

Consentement et psychiatrie

Enjeux éthiques

sous la direction de

Nicole Cano, Victoria Isabel Fernández,
Frédérique Lagier, Marion Mathieu, Armelle Saint-Pierre

ACTES ET SÉMINAIRES

LEH Édition

Le consentement en recherche : le point de vue des patients

Annie ARCHER

*Responsable du groupe d'intérêt myasthénies à l'AFM-Téléthon, Évry
Membre du collège des relecteurs de l'Inserm, Paris*

Marion MATHIEU

*Formatrice scientifique dans l'association Tous chercheurs, Marseille,
Chargée de mission à l'Espace de réflexion éthique PACA-Corse
Maître de conférences associé, UMR7268-ADES,
Aix-Marseille Université/CNRS/EFS, Marseille, France*

La question du consentement se pose pour un patient tout au long de sa maladie, consentement à des investigations à visée diagnostique (exemple : test génétique), consentement à certains traitements (exemple : chirurgie), consentement à participer à une recherche clinique. Nous aborderons ici la question du consentement dans le cadre de la recherche clinique et du point de vue du patient. Nous préciserons, dans un premier temps, les différences de contexte entre recherche et soin. Puis nous traiterons des limites et des freins à un consentement libre et éclairé pour terminer par des exemples d'actions qui peuvent être entreprises pour favoriser un tel consentement.

I. Les contextes du soin et de la recherche : risques de confusion et actions possibles

A. Le contexte de la recherche comparé à celui du soin

Le soin et la recherche font intervenir les deux mêmes acteurs, un médecin et un patient, mais dans des rôles différents. Le soin met en jeu une relation singulière, individuelle, un partenariat entre un médecin et un patient. Son objectif est de mettre en œuvre ce qui est nécessaire et possible pour soigner le patient, c'est-à-dire poser un diagnostic, soulager ou guérir le patient. L'objectif de la recherche clinique est tout autre, comme le précise le Code

de la santé publique¹. La recherche clinique vise à évaluer la non-toxicité, la tolérance et l'efficacité d'une méthode diagnostique, d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique. Le but est donc collectif. Le médecin chercheur y est en relation non pas avec un, mais avec des individus, les « sujets » de sa recherche.

Dans toute recherche, il faut donc appliquer une méthode scientifique rigoureuse, comparer, évaluer, corrélérer les résultats obtenus par les différents sujets dans le but de répondre à un objectif précis.

Bien entendu, dans le cadre de la recherche clinique et notamment des essais cliniques qui évaluent des traitements expérimentaux, un bénéfice n'est pas exclu, mais celui-ci est incertain et peut même résulter tant de la prise du produit en expérimentation que de son abstention (prise du placebo) en cas d'effets indésirables du produit étudié. Si l'essai clinique démontre un effet thérapeutique, il constituera un des éléments permettant à moyen ou long terme la mise à disposition à l'ensemble des patients d'un nouveau médicament. On voit donc bien que tant les objectifs que l'échelle de temps diffèrent entre le cadre de la recherche et celui du soin.

B. Consentement à la recherche et risque de confusion

Pour pouvoir participer à une recherche clinique, le patient doit, avant tout, y consentir. Cette notion de consentement figure dès 1947 dans les articles 1 et 9 du code de Nuremberg². Ce texte, pionnier en matière de bioéthique, précise un ensemble de règles définissant les conditions dans lesquelles peuvent être effectuées des expérimentations médicales sur des sujets humains.

Lors du consentement, il est crucial que le patient comprenne bien à quoi il consent. Théoriquement, la distinction entre soin et recherche semble claire. En pratique, elle n'est pas si facile à faire pour les patients comme l'illustre l'exemple suivant. Il y a quelques années, un essai clinique avait été initié à l'Assistance publique-Hôpitaux de Marseille pour une maladie génétique rare, le syndrome de Rett. Cette maladie se manifeste chez le très jeune enfant, principalement la fille, par une régression rapide du développement, et provoque un handicap mental et des atteintes motrices sévères. Le syndrome de Rett est la première cause de polyhandicap d'origine génétique en France chez les filles. Cette recherche explorait l'efficacité, dans le syndrome de Rett, d'un médicament déjà commercialisé dans une autre

1 « Étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition », article L.1121-2 CSP.

