

Changer de paradigme

De la protection des victimes potentielles
au droit des malades à la recherche :
le cas de la cancérologie

Journée Maurice Rapin
Institut Montsouris, Paris
8 décembre 2013

Philippe Amiel
Unité de recherche en SHS de
l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif)

"Paradigme"

Etym. = "modèle, exemple" en linguistique → par ex.: *Rosa,-a,-am*, etc.

Terme popularisé par les philosophes/historiens des sciences

- Thomas KUHN (1922-1996). *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press, 1962-1970-1996
 - vision "sociologique" de la construction de la science + théorie "discontinuiste"
 - Normal science → Crisis → Paradigm Shift → Revolutionary Science
 - Exemple : la "révolution copernicienne" (géo→héliocentrisme)
 - **Caractère incommensurable des paradigmes**
- Sens moderne = Conception théorique *dominante* qui a cours à une certaine époque dans une communauté (scientifique)

Paradigme standard : le "Modèle de Nuremberg"

Traite la situation standard :

- Le docteur *propose* au patient/à la personne non malade de participer à un essai clinique. — Le patient/la personne non malade *accepte* ou *refuse*.

Depuis Nuremberg (1947), les règles *adoptées internationalement*, puis *nationalement*, garantissent :

- que l'essai n'est pas inutile ou excessivement risqué ;
- que l'expérimentateur est compétent et responsable ;
- que le sujet est informé ;
- que le sujet n'est pas forcé de participer ;
- que l'intérêt de la science ne primera jamais sur l'intérêt du sujet...

"Modèle de Nuremberg" (suite)

...

- que le sujet d'expérimentation n'est pas la **victime** d'un **bourreau**

Rappel

- Nuremberg est un **procès pénal** – pas un congrès d'éthique – qui sanctionne des atteintes criminelles aux lois de la guerre et aux lois de l'humanité ;
- Les règles enfreintes sont positives ou coutumières, mais elles préexistent au procès (respect du principe de légalité en matière pénale : "Ni crime ni peine sans une loi")
 - Il y a une riche histoire des principes de protection des sujets de recherche (connus et admis depuis le début du XXe siècle, malgré le décalage des pratiques)
- A l'ouverture du procès, il y a des **victimes** avérées – et des **bourreaux** présumés

"Modèle de Nuremberg" (suite)

*Figure **victimaire** du sujet d'expérimentation*

Pacte de New York (1966) , article 7 :

- « Nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique. »

*Le "modèle de Nuremberg" consiste en la **protection de victimes potentielles contre des bourreaux éventuels***

Pacte international relatif aux droits civils et politiques, ONU, 6 décembre 1966, New York.

"Modèle de Nuremberg" (suite)

Stabilité du modèle dans les textes normatifs jusqu'à aujourd'hui :

- Les obligations pesant sur les expérimentateurs, auteurs d'une activité vue comme potentiellement criminelle, ne cessent de s'accroître
- Le rôle et la marge de manœuvre du sujet font du sur-place : accepter ou refuser — si on a pensé à lui propose. (Mais que demander de plus à une victime potentielle qu'on s'occupe de *protéger* à tout prix ?)

Crise. — 1) revendication des malades

- Configuration *non standard* :
Un malade revendique le droit/la liberté de participer à un essai auquel il est éligible, mais qu'on ne lui a pas proposé.
- Le système est pris à contre-pied, rien n'est prévu :
Pourquoi une personne sensée irait-elle s'exposer comme victime potentielle à des bourreaux éventuels ?
- Ces situations existent ; elles ne sont ni rares ni insensées.
Elles posent la question des limites du modèle de Nuremberg et des moyens de les dépasser.

Cas Secrétan

Quand les thérapeutiques éprouvées marquent le pas :

- Où trouver les bons essais pour mon cancer ?
- Comment accéder aux nouvelles molécules ?
- Pourquoi l'Administration me refuse-t-elle le droit de prendre des risques ?



Frédéric Secrétan (1951-2010)

"Pour ma vie, je suis très têtu!"

