les écrits de médecins grecs, romains et arabes de l'Antiquité. À cette époque, Hippocrate a été le premier médecin à définir les principes éthiques de la recherche chez la personne humaine, principes qui sont toujours respectés aujourd'hui, et que l'on peut retrouver dans le serment d'Hippocrate, prêté par les médecins en Occident avant de commencer à exercer (Lombard 2010)(Marchand 2018). Cependant, il faut attendre le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle pour voir apparaître le besoin de réglementer la recherche médicale à la suite de la découverte des expériences nazies dans les camps de concentration allemands durant la seconde guerre mondiale (Brondex-Hasapis 2010). C'est face à ces expérimentations criminelles sur des sujets non consentants que le Code de Nuremberg a été créé en 1947 par l'Association Médicale Mondiale (2015). Il contient dix articles [Annexe 1] ayant pour objectif de définir les conditions dans lesquelles une expérimentation humaine peut être faite. Il a contribué à l'émergence de la

bioéthique<sup>30</sup> moderne en fixant pour la première fois la légitimité des expériences médicales, tout en mettant en place des règles destinées à protéger les sujets qui y participent avec l'instauration du « consentement éclairé » (Halioua 2010). Ainsi, le premier article du Code de Nuremberg stipule que « *Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de la capacité légale totale pour consentir et qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie* ». Le code de Nuremberg, et notamment l'article 1, est ajouté dans le code civil dans l'article 36 qui définit que « *Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas. Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences. Si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que la personne de confiance, à défaut, la famille ou un de ses proches ait été prévenu et*

---

<sup>30</sup> Discipline qui étudie les problèmes d'éthique liés à la recherche en biologie, en médecine, en génétique et à leurs applications. La bioéthique veille au respect de la personne humaine.

*informé, sauf urgence ou impossibilité. Les obligations du médecin à l'égard du patient lorsque celui-ci est un mineur ou un majeur protégé sont définies à l'article R. 4127-42 ».*

En 1948, la Déclaration universelle des droits de l'homme instaure les principes de liberté, sécurité, égalité et dignité humaine avec notamment l'article 1 qui stipule que « *Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits* ». Le code international de déontologie médicale est adopté en 1949 par la troisième assemblée de l'Association Médicale Mondiale. Il a pour objectif d'énumérer des principes généraux de la pratique médicale tels que les devoirs généraux du médecin, les devoirs envers le malade et les devoirs des médecins entre eux.

La déclaration d'Helsinki est adoptée par l'Association Médicale Mondiale en 1964 à la suite du scandale de la thalidomide. Elle a pour objectif de définir les bases de l'éthique dans la recherche biomédicale impliquant des êtres humains et de servir de guide aux médecins. Dans la version de 1965, on retrouve les notions de primauté de l'être humain sur l'intérêt de la science et de la société, le recueil du consentement éclairé du sujet pour participer à une étude ainsi que la mise en place d'un Comité d'Éthique (CE) indépendant dont le rôle est d'évaluer les protocoles des études et d'émettre un avis. Cependant il faut attendre 1996 pour que le serment d'Hippocrate soit complété avec la notion de respect de la volonté et de l'autonomie du patient. La version de 1996 de la déclaration d'Helsinki puis celle de 2000 indiquent qu'aucune exigence réglementaire, juridique ou éthique nationale ne peut éliminer ou réduire le niveau de protection des sujets humains tel que cela est défini dans la Déclaration. On compte au total 7 révisions de la Déclaration d'Helsinki, dont la dernière en 2013, faisant de ce texte encore aujourd'hui la référence en termes de protection des sujets humains soumis à une recherche médicale.

### **3. Grands principes éthiques**

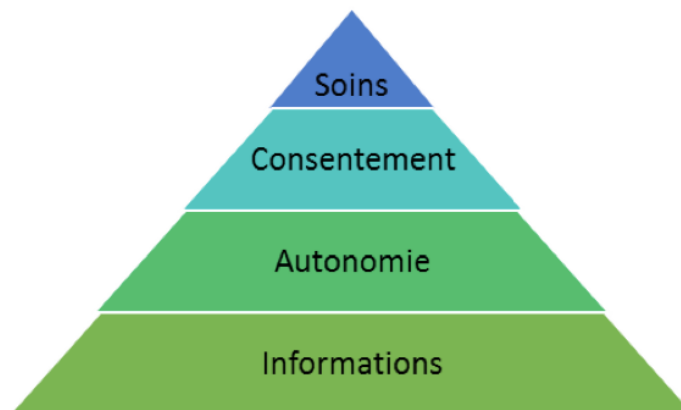
La protection et le respect des participants à une recherche clinique reposent sur les principes de l'autonomie, de la bienfaisance, de la non-malfaisance et de la justice introduits par la théorie du principisme élaborée par Tom Beauchamp et James Childress dans un ouvrage publié pour la première fois aux États-Unis en 1979 et dont la traduction française est parue en 2007 aux éditions Les Belles Lettres sous le titre « Les Principes de l'Éthique Biomédicale ».

#### **a. Autonomie et respect de l'autonomie**

L'autonomie est définie par la capacité à se gouverner soi-même. Elle présuppose la capacité de jugement, c'est-à-dire la capacité de prévoir et de choisir, et la liberté de pouvoir agir, accepter ou refuser en fonction de son jugement (Pirnay 2015). Cette liberté doit s'exercer dans le respect des lois et des usages communs. L'autonomie d'une personne relève ainsi à la fois de la capacité et de la liberté. La capacité peut être définie par la faculté d'une personne de prendre une décision la concernant. Celle-ci doit être non entravée par des circonstances physiques, psychologiques ou mentales, susceptibles d'invalider son jugement. Le principe d'autonomie joue un rôle central dans l'éthique médicale puisque la conséquence la plus directe de ce principe est le consentement éclairé. Respecter l'autonomie d'autrui suppose quelques conditions :

- Que l'on donne toute l'information nécessaire à une prise de décision éclairée,
- Que l'on ait vérifié que cette information a été comprise,
- Que l'on s'assure de la capacité de la personne malade à vouloir décider,
- Que la décision prise soit cohérente avec ces trois préalables (Beauchamp et Childress 1994).

L'autonomie n'est donc pleine et entière que si le patient a été clairement informé et s'il a la capacité et la liberté de consentement. Il ne s'agit pas seulement d'un droit, mais d'une responsabilité partagée, d'un choix issu d'une décision collégiale entre le patient et le praticien. L'autonomie reste en ce sens toujours encadrée par l'information d'une part et le consentement d'autre part (Braconni et al. 2017) (Figure 7).



**Figure 7 :** *Pyramide de l'éthique des soins selon M. Braconni dans les « Réflexions éthiques sur le principe de l'autonomie du patient », 2017*

Le patient doit être celui qui prend la décision finale sur les questions qui le concernent. Il s'agit du respect pour chacun de disposer soi-même de sa santé et de choisir les options qui correspondent à ses souhaits, ses valeurs ou ses projets de vie (Braconni et al. 2017). Le patient est donc libre de participer à la recherche ou non en disposant de tous les éléments nécessaires à sa prise de décision.

### **b. Bienfaisance**

La bienfaisance peut être définie comme le fait de toujours agir dans le meilleur intérêt du participant à l'étude. De ce principe découle l'évaluation du bénéfice-risque, c'est à dire que les bénéfices pour le patient doivent être supérieurs aux risques qu'il encoure en participant à l'étude (Huillard 2016). Les risques doivent donc être évalués, mesurés et expliqués au patient avant son inclusion dans l'étude.

### **c. Non-malfaisance**

Le principe de non-malfaisance s'inspire du « *primum non nocere* » d'Hippocrate qui signifie « d'abord ne pas nuire ». Il traduit le devoir de causer aussi peu de mal que possible au participant à la recherche (Goussard 2007). Il rejoint le principe de bienfaisance dans le sens où l'intérêt du patient doit être la priorité du médecin (Maud Rouchouse, Elodie Lemoine). On retrouve donc la notion de bénéfice-risque évoquée dans le paragraphe précédent à la différence près que la bienfaisance « commande » des actions tandis que la non-malfaisance en proscriit (Tessier 2016). Dans le cadre de la recherche clinique, de plus en plus de questionnaires sur la qualité de vie des patients sont proposés au cours de l'étude afin d'évaluer l'impact de la maladie et du traitement à l'étude sur le quotidien du patient. De même, les effets secondaires sont recueillis à chaque consultation du patient. Cela fait écho au principe de non-malfaisance puisque, la participation d'un patient à une étude peut être interrompue dans le cas où les bénéfices attendus sont inférieurs aux contraintes engendrées par l'étude et la prise du traitement.

### **d. Justice**

Le principe de justice traduit que la recherche doit assurer une répartition équitable des risques et des bienfaits, c'est-à-dire qu'il interdit l'exploitation de populations vulnérables au profit de la recherche (Delassus 2017). Celle-ci ne devrait pas être menée chez une population ayant peu de chances de bénéficier des résultats (Conseil des Organisations internationales des Sciences et Organisation mondiale de la Santé 2003). Par exemple, une recherche clinique impliquant un médicament expérimental ne peut être effectuée dans un pays qu'à la condition que le traitement soit disponible par la suite dans ce pays.