2 <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>

indication. La méthodologie retenue était un essai randomisé en double aveugle, médicament candidat versus placebo. Au début de la phase d'inclusion, certains parents, en contact avec l'équipe investigatrice, disaient accepter que leur fille participe à la recherche à condition qu'elle soit dans le groupe « médicament » et pas dans le groupe « placebo ». Certains allaient même jusqu'à dire que si on ne pouvait le leur garantir, ils essaieraient de se procurer directement en pharmacie le médicament pour le donner à leur fille. Cet exemple illustre bien le malentendu entre recherche et soin favorisé par l'espoir thérapeutique de patients ou de parents. Ces derniers percevaient le médicament expérimental comme un médicament ayant déjà fait ses preuves dans le syndrome de Rett, ce qui n'était pas le cas. Dans ce cas, on comprend bien que cette confusion rende difficile l'acceptation du placebo et donc la participation à la recherche.

C. Facteurs favorisant la confusion

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la confusion, pour un patient, entre le soin et la recherche. Un premier facteur est lié au double rôle de « médecin-soignant » et de « médecin chercheur » que peut jouer un même professionnel. Ceci est d'autant plus fréquent dans le champ des maladies rares³ où, pour une maladie donnée, il existe très peu de médecins experts de cette pathologie. Ce sont les mêmes professionnels qui vont être sollicités pour être médecin investigateur d'un essai. Ainsi, le patient pourra voir le même spécialiste, alternativement dans le cadre du soin et dans le cadre de la recherche, et avoir du mal à faire la distinction entre ces deux contextes.

Le deuxième facteur réside dans l'espoir de guérison qui peut l'emporter sur les contraintes et les risques de l'essai. En effet, il arrive parfois que les patients ne voient pas ou ne comprennent pas ce qu'est l'objectif principal de la recherche et consentent d'emblée à y participer par espoir de guérison. Nous prenons ici l'exemple de l'étude Myasterix (<https://www.curavac.com/myasterix>) qui s'est déroulée en 2015, à l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA) en Belgique, en collaboration avec le centre médical universitaire de Leyde (LUMC) aux Pays-Bas. Il s'agissait d'un essai de phase 1⁴, donc sans portée thérapeutique. Mais l'idée d'un vaccin qui pourrait guérir de la maladie myasthénie auto-immune en trois injections maximum a généré des espoirs parfois infondés. Les contraintes étaient lourdes pour

3 On qualifie de « rare », en Europe, une maladie qui touche moins de 1 personne sur 2000.

4 Cette phase correspond à la première administration du médicament expérimental à l'homme. Son objectif est l'étude de la tolérance au médicament expérimental, l'évaluation préliminaire de l'efficacité à la dose sélectionnée et la définition de la dose et de la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les études suivantes (généralement dix à quarante personnes incluses).

les participants, particulièrement fatigables du fait de leur maladie, avec dix visites par mois pendant cinq mois puis six visites toutes les seize semaines pendant deux ans, sans indemnisation, ni prise en charge des transports et de l'hébergement. Les participants devaient envoyer un mail au centre investigateur pour se porter candidats, et malgré toutes ces contraintes, les demandes de participations ont afflué. Nombre de patients inclus dans l'étude ont rapidement témoigné sur les forums de l'efficacité du traitement sans même savoir s'ils recevaient le médicament ou le placebo. Certains patients qui avaient été informés de cette recherche ont même arrêté leur traitement de fond, qui avait des effets secondaires importants, persuadés que la mise sur le marché du vaccin serait très rapide.

Un troisième facteur de confusion résulte de la médiatisation parfois excessive, voire biaisée d'un essai. Ainsi, l'initiateur de l'essai Myasterix, un médecin, individuellement concerné par la maladie, s'était injecté le vaccin expérimental sans attendre le lancement de l'essai. Il avait fortement médiatisé son projet bien avant l'essai lorsqu'il était en recherche de financement, puis après l'obtention d'un financement européen, à son lancement. Une association de patients avait accepté d'organiser une visioconférence d'information à destination des patients. L'étude, en elle-même, était conduite selon les règles en vigueur en Belgique, mais les éléments de langage utilisés par ce médecin dans la communication aux patients pendant cette visioconférence pouvaient choquer. Il laissait penser que cet essai n'était qu'une formalité, en décrivant les injections comme « de simples petites piqûres dans le bras », sans conséquence autre qu'une rougeur au point d'injection. Il ne mentionnait pas, lors de ses interventions, qu'il prenait toujours un des traitements classiques de la maladie.