- Transpose dans le cancer l'activisme thérapeutique des malades du VIH-sida
- Cancer/VIH : milieux très différent : peu d'associations combatives en cancérologie
 - Blog plutôt qu'association
- Epidémiologie très différente (incidence = 350 000 vs 6 500)

18 **REBONDS**

Cancer: un «malade en colère»

Par **PHILIPPE AMIEL**
 Sociologue,
 Institut Gustave-Roussy (Villejuif)
 et **JEAN-CHARLES SORIA**
 Oncologue, chef
 du service
 innovations
 thérapeutiques
 précoces (SITEP)
 de l'institut
 Gustave-Roussy

Frédéric Secrétan est décédé le 21 mai ; il allait avoir 59 ans. C'était un «malade en colère», comme sont parfois qualifiés les malades du VIH-sida qui ont inventé la mobilisation politique des patients en France.

Mais Frédéric Secrétan n'était pas atteint du sida ; il est mort d'un cancer du poumon contre lequel il s'est battu pendant sept années. Il tenait un blog étonnant et détonnant (1), sur lequel il rendait compte de son combat pour décloisonner l'information en cancérologie et faciliter l'accès aux nouvelles molécules dans le cadre des essais cliniques. Devenu expert de sa maladie, il n'avait pas hésité à se rendre aux Etats-Unis pour entrer dans un protocole expérimental de première administration prometteuse et qui n'était pas dis- cutable qui paraissait prometteuse et qui n'était pas dis- ponible en France. On peut dire que, à sa manière, Frédéric Secrétan a transposé dans la cancérologie l'«activisme thérapeutique» qu'ont développé les ma- lades du sida et leurs proches il y a vingt ans. Il n'hési- tait pas à interpeller, avec des arguments précis, des autorités sanitaires mal préparées à affronter une de- mande qui prend à contre-pied toute une tradition de protection des personnes contre le risque des essais et expérimentations biomédicaux. Il a posé de manière très précise la question du droit des malades d'accéder aux innovations thérapeutiques dans le cadre des es- sais cliniques. Cette question est loin d'être résolue. Les règles actuelles ont été fixées il y a soixante ans. Les règles en 1947, à l'occasion du procès des mé- decins nazis qui avaient expérimenté, dans des condi- tions d'une effroyable barbarie, sur des victimes hu- maines. Bien adaptées pour protéger des victimes potentielles contre des bourreaux éventuels, ces règles ne prévoient pas le cas où c'est le sujet qui voudrait tenter sa chance, où c'est le malade qui ferait lui- même la démarche de rechercher les essais promet-

teurs pour son cas et qui tenterait d'obtenir son inclu- sion quand les alternatives thérapeutiques éprouvées font défaut. Dans le VIH-sida, les demandes ont été relayées par des associations de malades combattives qui ont pesé pour faciliter l'accès des malades aux es- sais dans une situation où, longtemps, faute d'alternati- ve thérapeutique, l'inclusion était la seule prise en charge médicale autorisant un espoir d'amélioration. Equilibre politique : associations de malades puissantes et institutions de santé ont trouvé des arrangements

Les règles ont été fixées en 1947, à l'occasion du procès des médecins nazis. Bien adaptées pour protéger contre des bourreaux éventuels, ces règles ne prévoient pas le cas où le malade lui-même ferait la démarche de rechercher les essais.

pratiques. Mais, pour la réglementation, le cas de fi- gure reste impensé parce qu'il paraît insensé au regard du modèle de protection qui est le nôtre, fixé dans des conditions historiques chargées du drame de l'effon- drement déontologique de la médecine nazie. Le cancer n'est pas le sida. Ni médicalement, ni socio- logiquement. Les projections donnent 350 000 nou- veaux cas attendus en 2010 en France - 50 fois plus que les découvertes de contamination par le VIH -, mais l'activisme sur le modèle des associations de ma- lades du VIH-sida n'est pas dans la tradition des asso- ciations du cancer. Les malades qui recherchent un essai pour leur cas, quand les thérapeutiques éprouvées marquent le pas, doivent se débrouiller à peu près seuls. Et, à ce jeu profondément inégalitaire, il vaut mieux connaître l'anglais, avoir de solides notions scientifiques et se- dicales et de bons réseaux. Et avoir les moyens de se déplacer à l'autre bout du pays, ou à l'étranger, pour accéder à l'essai qui n'est pas disponible dans sa ré-