## 4. Recueil du consentement éclairé

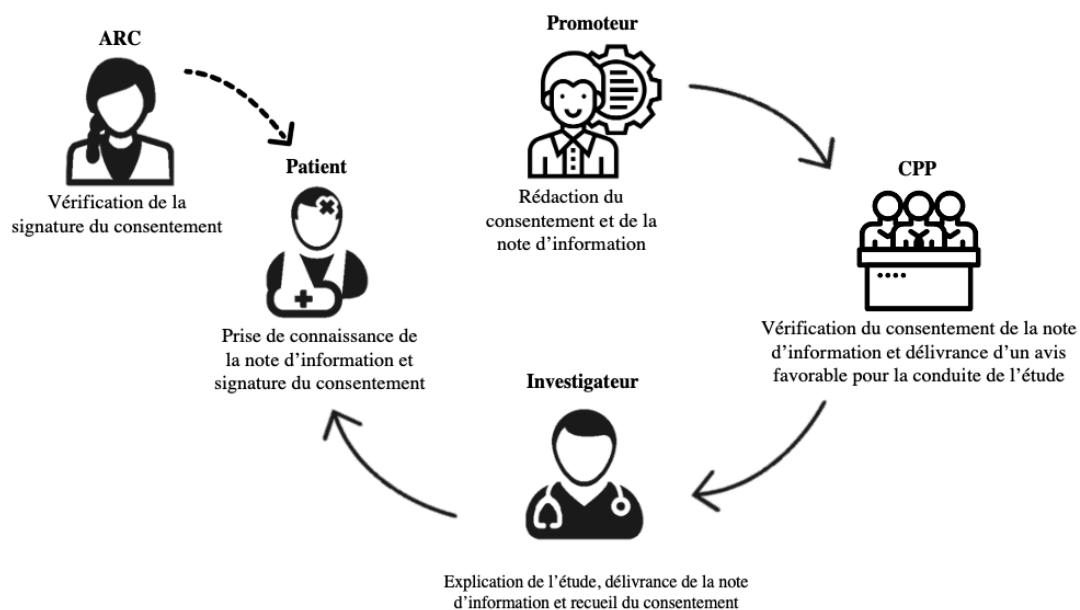
### a. Les acteurs de la recherche clinique en lien avec le consentement et l'information au patient

Plusieurs acteurs de la recherche clinique ont une responsabilité vis à vis du consentement de l'information au patient (Figure 8).

- **Le promoteur** : il s'agit de la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il peut être un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service, une association, un établissement de soins ou une personne physique (par exemple un médecin) (Journal officiel de la République Française 2006). Avant le début de l'essai, le promoteur est en charge de la rédaction des documents de l'étude et a pour obligation de soumettre la note d'information au CPP et d'obtenir l'avis favorable de celui-ci.
- **Le CPP** : composés de professionnels de la santé et de membres non-médecins, les CPP sont agréés par le Ministre chargé de la santé et sont garants de la préservation des droits, de la sécurité et du bien-être des participants se prêtant à un essai. Conformément à l'article L 1123-7 du code de la santé publique, les comités s'assurent notamment que la protection des participants à la recherche impliquant la personne humaine est assurée (information préalable, recueil du consentement, période d'exclusion, délai de réflexion...), que la recherche est pertinente, que l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisant. Ils sont chargés de donner un avis motivé préalablement à toute RIPH. Cet avis, s'il n'est pas favorable, interdit la mise en place de la recherche.
- **Le médecin investigateur** : il s'agit du médecin qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique au sein de leur centre d'investigation. Pour les essais qui concernent un médicament le médecin investigateur doit être un médecin justifiant d'une expérience dans le domaine étudié. Le médecin investigateur a pour responsabilité de recueillir le

consentement des sujets. Il précise clairement le contenu de l'information donnée aux sujets et les modalités du recueil de leur consentement.

- **L'Attaché de Recherche Clinique (ARC)** : il s'agit de la personne mandatée par le promoteur en charge de vérifier le respect par le médecin investigateur du protocole de l'essai, de l'application de la loi et des BPC et de s'assurer du recueil correct et complet des données qui seront envoyées à l'analyse. L'ARC est garant du respect des droits, de la sécurité et de la protection des personnes se prêtant à la recherche en vérifiant notamment les signatures et date de signature du consentement éclairé à chaque nouvelle inclusion de patient dans l'étude.
- **Le patient** : il s'agit de la personne qui reçoit la note d'information, signe et date le consentement afin d'affirmer sa volonté de participer à l'essai qui lui est proposé.



**Figure 8** : Les différents acteurs de la Recherche Clinique en lien avec le consentement et la note d'information

### b. La note d'information : un outil indispensable au recueil du consentement

Le droit pour le malade d'être informé et son droit d'exprimer sa volonté sont étroitement liés puisque l'information est le prérequis indispensable en vue de recueillir le

consentement du patient (Gzil et Hirsch 2012). « *Étymologiquement, informer signifie “façonner”, “mettre en forme,” une matière brute. Ce n’est que progressivement qu’informer prend le sens d’instruire, d’éduquer, c’est-à-dire de donner une forme à l’esprit. [...] Le mot “informer” a été utilisé initialement pour décrire l’art de donner la forme à la matière, originellement le bois. Aristote utilise ce terme pour décrire le travail de l’ébéniste, qui, petit à petit, enlevant copeaux après copeaux avec son ciseau, “in-forme” la matière brute du billot de bois pour en faire une statue d’Hermès ou d’Apollon. Dans cette image empruntée à Aristote, l’idée de “matière” renvoie à l’existence d’une présence qui résiste. Dans cet ordre d’idées, l’information vient rencontrer une personne qui n’est pas vierge de toute connaissance, mais un sujet avec son histoire personnelle, ses croyances, ses convictions propres, ses émotions. Le patient réagit en fonction du “roman de sa maladie”. » (Marzano 2006). Le consentement doit être éclairé, c’est à dire qu’il doit être donné en connaissance de cause grâce aux informations qui sont préalablement communiquées au patient. Un essai clinique ne peut être mené sans information préalable de la personne sur laquelle est mené l’essai. Le processus de recueil du consentement ne peut donc pas débuter tant le patient n’a pas été informé par le médecin par oral et par écrit. Les informations communiquées sont résumées dans un document nommé la note d’information. Ce document reprend les informations suivantes :*

- L’objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée,
- Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d’arrêt de la recherche avant son terme,
- Les éventuelles alternatives médicales,
- Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d’arrêt prématuré de la recherche, et en cas d’exclusion de la recherche,
- L’avis favorable du CPP et de l’autorisation de l’ANSM (si applicable),

- Le droit de communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant la santé du patient,
- Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévue par le protocole,
- Le droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait,
- Les différentes modalités de traitement de ses données personnelles d'après le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)<sup>31</sup>. Ainsi, les informations suivantes doivent figurer dans la note d'information :
  - L'identité du responsable de traitement (généralement, il s'agit du promoteur de l'étude),
  - Les coordonnées du Délégué à la Protection des Données (DPD ou DPO pour Data Protection Officer)<sup>32</sup> désigné,
  - La durée de conservation des données,
  - Les transferts de données hors de l'Union européenne si applicable,
  - La Méthodologie de Référence (MR)<sup>33</sup> concernée ou l'autorisation délivrée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

---

<sup>31</sup> Entré en vigueur le 25 mai 2018, 2 ans après l'adoption du texte, le RGPD encadre juridiquement la collecte et le traitement des données personnelles sur le territoire de l'Union Européenne. Ce règlement fait suite à la Loi Française Informatique et Libertés de 1978. L'objectif est d'uniformiser et de renforcer la réglementation autour de l'utilisation des données personnelles des professionnels dans l'ensemble des pays européens.

<sup>32</sup> En droit européen, le Délégué à la Protection des Données est la personne chargée de la protection des données personnelles au sein d'une organisation.

<sup>33</sup> Les MR offrent un cadre sécurisé pour la mise en œuvre des traitements de recherche dans le domaine de la santé. La MR-001 encadre les traitements comprenant des données de santé, réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement exprès ou écrit, libre et éclairé, du patient ou celui de ses représentants légaux.

### **c. Principes généraux du recueil du consentement éclairé**

D'après l'article 36 (article R.4127-36) du Code de la Santé Publique (CSP), « *le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas. Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences* ».

Seuls les médecins investigateurs déclarés au CPP et identifiés comme étant délégués sur cette tâche sont habilités à délivrer l'information et à recueillir le consentement (European medicines agency 2018). Le consentement doit être recherché avant tout acte entrant dans le champ de la recherche, sauf dans certaines situations d'urgence (par exemple réanimation), et être accompagné d'une information à la personne se prêtant à la recherche délivrée par un médecin (Martin 2013). Il doit être daté et signé par la personne participant à la recherche et par le médecin investigateur ayant délivré l'information.

Un délai de réflexion est accordé à la personne après la délivrance de l'information et avant la signature du formulaire de consentement. La personne qui a consenti à participer à la recherche conserve la note d'information ainsi qu'un exemplaire du formulaire de consentement écrit, daté et signé par les deux parties. Le médecin investigateur met en place des dispositions qui permettent de prouver que la personne qui a consenti à se prêter à la recherche a été informée et a exprimé son consentement dans le respect des exigences législatives et réglementaires en vigueur en conservant l'original du formulaire de recueil du consentement daté et signé, en précisant dans le dossier médical de la personne qui se prête à la recherche, la participation de celle-ci à cette recherche, les modalités du recueil de son consentement, ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de ce recueil. Il n'est pas définitif puisque le patient peut décider à tout moment de retirer son consentement et

donc de mettre fin à sa participation dans l'étude. Dans ce cas, le médecin doit l'avoir informé que le retrait de son consentement n'a pas de conséquence sur sa prise en charge thérapeutique.

En fonction de la catégorie de la Recherche, le consentement du patient est différent. Ainsi, pour les RIPH de catégorie I le consentement doit être recueilli par écrit. Pour les RIPH2 de catégorie II, le consentement doit être libre, éclairé et exprès, c'est à dire oral ou écrit. Enfin, pour les RIPH de catégorie III, le consentement doit être obtenu via une déclaration de non-opposition libre et éclairée.