C'est cet essai et sa forte médiatisation qui ont incité une des auteures de l'article à s'informer, à se former à la recherche clinique puis à accepter, quand l'occasion s'est présentée, de participer à la relecture des notices d'information et des formulaires de consentement, puis à l'élaboration de protocoles promus par l'Inserm.

D. Actions pour limiter le risque de confusion

Plusieurs actions peuvent être menées pour accompagner les patients et limiter le risque de confusion. D'une part, il peut être utile de proposer, sur le long cours, une sensibilisation générale des patients et une appropriation des méthodes et contraintes de la recherche clinique. Cela peut se réaliser par des formations comme celles que proposent, depuis de

nombreuses années, l'Inserm et l'association Tous chercheurs⁵. Les associations de patients peuvent aussi constituer un bon relai d'information et d'explication, pour aider les patients à comprendre des essais cliniques spécifiques. Ainsi, l'AFM-Téléthon propose, sur son site Internet, une information concernant les essais cliniques dans le champ des pathologies neuromusculaires et organise régulièrement des visioconférences d'information. Au sein de cette même association, des référents parcours santé (salariés au sein de services régionaux) et des patients experts (bénévoles dans des groupes d'intérêt par pathologie au niveau national), formés à la recherche clinique, peuvent expliquer l'essai et apporter des réponses aux questions des patients. Il est important de communiquer sur les essais, particulièrement dans le champ des maladies rares. En effet, le nombre de patients concernés peut y être limité et ils peuvent être éparpillés géographiquement, voire suivis dans des centres peu informés des essais en cours. Cependant, il est important de rappeler que le rôle des associations est d'informer les patients de l'existence d'un essai et de répondre aux questions qui se posent, mais en aucun cas de se conduire en agent recruteur pour l'essai en leur donnant explicitement ou implicitement de faux espoirs.

II. Les limites et freins au consentement libre et éclairé

Distinguer le cadre d'une recherche clinique de celui du soin courant n'implique pas d'y consentir. Il faut aussi que le consentement soit libre (contraint d'aucune manière) et éclairé (fondé sur une bonne compréhension des objectifs de la recherche, des contraintes liées au protocole, des risques encourus...).

A. La question de la liberté dans le consentement

Dans la liberté ou non de consentir interviennent deux facteurs : d'une part, la relation du patient au professionnel de santé, et d'autre part, son rapport à la maladie.

Une « bonne » relation avec le professionnel de santé ne garantit pas la liberté de consentement comme en témoignait une patiente lors d'une formation qu'une des auteures animait :

« Le professeur [...] a enfin posé un diagnostic sur mes symptômes et donné un nom à ma maladie, après de longues années d'errance. Je ne pouvais quand même pas lui refuser de participer à son essai. Je lui devais bien ça ! »

⁵ https://www.touschercheurs.fr/education_a_la_sante/marseille/

Ce témoignage illustre bien le possible sentiment de dépendance vis-à-vis du professionnel, limitant la liberté de choix. Pour l'éviter, il serait préférable que le consentement soit sollicité par une tierce personne, étrangère à la relation de soin. À ce sujet, un autre exemple nous semble intéressant à mentionner. Une jeune femme atteinte de mucoviscidose était suivie dans un centre de référence pour cette maladie, dans lequel un essai allait débiter. Son médecin lui avait proposé d'y participer. Elle nous avait confié avoir accepté, par peur de ne plus être suivie dans ce centre si elle refusait.