gion. Prenant la mesure de l'inégalité d'accès aux pro- tocoles entre ceux qui ont les réseaux - et les moyens - et ceux qui ne les ont pas, les associations du sida avaient su imposer la publication des premiers réper- toires d'essais, dès 1992, pour que, au moins, l'informa- tion sur les protocoles soit disponible pour tous. Frédéric Secrétan a œuvré de même pour les malades du cancer, contribuant à ce que les listes d'essais en cancérologie soient à combattu les paternalismes infan- tilisants - administratifs ou médicaux - et imposé l'idée que, en matière d'expé- rimentation, les malades devraient se voir reconnaître un véritable droit au risque.

La société a ses responsabilités ; il est peu concevable d'autoriser quiconque à prendre le risque d'essayer n'importe quoi dans n'importe quelles conditions. Mais rien ne devrait s'opposer à ce qu'un véritable droit personnel de participer aux essais tels qu'ils sont encadrés soit consacré : la société reconnaîtrait qu'orienter les ma- lades éligibles vers les essais cliniques - où qu'ils se déroulent - est un devoir, une alternative due aux pa- tients, indépendamment de la pression que peuvent exercer les associations quand elles sont présentes. Les revendications que portait Frédéric Secrétan ne sont nullement déraisonnables. Elles interrogent seu- lement notre conception de l'équilibre entre la protec- tion des personnes par la société et le respect de leur autonomie, de leur capacité de jugement, de décision et d'engagement. Elles interrogent aussi nos concep- tions de la justice et notre tolérance aux inégalités en matière d'accès aux ressources du système de santé. Frédéric Secrétan a su faire bouger les lignes. Son combat mérite de lui survivre.

(1) Cancerlutte : <http://fsecretan.typepad.com/>
 Lire aussi pp. 10-11

Amiel P., Soria J.-C., « Cancer : un «malade en colère» », tribune, *Libération*, 8 juin 2010, p. 18.

"L'essai sauvage"

nature

Vol 446|29 March 2007

NEWS

Cancer patients opt for unapproved drug

An experimental cancer drug shrinks tumours in rats with no apparent side effects. The scientists behind the study plan to do a clinical trial in humans, but it could take years to complete. Meanwhile, dying patients begin taking the unapproved drug and collect their results on the web. Both groups desperately want to save lives: but which is the right route to follow?

This scenario has been playing out in recent weeks for a compound called dichloroacetate (DCA). It taps into long-running issues about whether terminally ill patients should be able to get access to drugs that have not yet had formal approval. Researchers fear that those taking the drug could suffer unanticipated side effects; patients argue they don't have the luxury of waiting for clinical trials to find out.

In January this year, Evangelos Michelakis at the University of Alberta in Edmonton, Canada, and his colleagues reported that DCA has seemingly remarkable anticancer properties (S. Bonnet *et al. Cancer Cell* 11, 37-51; 2007). DCA is a small molecule that blocks an enzyme in mitochondria — the energy-production centres in cells — causing more glucose to be metabolized in the mitochondria rather than by a different pathway in the cytoplasm. The com-

interested in developing the drug. So he is raising money and hopes to start his own small clinical trial within the next few months.