#### **d. Recueil du consentement chez les populations vulnérables**

La déclaration d'Helsinki stipule que « *La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent* ». Lorsque la recherche implique une personne en incapacité de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes en incapacité de donner un consentement ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes. Lorsqu'une personne considérée comme en incapacité de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, par exemple les enfants, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Dans tous les cas, l'avis du patient doit être recherché et l'étude doit lui être expliquée de manière adaptée à son âge et à son niveau de compréhension. Des outils d'informations sont notamment dédiés aux enfants et utilisent par exemple des supports

expliquant l'étude sous forme de bande-dessinée. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte cette recherche. Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé, par exemple en réanimation. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné en amont du début de la recherche. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal. Ainsi, le recueil du consentement doit se faire autant que possible, et si la situation le permet, auprès de la personne concernée par la recherche ou par son représentant légal.

En pratique, le médecin investigateur a la responsabilité de délivrer l'information au patient concernant la recherche à l'oral et à l'écrit en lui remettant la note d'information. Il doit répondre aux questions du patient et lui laisser un temps de réflexion nécessaire. Si le patient accepte de participer à la recherche, il doit parapher chaque page de la note d'information et du consentement, renseigner son nom, son prénom ainsi que ses coordonnées et dater et signer le consentement. Le patient conserve la note d'information et un exemplaire du consentement signé tandis que le centre investigateur est en charge de l'archivage de l'original. Ce document est contrôlé lors des visites de monitoring par les ARC.

# III<sup>ème</sup> PARTIE : LES FACTEURS INFLUENCANT LA PARTICIPATION A UN ESSAI CLINIQUE EN CANCEROLOGIE

La recherche en cancérologie évoluant constamment, et le nombre d'essais cliniques dans ce domaine augmentant considérablement, il est intéressant de s'interroger sur les déterminants de la participation d'un patient à un essai clinique. La vulnérabilité des patients atteints d'un cancer, la dyade thérapeutique et la littératie semblent être les facteurs principaux influençant le recueil du consentement libre éclairé. Cependant d'autres facteurs comme l'influence du type d'étude et les pathologies étudiées, les éléments contextuels au moment de la visite d'inclusion dans l'étude et le rôle des médias peuvent être cités. Ainsi, cette partie a pour objectif de lister de manière non exhaustive les différents facteurs pouvant influencer sur la signature du consentement des patients atteints d'un cancer.

## 1. La vulnérabilité des patients atteints d'un cancer

La multiplication des essais cliniques nécessite de s'interroger sur la capacité des patients atteints d'un cancer à donner de manière libre et éclairé leur consentement. En effet, il est nécessaire de prendre en compte leur vulnérabilité face à la maladie. Le terme vulnérabilité est d'origine latine, *vulnus*, *vulneris*, « la blessure », verbe *vulnerare*, « blesser », et encore *vulnerabilis* qui signifie « qui peut être blessé » et « qui blesse » (Liendle 2012). Selon le dictionnaire Larousse, le vulnérable est celui « qui peut être blessé, frappé », « qui peut être facilement atteint, qui se défend mal ». Le terme a pour synonymes « fragile » et « sensible ». La notion de vulnérabilité renvoie à la finitude et à la fragilité de l'existence humaine. Les personnes vulnérables sont celles qui sont menacées dans leur autonomie, leur dignité ou leur intégrité, physique ou psychique. "*La vulnérabilité peut résulter de l'âge, de la*

*maladie, d'une infirmité, d'une déficience physique ou psychique ou d'un état de grossesse. Une personne mineure est considérée en soi comme en état de vulnérabilité"* (Encyclopédie de l'Agora). Ainsi, le patient atteint d'un cancer entre pleinement dans la définition de la vulnérabilité.

Même si tout est fait sur le plan des campagnes d'information pour démystifier le cancer et lui retirer son image négative, il reste malgré tout encore synonyme de mort dans l'imaginaire collectif (Marx et Reich 2009). « *Les manifestations du cancer se singularisent par leur caractère invisible. Cela jusqu'à la phase ultime, c'est à dire lorsqu'il est trop tard. Souvent découverte par hasard ou au cours d'un examen de routine, la maladie peut avoir atteint un stade avancé sans afficher de symptôme particulièrement remarquable* » (Sontag 2009). Le cancer peut donc être silencieux et son annonce, brutale, car le patient ne présente pas toujours de signes avant-coureurs. La maladie apparaît ainsi toujours comme un bouleversement dans la vie du patient, qui passe du statut de personne à celui de malade. La maladie est d'abord un fait social : sa nature et sa distribution sont différentes selon les époques, les sociétés et les conditions sociales (Herzlich 1984). Il s'agit d'un " fait social total " car elle mobilise différentes dimensions de la société : familiale, économique, politique, éducative, professionnelle, religieuse, symbolique... Ainsi la personne atteinte d'une maladie n'a plus la même place dans la société qu'avant l'apparition de celle-ci, créant une rupture entre sa vie « avant la maladie » et celle « après la maladie ». Cela est d'autant plus marqué lorsque la maladie est un cancer, qui est dans les représentations collectives toujours assimilé à la mort, sans prendre en compte le type de cancer, la durée de survie du malade, la spécificité du cas et les avancées thérapeutiques. Ainsi le cancer reste le plus souvent envisagé comme une pathologie à visage unique, avec une image de la mort à grande échelle, incontrôlable et incontrôlée (Soum-Pouyalet 2006). En 2014, Jacqueline Maillard, psychologue, écrivait « *Le mot cancer reste associé à la mort, chargée d'un imaginaire individuel et collectif d'emblée à*

*explorer ; souvent non pris en compte, ce soubassement psychique peut empêcher que se construise une position active avec adhésion raisonnée aux traitements proposés. La charge émotionnelle réactivée du côté de la détresse psychique contribue à renforcer le lien de dépendance à l'autre supposé savoir et pouvoir guérir de la vie et de la mort par-delà même la maladie »* (Maillard 2014). L'enquête PACE (Patient Access and Cancer Care Excellence) menée dans 6 pays (Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Japon, États-Unis et France) par les laboratoires Lilly et GSK en 2013 révèle que sur 500 personnes interrogées en France, 32% considèrent que l'annonce du diagnostic d'un cancer est synonyme de mort assurée (Laboratoire Lilly & GSK 2013). Une étude intitulée « Représentations sociales du cancer et de la chimiothérapie : enjeux pour la définition de la situation thérapeutique » et publiée en mai 2010 dans le journal « Le bulletin du cancer » a exploré les représentations sociales de la maladie, à la fois chez les patients et chez les médecins. Dans cette étude, il été demandé aux participants de produire une série de cinq mots de façon spontanée, à partir des mots inducteurs « cancer » et « chimiothérapie ». Dans un second temps, les répondants devaient classer les mots produits suivant l'importance qu'ils leur accordaient. Les auteurs indiquent : « *On peut noter, de prime abord, le contenu anxiogène des représentations du cancer des patients et des médecins (les termes mort, souffrance, grave, peur en témoignent). Ces représentations, au contenu proche de l'image de « fléau social » du cancer, sont également présentes dans la société française et reflètent l'inscription historique de cette maladie et de son statut de maladie prototypique de la catégorie des « maladies graves », « incurables » et « douloureuses »* » (Marie et al. 2010). Bien que souvent stigmatisé dans la représentation collective, on assiste aujourd'hui à une certaine « normalisation » du cancer qui est évoqué de plus en plus régulièrement dans les conversations quotidiennes et ce, d'autant plus facilement que le nombre de personnes directement concernées (malades et entourage) augmente sans cesse.

Comme l'évoque Élisabeth Lucchi, dans son mémoire intitulé « Études randomisées cliniques : question éthique » : « *la cancérologie n'est certes pas l'unique lieu de la rencontre entre la recherche et la médecine, mais elle est en tous cas un domaine où la "recherche clinique" est omniprésente, mettant en scène des techniques lourdes (associations radiochimiothérapeutiques, intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, immunothérapies par exemple) face à des patients fragilisés par une maladie qui n'est jamais anodine tant sur le plan physique que sur le plan psychique* » (Lucchi 1996). Le malade venant d'être diagnostiqué d'un cancer reçoit un nombre considérable d'informations, tant sur sa pathologie, son diagnostic que sur sa prise en charge thérapeutique. Pour lui, commence un véritable parcours du combattant puisqu'il rencontre généralement différents professionnels de santé tels que les médecins oncologues, les infirmières, les psychologues, les radiothérapeutes (en cas de prise en charge par radiothérapie), les nutritionnistes... Souvent non familier avec les termes médicaux, il se voit bombardé d'informations qu'il ne comprend généralement pas et se retrouve dans une position où il n'est pas maître de choisir (Nélaton 2014).

Dans ce contexte, comment s'assurer que le patient, à qui l'équipe soignante propose de participer à une étude clinique, comprend les informations qui lui sont expliquées et dans quelle mesure est-il capable de signer un consentement libre et éclairé ? Est-il en pleine possession de ses capacités ? A-t-il vraiment le choix ? Dans ce sens, la vulnérabilité peut être considérée comme un obstacle au consentement libre et éclairé (Fazilleau 2018).