Dans le cas de la liberté (ou non) de consentir intervient aussi le rapport du malade à sa maladie. Nous l'illustrerons par l'exemple des maladies évolutives et sans traitement. Il peut être alors particulièrement difficile pour le patient de refuser de participer à un essai, car il peut espérer que cet essai soit pour lui la chance de stopper ou de faire reculer la maladie. L'évolutivité de la maladie peut alors majorer la pression à consentir afin de bénéficier d'une sorte « de fenêtre d'inclusion ». C'est le cas notamment des dystrophies musculaires qui peuvent être associées à des déformations musculo-squelettiques irréversibles. Un essai avait été mené pour ce type de pathologies et visait à expérimenter une nouvelle technique de chirurgie mini-invasive sur le rachis, dans le cas de scoliose précoce. Cette opération devait se faire à un âge beaucoup plus jeune que les chirurgies habituelles, car l'objectif était que le dispositif médical inséré dans la colonne vertébrale permette de suivre la croissance de l'enfant. La question de l'âge était donc cruciale pour le recrutement des patients dans cet essai, plaçant le consentement dans un contexte d'urgence.

La liberté de consentir peut aussi être contrariée par un pronostic vital à court ou moyen terme. Ainsi, des patientes concernées par un cancer du sein métastatique témoignaient récemment, lors d'une journée d'échanges sur la recherche clinique, qu'elles étaient prêtes à accepter n'importe quel essai, quels que soient les contraintes et les risques associés. Chaque essai, même de phase 1/2, donc avec un bénéfice thérapeutique particulièrement incertain, était perçu comme une chance de gagner quelques mois de vie et « d'être toujours en vie quand un traitement miracle verrait le jour ».

B. La question du consentement éclairé

Il existe divers freins ou limites à un consentement réellement éclairé. Les premières limites peuvent être liées au participant lui-même. Il est souvent difficile d'avoir la certitude que le consentement de la personne est vraiment éclairé. En effet, celle-ci a ses propres caractéristiques, notamment culturelles et sociales, des savoirs, des croyances, un environnement social et familial qui peuvent influencer sa perception de l'essai et donc sa décision

de participer. Elle peut être aussi influencée par ce qu'elle lit sur les réseaux sociaux, les échanges sur les forums de patients ou les revues scientifiques, d'où l'importance qu'elle puisse avoir une information honnête et compréhensible et qu'elle puisse poser librement et sans crainte n'importe quelle question à tout moment de l'essai.

On a trop souvent l'impression que la notice dite d'information est plus destinée à protéger l'investigateur et le promoteur qu'à informer le potentiel participant. En effet, une place importante y est consacrée aux informations réglementaires, souvent au détriment d'autres informations, pourtant essentielles, abordant les aspects qui concernent directement le potentiel participant à l'essai, comme les conditions pratiques ou matérielles, les risques prévisibles, les contraintes associées...

Une autre situation nous a été rapportée par des patients et pour laquelle il semble illusoire d'avoir un consentement réellement éclairé. Il s'agit des entrepôts de données de santé. Ces derniers sont des bases de données destinées à être utilisées notamment à des fins de recherches dans le domaine de la santé. Il s'en crée de plus en plus : nous sommes à l'ère des *big data* et nous voyons bien l'intérêt qu'il peut y avoir à collecter ces données, en amont de leur utilisation, sans même savoir par avance exactement à quoi elles vont servir. Un consentement est demandé systématiquement au patient avant que ses données soient stockées dans de tels entrepôts. Mais le consentement est, par définition, assez « flou », car on ne sait pas alors le type de recherche qui va être mené. Il est donc difficile pour un patient de consentir de façon réellement éclairée et, là encore, on peut se demander si le recueil du consentement n'est pas plutôt destiné à protéger les futurs utilisateurs de ces données qu'à faire de la personne un acteur conscient de la recherche.

III. Réflexion autour des démarches à entreprendre pour obtenir le consentement

Nous souhaitons terminer cet article par une réflexion sur ce qui pourrait favoriser un consentement réellement libre et éclairé.

A. La qualité et la sincérité des échanges

Tout d'abord, il est important de souligner que la réalité d'un consentement libre et éclairé ne repose pas que sur la notice ! Le consentement libre et éclairé repose aussi sur la confiance qui s'établit entre l'investigateur, les membres de l'équipe et le patient, ainsi que sur la qualité et la sincérité

de leurs échanges en amont de la lecture de la notice et de la signature du consentement. Le temps de réflexion est crucial ainsi que la possibilité laissée aux questions.