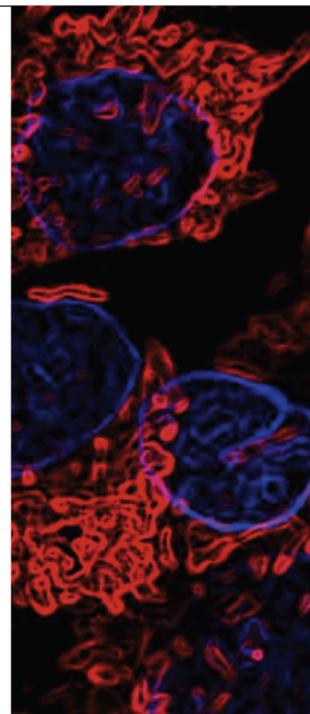
In the meantime Jim Tassano, who owns a pest-control and marketing company in Sonoma, California, came across DCA when researching alternative cancer therapies to help his dying ballroom-dance instructor. He wanted something that was effective, safe and that he could lay his hands on: DCA fit the bill. He ordered some from chemical supply companies, teamed up with a chemist friend and they worked out a way to synthesize the compound themselves. "I couldn't walk away from it," Tassano says. "It could do so much good for so many people."

Tassano set up two websites. The first of these (thedcasite.com) hosts information on DCA and a patient chatroom. On the second (buydca.com) Tassano is selling his homemade DCA — labelled for veterinary use, as drugs sold for human use in the United States

"It's destroying efforts to do this right. Any way you look at this, it's a negative development."

must have approval from the Food and Drug Administration (FDA). Tassano says he is sure patients are buying the drug to use on themselves, and reckons that a couple of hundred of people from around the world have bought from the

site. Many patients taking DCA — acquired



caused by the drug. Patients could also be tak-

QUOTIDIEN DU MEDECIN

www.quotimed.com - N° 8137
 VENDREDI 30 MARS 2007



LA FMC AU QUOTIDIEN
 La recherche du streptocoque B en fin de grossesse

PAGE 8



ENFANTS HANDICAPÉS
 Les désillusions de l'intégration scolaire

PAGE 9

: l'essai sauvage

nt sur Internet
 ont les résultats
 a compte environ
 tré le traitement

malgré les risques et collectent des données sur le Net. Le chercheur qui travaille sur la molécule craint que l'initiative des patients ne ruine le développement du médicament

PAGE 10

Quot Med 2007 (30 mars);8137:1, 10.

Nature 2007;446(7135):474-5. Mar 29.



Abigail Alliance For Better Access to Developmental Drugs

<http://www.abigail-alliance.org/supportaccess.php>

***Abigail Alliance v. von Eschenbach* (2007) (Cour d'appel du DC : la FDA est fondée à ne pas autoriser l'accès aux molécules en post-phase I)**

***United States v. Rutherford*, 442 U.S. 544, 548 (1979) (Cour suprême des États-Unis, la décision de recevoir ou non un traitement est un droit constitutionnel du patient, mais la sélection des médicaments autorisés relève des responsabilités de santé publique de l'administration)**

Crise : 2) déplacement de la problématique

Autonomie

information et consentement

(on ne me force pas et je décide en connaissance de cause)



Justice

(équité dans la répartition des risques et des chances)

Thématique de l'équité d'accès aux essais

Études américaines

- La catégorie socioprofessionnelle, le niveau de revenu, le niveau d'éducation et l'origine ethnique et culturelle jouent, avec les critères d'âge et de genre, un rôle majeur dans le recrutement effectif des sujets de recherche
 - Essais avec bonnes chances d'effet thérapeutique → blancs, niveau de revenu +++
 - Essais sans perspective thérapeutique → afro-américains et hispaniques, niveau de revenu – – –
- **Problématique aiguë de la sous- ou sur- représentation des minorités (genre, "race", ...) dans les essais**
 - réglementation FDA 1993 (cf. Esptein 2007)

France : essais précoces en cancérologie

Nouvelle donne techno-scientifique :

- Essais "ciblés", *First-In-Human*, phase I
- Mais critère de jugement incluant réduction ou stabilisation de la tumeur

Nouveaux questionnements des acteurs :

- *Malades* : Où trouver le bon essai ? Comment y accéder ?
- *Investigateurs* : Comment (faut-il) ménager l'équité dans le recrutement des sujets ?
- *Acteur réglementaire / Agences* : Distinguer ces essais des Phases I classiques ? Quelles garanties d'équité apporter aux malades ?