## **2. La dyade thérapeutique**

La dyade thérapeutique est un terme du philosophe Richard Zaner qui traduit la relation singulière entre le médecin et le patient. On parle de « dyade » car le médecin et le patient sont les deux personnages concernés et de « thérapeutique » puisque la finalité commune est la

thérapie, c'est-à-dire le retour à la santé du malade. « *La relation du médecin et son patient est une relation intersubjective qui ne peut se réduire à une simple relation professionnelle. En informant le patient, en le traitant d'égal à égal, le médecin inclut le patient dans le processus décisionnel et lui permet de préserver l'estime de soi* » (Gzil et Hirsch 2012). Cependant, cette relation est déséquilibrée et asymétrique puisque l'on trouve d'un côté le médecin qui possède la connaissance et le pouvoir de décider et de l'autre côté, le patient, malade vulnérable, qui ne possède pas la connaissance de sa maladie et donc se réfère à son médecin (Lamau 2005). En effet, même si aujourd'hui le processus de décision est plus collégial, le médecin reste l'agent de la décision médicale (Nélaton 2019)(Poulet 2018). On parle souvent de paternalisme, modèle traditionnel en France, où le médecin est décideur pour le patient, qui s'oppose au modèle informatif défini dans le cadre d'un essai clinique, dans lequel le médecin doit proposer les différentes options avec leurs avantages et leurs inconvénients et c'est le patient qui prend sa propre décision. En effet, la seule personne qui soit à même de décider pour le patient est le patient lui-même et il n'est pas dans les prérogatives du médecin d'imposer sa propre échelle de valeurs. Le partenariat soignant/soigné découlant d'une relation de confiance basée sur une information juste, compréhensible par le soigné et vérifiée comme telle en reste le garant (Bracconi et al. 2017).

Aujourd'hui, le patient peut se renseigner sur sa maladie grâce à divers supports que sont internet et les associations de patients mais dans le cas d'une maladie telle que le cancer, le patient est-il vraiment autonome dans sa décision ? Le cadre réglementaire de la recherche clinique impose la signature du consentement éclairé mais celui-ci n'est-il pas influencé par l'avis du médecin, d'autant plus, lorsque celle-ci lui donne accès à une thérapeutique pouvant le sauver ?

### 3. La littératie

La littératie ou « *literacy* » est la capacité à lire, écrire et parler la langue de la société, raisonner avec des nombres, et comprendre les concepts mathématiques à un niveau nécessaire pour fonctionner dans la société (Riegel et al. 2009). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la « *literacy* » comme étant « *les aptitudes cognitives et sociales qui déterminent la motivation et la capacité des individus à obtenir, comprendre et utiliser des informations d'une façon qui favorise et maintient une bonne santé* » (Margat et al. 2014). Le terme utilisé en français est la littératie, ou lettrure qui est définie par l'Organisation de Coopération et de Développement (OCDE) comme « *l'aptitude à comprendre et à utiliser l'information écrite dans la vie courante, à la maison, au travail et dans la collectivité en vue d'atteindre des buts personnels et d'étendre ses connaissances et ses capacités* ».

Dans le domaine médical, on parle de littératie en santé (LS). Bien que le niveau de LS soit fortement corrélé au niveau de littératie des individus ainsi qu'au développement cognitif qui y est associé, la LS est plus qu'une simple capacité à lire et comprendre des documents du domaine de la santé. En 2015, une étude comparative européenne sur la LS conduite dans huit pays (Autriche, Bulgarie, Allemagne, Grèce, Irlande, Pays-Bas, Pologne et Espagne) a indiqué que plus de 10 % de la population totale interrogée (7 795 personnes) avait un niveau « insuffisant » de LS et que près d'une personne sur deux avait un niveau de LS décrit comme « limité » (Sørensen et al. 2015). Le niveau de LS est lui-même influencé par plusieurs facteurs de risques favorisant une faible littératie en santé. On retrouve un faible niveau d'éducation ou de scolarité, une situation socio-économique et un statut social défavorisés, et l'appartenance à un groupe minoritaire (Stormacq et al. 2019).

Les notes d'information données avec le consentement d'un essai clinique sont la plupart du temps classées comme complexes ou très complexes selon le test de lisibilité de

Flesch [Annexe 2]. L'indice de Flesch est un outil objectif d'évaluation de la complexité d'un texte. Il a été initialement utilisé dans le domaine de l'éducation afin d'évaluer l'adéquation des livres scolaires au niveau des étudiants. Il s'intéresse à la longueur des phrases et au nombre moyen de syllabes par mot. Un score de 0 correspond à un texte extrêmement complexe, nécessitant un niveau scolaire universitaire tandis qu'un texte ayant un score de 100 est très facile à comprendre, nécessitant un niveau scolaire élémentaire.

Une étude conduite entre 2011 et 2012 au sein d'un centre de cancérologie allemand a analysé neuf notes d'information et consentements éclairés de patients provenant d'études cliniques neuro-oncologiques de phase III (Figure 9). Cette étude a révélé que sur les 9 textes étudiés, un seul se situe dans la moyenne avec un indice de Flesch de 42 et que tous les autres textes sont à classer dans la catégorie des textes très complexes ou complexes (Reinert et al. 2014).

Trial number	Flesch index	Category	Range	Level
Study 1	15	Very difficult	0–20	Graduate
Study 2*	42	Average	41–60	Technical high school, vocational school
Study 3	17	Very difficult	0–20	Graduate
Study 4*	17	Very difficult	0–20	Graduate
Study 5	15	Very difficult	0–20	Graduate
Study 6*	27	Difficult	21–30	'A' level or equivalent
Study 7	20	Very difficult	0–20	graduate
Study 8	21	Difficult	21–30	'A' level or equivalent
Study 9	21	Difficult	21–30	'A' level or equivalent

**Figure 9 :** Résultats de l'étude évaluant l'indice de Flesch de 9 documents utilisés pour des études de phase III en oncologie.

Ainsi, une personne atteinte d'un cancer à qui une étude est proposée devra, en moyenne, avoir un niveau de premier cycle universitaire pour comprendre la note d'information. On peut donc légitimement s'interroger sur la capacité d'un patient à signer le consentement de façon libre et éclairé s'il n'est pas susceptible de comprendre la note d'information. Un groupe de travail de l'Université de Californie à San Diego, a conçu un arbre décisionnel permettant d'évaluer la « capacité à prendre une décision » pour les personnes se

prêtant à une recherche. Pour cela, ils ont mis au point deux questionnaires (UBACC et MacCAT) qui évaluent la compréhension des informations reçues et la capacité à prendre une décision. Les auteurs proposent ainsi les deux étapes suivantes. D'abord, évaluer le sujet d'un point de vue cognitif. S'il n'existe pas d'altération, son consentement peut lui être demandé ; s'il existe une altération cognitive, il est nécessaire de rechercher si cette personne est sous tutelle ou a une personne de confiance, pouvant prendre la décision à sa place et si cela a été accepté par le comité d'éthique (Wong 2002).

#### **4. Type d'étude proposée et les pathologies étudiées**

Cette partie cherche à savoir si le type d'étude proposée et les pathologies étudiées peuvent influencer le choix du patient concernant sa participation à un essai clinique. Dans une étude non publiée et réalisée pour mon mémoire de fin de parcours universitaire, je me suis interrogée sur la volonté des patients de participer à des essais cliniques faisant intervenir de l'immunothérapie en posant la problématique suivante « est-il plus difficile d'obtenir le consentement libre et éclairé des patients inclus dans des essais en immunothérapie ». Pour ce faire, un questionnaire à destination des ARC du Centre Recherche de l'Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) a été élaboré afin d'évaluer leur ressenti concernant le niveau de compréhension moyen des patients inclus dans des études en immunothérapie versus les autres études. Ce questionnaire était basé sur les expériences respectives des ARC, et évaluait leur ressenti. Le questionnaire a été distribué aux 25 ARC que comptait en 2019 le service de recherche clinique de l'ICM. Les résultats du questionnaire ont montré qu'il n'existait pas de différence significative entre le groupe « études en immunothérapie » par opposition au groupe « études hors immunothérapie ».

Par ailleurs, l'enquête a pu mettre en évidence que la localisation tumorale avec le taux le plus élevé de refus de consentement est le cancer du poumon avec 33,33% de refus de signature du consentement pour les études hors immunothérapie tandis que l'on retrouve le cancer de la sphère Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) pour les études en immunothérapie avec 25% de refus de signature du consentement. Les cancers du sein obtiennent également un taux de refus de signature du consentement élevé dans les études hors immunothérapie (25,97%) et en immunothérapie (20%). On sait, par la littérature, que les cancers du poumon et les cancers ORL touchent principalement des patients dont le niveau socio-économique est faible. Or, les notes d'information à destination du patient sont compliquées à comprendre et nécessitent pour la plupart, d'après l'indice de Flesch, un niveau d'étude de bac+3 pour être correctement comprises. On peut donc émettre l'hypothèse que les refus de signature du consentement des patients à qui l'on propose une étude dans le cadre de leur cancer du poumon ou de leur cancer ORL peut être liée à un défaut de compréhension de l'étude engendrant de la peur et de la méfiance à l'égard des études cliniques.

Pour le cancer du sein, une hypothèse supplémentaire pourrait être, que pour les patientes, il s'agit d'un cancer fréquent pour lequel de nombreuses thérapeutiques déjà approuvées existent. Ainsi, les patientes ont peut-être du mal à percevoir leur propre intérêt en acceptant de participer à une étude clinique plutôt que d'être traitées par des molécules déjà existantes.

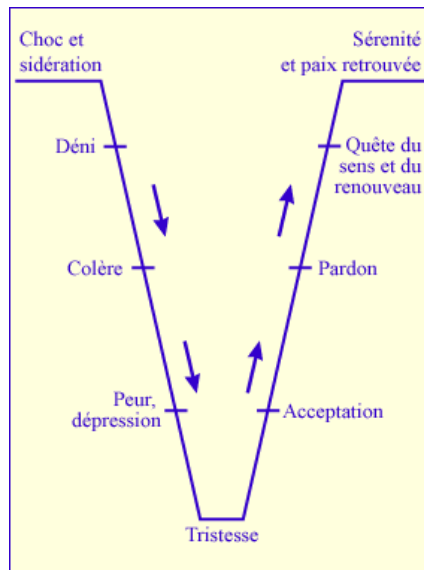
## **5. Les éléments contextuels au moment de la visite d'inclusion dans une étude**

La visite d'inclusion dans une étude est le moment où le médecin investigateur propose au patient de participer à l'essai clinique. C'est également au cours de cette visite que la note

d'information est donnée au patient et que toutes les informations concernant l'étude lui sont délivrées. Cependant, en fonction des études, la proposition d'y participer n'est pas faite au même moment. Par exemple, pour une étude en immunothérapie, elle peut être faite soit avant la radio chimiothérapie soit avant la prise d'immunothérapie. Comme expliqué dans la première partie de cette section les patients atteints d'un cancer répondent à la définition de la vulnérabilité et la reprise de traitement peut ne pas être propice à l'obtention de leur consentement libre et éclairé.

#### **a. Contexte psychologique du patient**

La maladie apparaît comme un bouleversement dans la vie du patient. La plupart des gens associent le deuil à la mort d'un être cher, mais c'est loin d'être la seule forme de deuil. En effet, pour les personnes qui font face à la maladie et plus particulièrement au cancer, les motifs de deuil peuvent être nombreux : par exemple la perte du sentiment d'être en bonne santé et en sécurité, la perte d'une partie du corps, la perte d'un statut social et plus généralement l'obligation de modifier les plans d'avenir ou le manque à gagner dû à une absence au travail. « Faire le deuil » est le processus d'adaptation psychologique d'un individu face au choc qu'il vient de subir, quelle qu'en soit la nature. C'est un processus normal et universel. Il s'agit d'un cheminement que connaît toute personne confrontée à une perte jusqu'à ce qu'elle réapprenne à vivre en l'absence de ce qu'elle a perdu. La résolution du deuil se fait par étapes successives qu'Élisabeth Kübler-Ross appréhende de la façon suivante (Figure 10). Ces étapes ne se déroulent pas nécessairement dans l'ordre indiqué ci-dessous et ne sont pas vécues par tous les patients, chaque étape pouvant se manifester de façon plus ou moins forte, et plus ou moins longtemps. Certaines personnes peuvent même rester « bloquées » sur une phase (telle que la colère) entravant ainsi leur évolution et les empêchant d'aboutir à la sérénité.



**Figure 10** : Courbe des étapes du deuil décrites par Elisabeth Kübler-Ross

La première partie de la courbe suit une pente descendante. Elle débute par le choc de la perte. En effet, le deuil commence toujours par un choc (par exemple, le choc du diagnostic de la maladie). La seconde étape est le déni, le refus. Cette étape est d'autant plus forte que le choc est soudain, inattendu. La troisième étape est la colère, le sentiment d'injustice. Celui-ci peut être traduit verbalement par des phrases telles que « pourquoi moi ? », « ce n'est pas juste ». La quatrième étape se caractérise par la peur. Dans le cas du diagnostic d'un cancer, cette peur peut être liée à l'évolution de la maladie, à la mort. Apparaît ensuite le sentiment de tristesse. Il s'agit d'une étape de prise de conscience, importante, puisqu'elle mène le patient à la seconde partie de la courbe du deuil, à savoir, la phase de remontée. Celle-ci comprend une phase d'acceptation, période durant laquelle le malade accepte le diagnostic de sa maladie. La phase suivante est le pardon. Le patient doit se pardonner à lui-même, renoncer à l'illusion de toute puissance pour accéder à l'étape suivante qui est la quête du sens et de renouveau. Celle-ci consiste à accepter le deuil comme quelque chose ayant permis à la personne de faire des choses non envisageables dans l'ancienne situation. Enfin, la dernière étape est la sérénité.

Cette courbe illustre bien que le patient venant d'être diagnostiqué d'un cancer, passe par différentes phases. Il est donc primordial pour le médecin de savoir où se situe le patient

avant de lui proposer une réponse thérapeutique rentrant dans le cadre d'un essai clinique. On peut ainsi aisément imaginer qu'en fonction du moment où l'étude est proposée au patient, le taux de refus de participation peut varier. Ainsi, les patients se trouvant dans la partie descendante de la courbe seront moins à même d'accepter de participer à une étude clinique.

### **b. Accompagnement du patient**

Un autre aspect pouvant intervenir dans la prise de décision du patient au moment de la visite d'inclusion est son accompagnement, à la fois familial et par l'équipe thérapeutique. En effet, le soutien social nourri par la famille, les amis et les professionnels de santé, améliore l'accompagnement du malade dans sa prise en charge thérapeutique. Des auteurs appuient ces propos puisqu'ils ont remarqué que les patients célibataires présentaient des stratégies d'évitement plus marquées que ceux qui étaient mariés ou en couple (da Rocha et al. 2014). Dans le même ordre d'idée, d'autres chercheurs ont démontré que les personnes qui étaient célibataires présentaient un niveau de détresse plus prononcé (Goldzweig et al. 2009) et que celles qui avaient des enfants étaient moins sujettes au « *coping*<sup>34</sup> » fataliste que celles qui n'en avaient pas (Zucca et al. 2010).

On assiste également aujourd'hui à un changement de paradigme, où le patient s'informe de plus en plus sur sa maladie ce qui augmente son implication dans sa prise en charge thérapeutique. Les groupes de patients et les associations permettent par exemple de discuter de la pathologie, des essais en cours et des nouveaux traitements disponibles. Les patients impliqués dans des associations de patients sont généralement très motivés à s'éduquer et sont proactifs dans la gestion de leur maladie. On parle notamment de patient « expert », c'est à dire une personne expérimentée, qui a acquis et développé des connaissances expérientielles et

---

<sup>34</sup> Désigne l'ensemble des processus qu'utilise un individu pour maîtriser, tolérer ou diminuer l'impact de l'environnement qu'il perçoit comme stressant. Il ne s'agit pas d'un trait de caractère ou d'une caractéristique mais d'un processus constamment changeant. Les stratégies de coping dépendent de l'évaluation qu'une personne se fait d'un événement et de l'adéquation de ses ressources pour y répondre

médicales sur sa maladie. Le patient expert souhaite s'impliquer dans une relation d'aide et de partage de ses connaissances et de son expérience de la maladie avec d'autres patients mais aussi avec les professionnels de santé. Dans le cadre de la recherche clinique en cancérologie, l'expertise du patient ou son accompagnement par d'autres patients « experts » est donc un facteur pouvant influencer sa participation à un essai.

### **c. Les inquiétudes relatives à l'essai**

Selon une enquête menée en 2014, les principales barrières freinant la participation aux essais cliniques de cancérologie sont la satisfaction du traitement actuel (23%), la peur des effets indésirables (14%), la volonté de ne pas perturber le traitement actuel (11%) et la peur de recevoir le placebo dans les essais randomisés (10%) (Matczak 2014).

- **La peur de l'échec et des effets secondaires :**

Dans une enquête de la perception du grand public Français réalisée sur un échantillon de la population (48 personnes), en 2017 par Cyril Cosse (Cosse 2017), 70,8% des participants estiment que la survenue d'éventuels événements indésirables représente un frein très important pour la participation aux recherches cliniques. Dans l'étude Matczak, cette peur était présente chez 14% des personnes interrogées. Bien que tout traitement, qu'il soit réalisé dans le cadre d'un essai clinique ou non, présente des risques, l'administration au patient d'un traitement en cours d'évaluation peu présenter une augmentation de ces risques. En effet, même si les effets indésirables sont souvent connus et répertoriés, certains symptômes non signalés peuvent apparaître au cours de l'essai. L'information au patient des risques encourus et la surveillance étroite de l'apparition de ces effets peuvent être utilisés pour diminuer les craintes du patient.

De même, l'inquiétude des patients de recevoir le placebo dans les essais randomisés est également une barrière à la participation à un essai clinique. D'après l'enquête menée en 2014 par Matczak, 10% des personnes interrogées étaient concernées (Matczak 2014). Bien que

l'utilisation d'un placebo soit considérée comme une méthode de référence en recherche clinique, celle-ci peut être discutée d'un point de vue éthique dans les essais conduits en oncologie. Il existe une tension fondamentale entre logique du soin et logique de la recherche, qui est particulièrement perceptible dans la situation d'essai clinique avec l'utilisation d'un placebo pour comparateur. En effet, il est difficile d'accepter qu'un patient pouvant bénéficier d'une thérapeutique reçoivent une substance non active dans le cadre de la recherche. Pour encadrer et diminuer l'utilisation du placebo dans les études cliniques en cancérologie, la FDA a publié en 2019 des recommandations. Celles-ci stipulent l'obligation d'une levée d'aveugle lorsque la maladie d'un patient sous placebo évolue défavorablement, pour pouvoir lui proposer rapidement un traitement efficace. De même, la levée d'aveugle est devenue obligatoire en cas d'effets secondaires potentiellement associables au médicament testé, pour traiter de manière optimale le patient (FDA 2019).