→ Programme EgaliCan en cours (IGR, Curie, Cerses, Collège de France + sites d'essais précoces INCa)

Crise. — 3) La cohérence du droit

La réflexion normative sur la recherche a constitué un laboratoire d'idées et de dispositifs pour faire évoluer les relations entre système de santé et usagers

La loi du 4 mars 2002 s'en inspire largement

- consacre une figure de l'usager-citoyen responsable, qui prend part à la gestion du système de santé et qui est maître des décisions le concernant
- loi anti-paternaliste
- passage d'une réglementation fondée sur les devoirs des médecins à une réglementation fondée sur les droits des malades

Quels sont les "droits des malades" en matière de recherche biomédicale ?

Quelle possibilité d'accès aux essais si l'investigateur ne le propose pas ?

- **A qui propose-t-on ? Dans les essais, pourquoi ces déséquilibre des files actives de sujets sur les critères d'âge, de sexe, de "race", de CSP (littérature américaine) ? Qu'en est-il en France ?**

Que peut-on opposer à un patient éligible qui voudrait participer à un essais ouvert au recrutement mais qu'on ne lui a pas proposé ?

- **En pratique, poids des associations pour imposer un malade éligible qui voudrait participer**
- **Quid des maladies sans associations de malades fortes (cancer, notamment) ?**
- **Question de la liberté de participer à ce qui ne vous est pas proposé ?**

Crise : 4) La loi du 5 mars 2012

Loi du 5 mars 2012 :

- Règles *pragmatiques* liés au niveau de risque encouru par le sujet
- Réponse proportionnée, graduée (vs "principielle" et indifférenciée) ; cf *règles de consentement gradué* → *sortie du modèle de Nuremberg*

Loi explicitement sous le sceau des droits de la "personne humaine", c'est-à-dire des droits fondamentaux

- Alimente l'argument que :
 - a) la liberté de ne pas participer étant un droit fondamental,
 - b) mais la participation étant licite,
 - c) la liberté de participer est aussi un droit fondamental

Paradigme standard

La protection de victimes potentielles contre des bourreaux éventuels

Paradigme nouveau

La participation aux essais cliniques comme droit fondamental

"Droit à l'essai" : définition

- **Droit personnel de participer aux essais...**
- **... aux essais tels qu'ils sont encadrés par ailleurs (règles juridiques, techniques, éthiques)**
- **et sous réserve que l'essai soit ouvert au recrutement**

- **La personne est créancière d'une obligation d'informer sur les essais ouverts qui peuvent la concerner**

Arguments *pro* et *contra*

- **Présupposés spécifiques ("incommensurabilité des paradigmes") de l'argumentation *pro* :**
 - **L'essai clinique comme une ressource du système de santé, qui comporte un niveau élevé de risque ou d'incertitude, — le risque de participer pouvant être, pour un malade, dans certains cas, un meilleur risque que celui de ne pas participer ou un risque équivalent.**
 - **L'essai clinique comme occasion (malades et VS) de contribuer au développement des connaissances biomédicales qui intéressent le sort d'autrui, — communauté, en général, ou autres personnes atteintes de la même maladie que soi, spécifiquement.**
- *L'accès à cette ressource ou à cette occasion ne peut dépendre du seul bon vouloir de l'expérimentateur.***

Arguments *pro*

- **Un droit qui améliore l'autonomie, l'équité et la qualité**
 - **Améliore l'autonomie des personnes (liberté positive de participer)**
 - **Met la loi de 1988 en cohérence avec la loi de 2002**
 - **Améliore la justice, l'équité contre les inégalités du recrutement dans les essais**
 - **Améliore le recrutement et la qualité des données (limite le biais expérimentateur)**