- **Les contraintes géographiques et financières :**

La proximité géographique des centres investigateurs peut être un facteur influant sur la décision du patient. Ainsi, si l'essai nécessite de se rendre plusieurs fois par mois à l'hôpital et que le patient doit faire des temps de trajets importants, cela peut être un frein à sa participation à un essai. Cela est d'autant plus vrai, dans les essais en oncologie avec des patients qui peuvent présenter des contraintes physiques liées à la maladie ou aux effets secondaires de leur traitement. Durant mon expérience au sein de l'Institut de Cancérologie de Montpellier, j'ai pu constater les inconvénients logistiques subis par les patients qui résidaient loin du centre d'investigation. Tout d'abord, les dates et les horaires des visites sont peu flexibles. Certains patients étaient donc contraints de se lever très tôt pour arriver à l'heure à leur consultation. L'article L1121-11 du Code de la Santé Publique stipule que « *La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant,*

*l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé* ». Les frais liés au transport des patients sont donc pris en charge par le promoteur de l'étude. Les patients doivent cependant, souvent avancer ses frais ce qui peut constituer une barrière financière quant à leur participation. Enfin, certains patients préfèrent venir par leurs propres moyens plutôt que de bénéficier des véhicules sanitaires légers (VSL) qui leur sont généralement proposés. Il n'est pas rare que les chauffeurs de VSL effectuent des « tournées de ramassages » afin de transporter un maximum de patients. Cela engendre des temps de trajets très longs et des temps d'attente pour les patients une fois arrivés sur le centre investigateur. Il est donc facilement concevable d'imaginer qu'un patient ayant conscience de ces contraintes au moment de la visite d'inclusion à un essai clinique, puisse refuser de se prêter à la recherche qui lui est proposée.

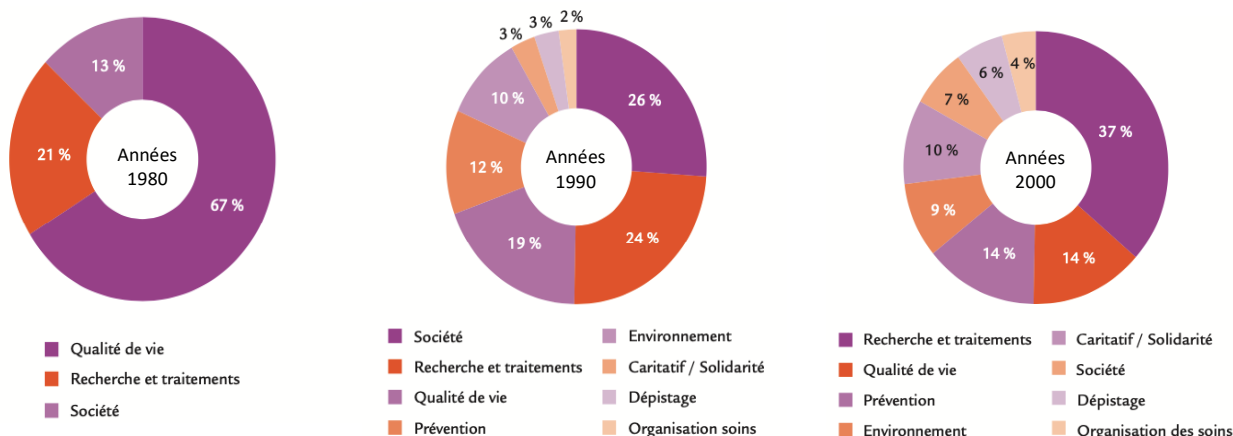
## **6. Le rôle des médias**

La recherche clinique en cancérologie est un domaine en pleine expansion, ce qui en fait une discipline qui s'insère de plus en plus dans les communications interpersonnelles que ce soit avec l'entourage ou à travers les supports médiatiques.

Le mot « Média » est une abréviation de l'expression anglo-saxonne « *mass media* », littéralement, « média de masse ». L'expression désigne donc l'ensemble des techniques et des supports de diffusion massive de l'information et de la culture auprès de l'opinion publique (presse, radio, cinéma, télévision). Le XX<sup>ème</sup> siècle est en effet marqué par une révolution médiatique, caractéristique de la transformation des sociétés contemporaines, qui se traduit par une accélération exponentielle de l'accessibilité à l'information. De nos jours, rares sont les foyers au sein desquels on ne trouve aucun appareil permettant l'accès aux médias. D'après Patrick Champagne : « *les médias font désormais partie intégrante de la réalité ou, si l'on préfère, produisent des effets de réalité en créant une vision médiatique de la réalité qui*

*contribue à créer la réalité* » (Champagne 1993). L'influence des médias a pris une place considérable, ils représentent un pouvoir indéniable quant à la perception du monde qui nous entoure, des maladies et de leur prise en charge.

Les médias ont largement, depuis quelques dizaines d'années, contribué à faire du cancer la maladie de notre temps. « *L'histoire du traitement médiatique du cancer commence dans l'entre-deux-guerres avec la mise en œuvre des premières campagnes de lutte contre le cancer menées conjointement par l'Office national d'hygiène sociale et la Ligue nationale contre le cancer. Ces campagnes utilisent la presse, la radio et, à un moindre degré, le cinéma pour diffuser un message visant à sensibiliser le public aux dangers du cancer et à promouvoir le diagnostic précoce de la maladie. Il s'agit alors, par une « pédagogie de la crainte salutaire », de « rompre le silence » pour mettre en lumière les ravages que cause une maladie sournoise qui non seulement frappe indistinctement toutes les classes de la société, mais s'attaque à toutes les formes de vie, humaine, animale et même végétale. La dramatisation sans nuance de ce « fléau des temps modernes » s'articule à un message d'espoir : le cancer peut être guéri s'il est traité à temps* » (Pourchet et al. 2011). Une étude intitulée « Le cancer dans les médias 1980-2007 » et menée par l'INCa en 2010, note une augmentation depuis les années 1980 du sujet de la recherche contre le cancer, notamment à la télévision qui concerne 21% des thématiques structurant le discours sur le cancer dans les années 1980, contre 26% dans les années 1990 et 37% dans les années 2000 (Figure 11).



**Figure 11 :** Représentation des thématiques structurant le discours sur le cancer à la télévision entre les années 1980, 1990 et 2000

D'après cette même étude, jusqu'au début des années 90, dans la presse, le cancer fait essentiellement l'objet d'articles analytiques ou de comptes rendus de recherche au sein des pages « Sciences » et « Médecine » tandis qu'à partir des années 90, une redistribution s'opère : le cancer apparaît autant dans les pages « Société » que dans les pages « Santé » ou « Médecine ».

Le cinéma et les séries télévisées ne sont pas en reste puisqu'il s'agit probablement des domaines dans lesquels l'intrigue autour du cancer est la plus développée. Il ne se passe plus une année sans qu'un ou plusieurs films traitant de ce sujet ne sortent. On peut citer par exemple « Ma Meilleure Ennemie » de Chris Columbus sorti en 1999, « PS : I Love You » de Richard La Gravenese en 2007, « Nos étoiles contraires » de Josh Boone en 2013 ou plus récemment « Clouds » de Justin Baldoni sorti en 2020. De même, on ne compte plus les personnages de séries télévisées secondaires ou principaux, confrontés au cancer tels que ceux apparaissant dans les séries « Grey's Anatomy » de Shonda Rhimes diffusée pour la première fois en 2005 ou « Breaking Bad » de Vince Gilligan diffusée pour la première fois en 2008.

Bien que le thème du cancer soit de plus souvent abordé dans les médias, la recherche clinique quant à elle reste dans l'ombre. En effet, ce thème est le plus souvent abordé dans les médias pour parler de « scandale ». Nous pouvons évoquer le cas d'un patient volontaire sain

inclus dans un essai clinique de phase I qui a trouvé la mort en 2016. Celle-ci aurait été causée par les effets indésirables de la molécule testée. L'information a été diffusée dans toute la presse française ainsi qu'à la télévision.

Plus récemment, la recherche clinique a été mise en avant lors de la crise de la covid-19, notamment par l'intermédiaire du Professeur Didier Raoult (professeur de microbiologie à la faculté des sciences médicales et paramédicales de Marseille et à l'institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infection). Celui-ci a conduit en mars 2020 deux études évaluant l'efficacité de l'hydroxychloroquine associée à un antibiotique, l'azithromycine, dans le traitement de la covid-19. Bien que cet essai fût de très petite taille et très critiquable méthodologiquement, il a eu un impact mondial sur la recherche sur la covid-19 et plus généralement sur la confiance de la population à participer à des essais cliniques. Un an après la conduite de ces recherches, le journal français « Le canard enchaîné » révèle que le Professeur marseillais n'aurait pas obtenu le consentement libre et éclairé des patients entrant dans les essais. À la demande de la procureure de Marseille, l'ANSM a ainsi effectué sa propre enquête, concluant que « les modalités d'information des patients et de traçabilité de la motivation de la prescription ne sont pas conformes aux exigences légales ». Face à ces accusations, l'ANSM a décidé de saisir l'Ordre des médecins. Malgré le contexte d'urgence sanitaire, le recueil du consentement libre et éclairé doit toujours être recherché.

Ces différents scandales ont contribué assez largement à la diffusion d'une mauvaise image de la recherche clinique malgré les potentiels bénéfiques de celle-ci.

## CONCLUSION

La recherche clinique est un enjeu majeur de santé, puisque sans elle aucun nouveau médicament ne pourrait aboutir à une AMM et donc à une utilisation de celui-ci par le patient. Cela est d'autant plus vrai dans le domaine de l'oncologie qui récence 382 000 nouveaux cas de cancers par an en France, faisant du cancer la première cause de mortalité, devant les maladies cardiovasculaires. Les essais cliniques sont donc indispensables pour faire progresser et améliorer la prise en charge des cancers.

Aucune recherche ne pouvant être pratiquée sur une personne sans son consentement ou lorsqu'elle s'y est opposée, le consentement éclairé est le pilier d'un essai clinique impliquant tous les acteurs de la recherche. Il se s'agit donc pas uniquement d'un critère éthique à prendre en considération mais il est considéré comme une base légale.

Cette thèse avait pour objectif d'évoquer l'importance du consentement libre et éclairé dans les essais cliniques en cancérologie et d'identifier les facteurs influençant la participation des patients.

Les recherches effectuées ont permis d'appréhender les aspects éthiques, médicaux et légaux associés à la recherche du consentement libre et éclairé chez les personnes atteintes d'un cancer se prêtant à un essai. Nous avons pu remarquer que malgré l'ancienneté de la recherche biomédicale, l'obligation d'obtention du consentement n'apparaît que tardivement et les lois qui l'encadrent sont en constante évolution.

De même, la connaissance sur le cancer évolue chaque jour, multipliant l'arsenal thérapeutique disponible et la compréhension des modes d'action et des effets associés. L'émergence de l'immunothérapie comme médecine personnalisée bouscule les approches thérapeutiques conventionnelles et ouvre le champ des possibilités. Ces nouveaux traitements

placent le patient au cœur d'une prise en charge individualisée qu'il faut prendre en compte dans la conduite des essais cliniques.

De nombreux facteurs influençant la participation à un essai ont été considérés. Il apparaît clairement que la vulnérabilité du patient et le contexte dans lequel il se trouve au moment de la visite d'inclusion impactent son choix de participation, de même que son niveau socio-culturel, étroitement lié à la littératie. En effet, le manque de compréhension de la note d'information et des termes médicaux qui y sont associés semble compromettent la dimension contractuelle du consentement telle que définie par la loi.

Afin de préserver l'autonomie du patient et de garantir l'obtention d'un consentement libre et éclairé, nous pouvons imaginer l'utilisation de questionnaires permettant d'évaluer le niveau de compréhension du patient au moment de la visite d'inclusion. De même, la diversification des supports d'information pourrait être utilisée. Pour cela, nous pourrions imaginer une note d'information sous format vidéo. Cette stratégie permettrait d'inclure un plus grand nombre de patients, en vulgarisant les termes médicaux compliqués. Les instituts de lutte contre le cancer et les promoteurs privés d'essais cliniques pourraient avoir un rôle à jouer en proposant sur leur site internet et pour chaque étude, une vidéo ludique qui expliquerait de manière simple les modalités de la recherche. Cette vidéo devrait être validée par le CPP et permettrait ainsi aux patients de la consulter sur place ou à leur domicile avant de donner leur consentement.

De plus, le consentement du patient étant susceptible d'évoluer dans le temps, son renouvellement pourrait être recherché en fonction de l'avancée du patient dans l'étude. On pourrait par exemple proposer au patient une nouvelle lettre d'information à chaque grande étape de l'étude, au début de son traitement, au début de son suivi ou en cas de progression.

Cela permettrait de garantir que le patient est toujours au cœur de sa prise en charge médicale et que son avis est pris en compte tout au long de celle-ci.

Enfin, nous avons vu que les médias ont un rôle primordial dans la perception de la recherche clinique. Il serait intéressant d'envisager des campagnes d'informations visant à expliquer au grand public le but et le déroulement d'une recherche clinique. Cela pourrait être réalisé par l'intermédiaire de spots publicitaires comme il en existe pour sensibiliser à la prévention routière ou au respect des gestes barrières contre le coronavirus.

Il semble que de nombreux progrès sont encore à faire pour garantir que le patient comprenne tous les enjeux de la recherche à laquelle il se prête. On remarque cependant que ce sujet de bioéthique est au cœur des préoccupations actuelles avec une véritable volonté de la part des associations de patients à devenir partenaires des cliniciens. On peut citer l'implication de la Ligue contre le cancer et de l'INCa qui proposent un service de Comité de Patients spécialement conçu pour aider les promoteurs d'étude dans l'aire thérapeutique de l'oncologie. A travers l'expertise de personnes malades, d'anciens malades et de leurs proches, ils proposent une relecture critique des documents des études cliniques à destination des patients tels que les notes d'informations et les consentements dans le but de faciliter leur compréhension. De même, certains promoteurs font appel à des associations de patients pour revoir les protocoles d'étude avant leur soumission aux autorités compétentes.

Nous assistons aujourd'hui à un changement de paradigme qui place le patient au cœur de sa prise en charge thérapeutique. Cependant, l'évolution rapide de la science et la mise à disposition de nouveaux médicaments ne doit pas faire oublier le rôle primordial du consentement libre et éclairé qui doit rester un socle éthique inébranlable des essais cliniques.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abdmouleh R. Construction sociale de la maladie et rapport aux médecines. Une approche dynamique et intégratrice. 31 dec 2007 ; (38) : 91-109.
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. New York : Oxford University Press. 1994.
- Bellesoeur A. Biomarqueurs des immunothérapies anti-PD-1/PD-L1 : facteurs cliniques, histologiques et immunohistochimiques associés au statut PD-L1. Paris Descartes ; 2016.
- Bentata P., Bouzou N. Le coût du cancer en France : une forte hausse. ASTERES. fév 2020.
- Besle S. Évolution des essais cliniques précoces en cancérologie : quels effets sur la frontière entre soins et recherche ? In : Le cancer : un regard sociologique. Paris : La Découverte ; 2018. 134-48.
- Bonastre J. Les défis de l'immunothérapie en oncologie. Cercle de réflexion immuno-oncologie. Paris. 2017.
- Bracconi M., Hervé C., Pirnay P. Réflexions éthiques sur le principe de l'autonomie du patient. East Mediterr Health J. déc. 2017 ; 23(12).
- Brondex-Hasapis L. Les expériences de la mort. L'expérimentation humaine menée par les Allemands et les Japonais entre 1931 et 1945. Université Claude Bernard-Lyon I ; 2010.
- Carassou P. Evaluation de la concordance de la réponse à la chimiothérapie dans les lymphomes agressifs entre les critères RECIST. Faculté de Médecine de Nancy ; 2010.
- Carretier J. Environnement Risques & Santé-Cancers. John Libbey. Paris. 2020.
- Champagne P. La vision médiatique. Seuil. Paris ; 1993.
- Chauvet M. Les essais paniers : une nouvelle approche d'essais cliniques dans la thérapie du cancer. Aix Marseille ; 2018.
- Conseil des Organisations internationales des Sciences, Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Genève. 2003.
- Cosse C. Perception de la Recherche clinique par le grand public dans les pays industrialisés. Lille 2 ; 2017.
- Da Rocha G., Roos P., Shaha M. Le sentiment de finitude de vie et les stratégies de coping face à l'annonce d'un cancer. Rev Int Soins Palliatifs. 2014 ; 29(2) : 49-53.
- Defossez G., Grosclaude P., Colonna M., Delafosse E., Molinié F., Remontet L., et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Vol. 1. Tumeurs solides. 2019.

Delassus E. Analyse critique du principisme en éthique biomédicale. 2017.

Encyclopédie de l'Agora. Vulnérabilité. 2019.

European Medicines Agency. ICH E6 (R2) Good clinical practice. 2018

Fazilleau M. Les enjeux et problématiques du double aveugle en recherche clinique : première expérience d'une double évaluation couplée de l'efficacité et de la sécurité. Poitiers ; 2018.

FDA. Placebos and Blinding in Randomized Controlled Cancer Clinical Trials for Drug and Biological Products Guidance for Industry. aug 2019 ; 6.

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Le cancer en chiffres. Paris. 2018.

Fondation contre le Cancer. Chimiothérapie. Paris. 2017.

Fondation contre le Cancer. Radiothérapie. Paris. 2018.

Fondation contre le Cancer. Traitements du cancer. Paris. 2021.

Fondation pour la Recherche Médicale. Qu'est-ce qu'un cancer ? Paris. 2018.

Frairrot M. Les évolutions réglementaires en recherche clinique. 20 jan. 2020 ; 116.

Goldzweig G, Hubert A, Walach N, Brenner B, Perry S, Andritsch E, et al. Gender and psychological distress among middle and older-aged colorectal cancer patients and their spouses : an unexpected outcome. Crit Rev Oncol Hematol. Apr 2009 ; 70(1) : 71-82.

Goussard C. Éthique dans les essais cliniques - Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. médecine/Sciences. 1 août 2007 ; 23(8-9) : 777-81.

Gzil F., Hirsch E. Alzheimer, éthique et société. ERES. 2012.

Halioua B. Du procès au Code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale. ERES ; 2010.

Herzlich C. La problématique de la représentation sociale et son utilité dans le champ de la maladie. Sciences sociales et santé vol 11 n°2 ; 1984. Paris.

Huillard O. Relationship between principle of autonomy, goal of care, and aggressiveness at the end-of-life in oncology. Issues concerning the medical speech and therapeutic perspectives. Université Paris Descartes ; 2016.

INCa. Glossaire. Paris. 2006.

Institut national du cancer. Comprendre la radiothérapie. Paris. 2009.

Institut national du cancer. Comprendre la chimiothérapie. Paris. 2011.

Institut national du cancer. Immunothérapie : mode d'action. Paris. 2017.

Institut national du cancer. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Paris. juin 2018.

Institut national du cancer. L'activité hospitalière en cancérologie - Les chiffres du cancer en France. Paris. 2019.

Institut national du cancer. Les cancers en France, l'essentiel des faits et chiffres. Paris. 2019.

Institut national du cancer. Un traitement local - Chirurgie. Paris. 2020.

Institut national du cancer. Panorama des cancers en France édition 2021. Paris. fév. 2021.