Arguments *contra*

- *On écarte les arguments fondés sur le malentendu*
 - *Le "droit à l'essai" institue un droit pour quiconque d'essayer n'importe quoi dans n'importe quelle condition*
 - *Ça ne marche que pour les malades-sujets...*
- **Arguments :**
 - **Risque d'un afflux de demandes**
 - *Réponse : a) les essais qui peinent à faire le plein sont une particularité française (Leem 2004, 2010) ; b) l'augmentation du taux de participation des malades aux essais est un objectif des plans de santé publique*

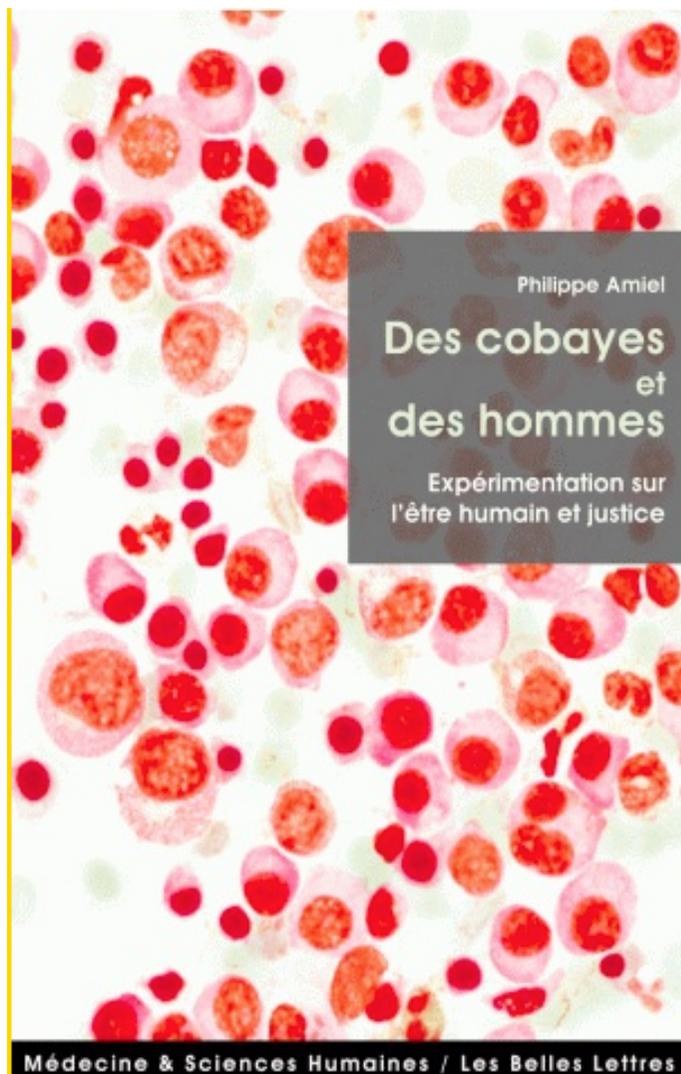
Arguments *contra* (suite)

- Risque d'augmenter le "malentendu thérapeutique" (*therapeutic misconception*)
 - Réponse : a) *il faut incriminer la formation du malentendu : c'est à l'investigateur de lever les ambiguïtés ;*
 - *b) l'investigateur se trouverait plutôt en situation de devoir dissuader que persuader, ce qui va dans le sens d'une diminution du malentendu*
- Remet en cause la distinction entre soins et recherche
 - Réponse : a) *Conceptuellement et juridiquement : non. Le droit l'essai repose sur l'existence d'une distinction nécessaire — et qu'il faut absolument préserver — entre situation/acte de soins et situation/acte de recherche.*
 - *b) Mais il faut creuser la définition des situations de recherche combinée avec du soin, que les progrès techniques et scientifiques recomposent complètement dans certaines pathologies (cancer : articulation soins/ recherche en médecine personnalisée, notamment)*

Arguments *contra* (suite)

- Risque d'accroître les inégalités d'accès à l'innovation thérapeutique par les essais
 - *Vrai problème, à lier au fait que les inégalités d'accès à l'innovation par les essais sont probablement déjà présentes dans le contexte actuel (aux USA ; en France, on commence seulement de travailler sur le sujet).*

Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice, 2011



Argument

**Plein accomplissement de la distinction
"cobaye vs personne-sujet"**

=

les garanties actuelles

+

**la reconnaissance du droit de participer aux
essais cliniques auxquels on est éligible**

- ***Pas seulement le droit d'être protégé
contre des bourreaux éventuels et des
essais inutiles ou dangereux***
- ***Pas seulement le droit de refuser***

Références bibliographiques

- page 2** Kuhn T. The Structure of Scientific Revolutions. University of Chicago Press, 1962 (1970, 1996) — En fr. : Kuhn T. La structure des révolutions scientifiques, Flammarion, 2008
- page 3** Trials of War Criminals Before the Nuernberg Military Tribunals Under Control Council Law No. 10 (« Green Series », 15 vol.), Washington, U.S. Government Printing Office, 1949-1953
Lemaire F. Les 60 ans du procès des médecins de Nuremberg. médecine/sciences. 2007;23(11):1063–8
Amiel P. Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice. Paris: Belles lettres; 2011, p. 77 et s. (chap. "Le tournant de Nuremberg")
- page 4** Amiel, Cobayes... op. cit., p. 37 et s. (chap. "Germinations nationales")
- page 5** Amiel, Cobayes... op. cit., p. 103 et s. (chap. "Le modèle de Nuremberg")
Pacte international relatif aux droits civils et politiques, ONU, 6 décembre 1966, New York.
- page 9** Amiel P., Soria J.-C.. Cancer : un "malade en colère", tribune, *Libération*, 8 juin 2010, p. 18
- page 10** Pearson H. Cancer patients opt for unapproved drug. *Nature*. 2007 Mar 29;446(7135):474–5
N*, Cancer : l'essai sauvage, *Quot Med* 2007 (30 mars);8137:1 et 10

Références bibliographiques

- page 11** Chin BR. One Last Chance: *Abigail Alliance v. von Eschenbach* and the Right to Access Experimental Drugs (note). *UC Davis Law Review* 2008 June ; 41 (5) : 1969-2000
- Okie S (2006). "Access before approval--a right to take experimental drugs?". *N Engl J Med* 2006;355(5):437-40.
- Constitutional law--substantive due process--en banc D.C. Circuit rejects fundamental right to experimental medications.--*Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 495 F.3d 695 (D.C. Cir. 2007)(en banc), cert. denied, 128 S. Ct. 1069 (2008). *Harv Law Rev.* 2008 Apr;121(6):1685-92.
- page 13** Sugarman J. et al. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Is the enrollment of racial and ethnic minorities in research in the emergency setting equitable? *Resuscitation.* 2009 Jun;80(6):644-9. Epub 2009 Apr 22.
- Ford JG et al. Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review. *Cancer.* 2008 Jan 15;112(2):228-42
- Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA.* 2004 Jun 9;291(22):2720-6
- Epstein S., *Inclusion: the politics of difference in medical research*, Chicago, The Univ. of Chicago Press, 2007

Références bibliographiques

- page 14** Gateau V., Amiel P., « Essais précoces en cancérologie, éthique et justice », *La Lettre du cancérologue*, 2012 ; 10.
- page 17** Amiel P., « Essais cliniques et prospective législative : vers un “droit à l’essai” pour les malades », in *Mélanges en l’honneur de Marie-France Callu*, Paris, Nexis/Lexis, 2013 (sous presse, annoncé pour le 14 mars).
- page 22** LEEM, Place de la France dans la recherche clinique internationale : résultats de l’enquête 2004.
LEEM, Place de la France dans la recherche clinique internationale : résultats de l’enquête 2010, p. 89.

Base de références bibliographiques et textes en ligne (toutes les versions de la déclaration d’Helsinki, code de Nuremberg en V.O., la loi Huriet et ses modifications, les principaux textes internationaux, la jurisprudence, etc.) :

<http://descobayesetdeshommes.fr>