Jacquet P. Délais de mise en place des essais cliniques : impacts des évolutions réglementaires et mesures déployées pour renforcer la compétitivité de la France. Grenoble ; 20 sept 2019 ; p. 138.

Journal officiel. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. 7 août 2009.

Journal officiel de la République Française. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs. 30 nov 2006 ; 7.

Kübler-Ross K. Sur le chagrin et le deuil. Pocket. Paris ; mars 2011.

Laboratoire Lilly & GSK. Enquête PACE. 2013.

Lamau M-L. Le recours au principe d'autonomie en éthique clinique. Revue Éthique Théologie et Morale. 2005 ; n°234(2) : 63-70.

Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 1 Fev 2001 ; 409(6822) : 860-921.

Légifrance. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. 24 nov 2006.

Légifrance. Loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Légifrance. Loi Jardé n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 ; mars 6, 2012.

Liendle M. Vulnérabilité. 2ème édition. Les concepts en sciences infirmières. Association de recherche en soins infirmiers (ARSI). Edition Mallet Conseil. 2012.

Lombard J. Le Serment d'Hippocrate et les sources philosophiques de l'éthique médicale. 2010.

Lucchi E. Études randomisées cliniques : questions éthiques [DEA Éthique médicale et biologique]. 1996.

Maillard J. Vulnérabilité et guérison : quelles articulations ? *Cancers Psys.* 2014 ; 1(1) : 101-11.

Marchand M. III. La déontologie médicale. In : Histoire de l'éthique médicale et infirmière : Contexte socioculturel et scientifique. Montréal : Presses de l'Université de Montréal ; 2018. p. 353-61.

Margat A., De Andrade V., Gagnayre R. « Health Literacy » et éducation thérapeutique du patient : Quels rapports conceptuel et méthodologique ? *Éducation Thérapeutique Patient.* juin 2014 ; 6(1) : 10105.

Marie D., Dany L., Cannone P., Dudoit E., Duffaud F. Représentations sociales du cancer et de la chimiothérapie : enjeux pour la définition de la situation thérapeutique. *Bull Cancer.* Paris ; mai 2010 ; 97(5).

Martin A-L. Essais cliniques : principes éthiques et réalités de terrain. 2013.

Marx E., Reich M. Croyances, idées reçues et représentations de la maladie cancéreuse. *Psycho-Oncol.* sept 2009 ; 3(3) : 129-30.

Marzano M. Je consens, donc je suis : éthique de l'autonomie. Presses Universitaires de France. Paris ; 2006.

Rouhouse M., Lemoine E. Les principes de la réflexion éthique. 2013.

Nélaton C. « Récits d'hôpital en philosophe » Se raconter, se décider et moins souffrir. Paris ; 2014.

Nélaton C. Le consentement pour le respect de l'autonomie du patient : mise en perspective éthico-philosophique. Paris ; 2019.

Obtel M., Abda N., Bendahhou K., Najdi A., Nejari C. Le consentement éclairé du patient en recherche clinique. *Journal d'épidémiologie et de Santé Publique.* déc. 2011 ; (8).

Paris A, Deygas B, Cornu C, et al. Improved informed consent documents for biomedical research do not increase patients' understanding but reduce enrolment: a study in real settings. *British Journal of Clinical Pharmacology.* Nov 2015 ; 80(5) : 1010-20.

Pirnay P. Responsabilités et exigences éthiques à l'égard du chirurgien-dentiste. In : Prévention et gestion du risque contention en odontologie. Paris ; 2015.

Poulet N. Information du patient et consentement éclairé en matière médicale. *Trajectoires Humaines Transcontinentales.* 2018.

Pourchet M., Desmarchelier D., Ducard D., Ollivier-Yaniv C. Le cancer dans les médias - 1980 à 2007. 2011.

Reinert C, Kremmler L, Burock S, Bogdahn U, Wick W, Gleiter CH, et al. Quantitative and

qualitative analysis of study-related patient information sheets in randomised neuro-oncology phase III-trials. *Eur J Cancer*. Jan 2014 ; 50(1). 150.

Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, et al. State of the science: Promoting self-care in persons with heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. sept 2009 ; 120(12) : 1141-63.

Sontag S. *La Maladie comme métaphore / Le Sida et ses métaphores*. Edition Christian Bourgois ; Paris ; 2009.

Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health*. dec 2015 ; 25(6) : 1053-8.

Soum-Pouyalet F. Le risque émotionnel en cancérologie. Problématiques de la communication dans les rapports entre soignants et soignés. *Face À Face Regards Sur Santé*. 1 avr 2006 ; (8).

Stormacq C, Van den Broucke S, Wosinski J. Does health literacy mediate the relationship between socioeconomic status and health disparities? *Integrative review*. 1 oct 2019 ; 34(5) : e1-17.

Tessier P. *Le principisme de Beauchamp & Childress*. Nantes ; 2016.

Tranchand B., Chabaud S., Colomban O., Dussart S. *Méthodologie des essais cliniques en cancérologie*. *Lett Pharmacol*. 2008 ; 22.

Warda W. Ciblage de la cellule souche leucémique exprimant la protéine IL-1RAP : approche d'immunothérapie antitumorale utilisant des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR). 2018.

Wong J, MacCAT-CR : MacArthur Competence Tool for Clinical Research. By P. S. Appelbaum and T. Grisso. Professional Resource Press : Sarasota, FL. 2001. *Psychol Med*. 1 juill 2002 ; 32 : 943-8.

Yanowitz-Durand M. *Le développement du médicament*. Ministère des Solidarités et de la Santé. Paris ; 2016.

Zucca AC, Boyes AW, Lecathelinais C, Girgis A. Life is precious and I'm making the best of it : coping strategies of long-term cancer survivors. *Psychooncology*. Dec 2010 ; 19(12) : 1268-76.

# ANNEXES

## *Annexe 1 : Le Code de Nuremberg publié en 1947*

### **Le Code de Nuremberg - 1947**

Le *Code de Nuremberg* identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qu'elle peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.
3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

*Annexe 2 : Interprétation des indices de Flesch*

Indice de Flesch	Nb de mots / phrases	Nb de syllabes / mots	Niveau stylistique	Type de magazine	Niveau scolaire
0 à 30	29 et plus	1,92 et plus	Très complexe	Scientifique	Universitaire
30 à 50	25	1,67	Complexe	Pédagogique	1er cycle universitaire
50 à 60	21	1,55	Assez complexe	Littérature de qualité	Lycée
60 à 70	17	1,47	Standard	Magazine	Quatrième / troisième
70 à 80	14	1,39	Assez simple	Roman de fiction	Cinquième
80 à 90	11	1,31	Simple	Roman de gare	Sixième
90 à 100	8 ou moins	1,23 ou moins	Très simple	Bandes dessinées	Cours moyen



Faculté de pharmacie



## SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maîtres de la Faculté,**

**je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

**GRZES, Chloé**

**IMPORTANCE DU CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE DANS LES ESSAIS  
CLINIQUES EN CANCEROLOGIE**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie Université de Picardie Jules Verne

2021

**RESUME**

**Mots clés :** recherche clinique, oncologie, consentement libre et éclairé, vulnérabilité, littératie, dyade thérapeutique, bioéthique

Avec 382 000 nouveaux cas de cancers par an en France et l'apparition de nouvelles thérapeutiques, la cancérologie est un domaine en pleine évolution dans lequel les essais cliniques se multiplient. Aucune recherche ne peut être pratiquée sur une personne sans l'obtention de son consentement libre et éclairé. Cette thèse s'intéresse à l'importance de son recueil dans les essais cliniques en oncologie et aux facteurs influençant la participation des patients. Tout d'abord, le sujet de la recherche clinique dans le domaine de la cancérologie est abordé. S'ensuit un focus sur le rôle du consentement. Sa définition, son origine éthique et juridique, les grands principes sur lesquels il s'appuie et les modalités de son recueil sont détaillés. La dernière partie s'intéresse aux facteurs influençant la participation à un essai clinique en oncologie, notamment la vulnérabilité des patients, la dyade thérapeutique, et la littératie. Le type d'étude mené et les pathologies étudiées, les éléments contextuels au moment de la visite d'inclusion dans l'étude et le rôle des médias sont aussi abordés car ils impactent la participation des patients. A partir de ces constatations, des axes d'amélioration sont proposés afin d'obtenir le consentement libre et éclairé des patients tout en garantissant leur autonomie.

**ABSTRACT**

**Keywords:** clinical research, oncology, informed consent, vulnerability, literacy, therapeutic dyad, bioethics

With 382,000 new cases of cancer per year in France and the emergence of new therapies, oncology is an evolving field in which clinical trials are increasing. No research can be carried out on a person without obtaining his or her informed consent. This thesis focuses on the importance of obtaining informed consent in oncology clinical trials and on the factors influencing the patient's participation. First, the topic of clinical research in the field of oncology is presented. This is followed by a focus on the role of consent. Its definition, its ethical and legal origins, the main principles on which it is based, and the methods of collecting are detailed. The last part examines the factors influencing participation in a clinical trial in oncology, particularly patient vulnerability, the therapeutic dyad, and literacy. The type of study conducted, and the conditions studied, the contextual elements at the time of the study inclusion visit, and the role of the media are discussed as they impact patient participation. Based on these findings, ideas for improvement are proposed to obtain informed consent from patients while guaranteeing their autonomy.

**JURY**

**Présidente : Madame le Professeur Catherine DEMAILLY**

**Directrice : Madame le Docteur Roxane NOEL**

**Membre : Monsieur le Docteur Xavier CNOCKAERT**