Il est aussi important que le participant ait identifié le bon interlocuteur pour qu'il puisse le contacter facilement tout au long de l'essai pour toutes les questions qu'il se pose. Ses coordonnées devraient être clairement indiquées dans la notice. C'est d'ailleurs le témoignage qui nous avait été rapporté par une patiente atteinte d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Celle-ci avait accepté de participer à un essai proposé par son gastroentérologue car elle lui faisait confiance. Mais elle aurait aimé pouvoir en reparler et poser des questions pendant l'essai sur les points qu'elle n'avait pas bien compris. Il nous semble donc important d'offrir ce temps et cette possibilité aux participants à une recherche.

B. La notice d'information

La notice d'information ne fait pas tout, mais il s'agit quand même d'un élément indispensable au consentement éclairé. Lorsque l'on questionne les patients sur ce que serait une notice idéale, certains mentionnent l'importance d'une notice « claire », « accessible », « compréhensible par tous », « pédagogique », « illustrée », « simple et synthétique » alors que d'autres insistent sur le fait qu'elle soit « détaillée », « complète », « exhaustive » et qu'elle précise « le déroulement, les conséquences, la durée, les avantages et les risques », en toute « transparence ».

On voit immédiatement le défi à relever pour rendre cette notice à la fois précise, complète et honnête, mais aussi simple et compréhensible. Nous terminerons par présenter deux initiatives de l'Inserm qui vont dans ce sens : le collège des relecteurs de l'Inserm⁶ et le groupe de travail Notice_{InfoBox}[®]. Depuis bientôt quinze ans, des membres d'associations de malades sont formés par l'Inserm pour relire bénévolement les notices d'information, les formulaires de consentement ainsi que les protocoles de recherche promus par l'Inserm. Pour les membres du collège des relecteurs, la notice n'est certainement pas une décharge administrative, mais bien une source d'information. Leur relecture porte à la fois sur la forme et sur le fond. Concernant la forme, ils s'assurent de la lisibilité des documents remis aux participants à la recherche, par exemple si les mots sont compliqués ou inadaptés au public visé, s'il y a des acronymes non expliqués. Il y a aussi un gros travail de hiérarchisation des informations qui sont parfois présentées plus dans la logique de l'investigateur que dans celle du potentiel

6 <https://www.inserm.fr/actualite/college-relecteurs-quand-regard-patients-facilite-recherche-clinique/>

participant. Les membres du collège ont aussi un regard sur le fond. Les relecteurs lisent les notices comme s'ils étaient le patient à qui l'on propose un essai et peuvent proposer des améliorations pour rendre le protocole plus acceptable (les conditions matérielles, par exemple, la prise en charge de l'accompagnateur, la réduction du nombre de visites à l'hôpital...). Leur regard profite à tous : aux patients qui pourront donner un consentement réellement éclairé à leur participation à l'étude, et aux chercheurs qui bénéficieront d'une plus grande adhésion des volontaires et passeront plus rapidement les étapes réglementaires précédant le démarrage de leur étude.

En 2020, l'Inserm a constitué un groupe de travail (GT Notice_{InfoBox}®) pluridisciplinaire, piloté par le collège des relecteurs de l'Inserm, associant les différents acteurs impliqués dans l'élaboration, l'évaluation et l'utilisation des notices d'information. Il est composé d'une vingtaine de personnes : professionnels de santé et de la recherche (en santé publique, génétique, éthique et sociologie de la santé), représentants d'associations de patients et de fondations de recherche, juristes, médiateurs scientifiques, communicants et graphistes. Il se réunit mensuellement depuis sa création en septembre 2020. L'objectif de GT Notice_{InfoBox}® est de co-construire un outil pour générer des notices d'information types qui seront utilisées comme support lors de la délivrance de l'information, notamment dans le cadre des examens génétiques réalisés dans le cadre du plan France médecine génomique 2025, pour le soin comme pour la recherche.

Pour ce faire, un ensemble de textes, pictogrammes et illustrations, adapté aux personnes potentiellement concernées (majeures comme mineures, avec ou sans déficience intellectuelle), validé par les instances réglementaires et facilement utilisable via une application a été créé. Une phase pilote a permis de générer les notices des examens génétiques pour le plan France médecine génomique 2025. L'ensemble des documents devrait être accessible au plus tard début 2024 via l'application Notice_{InfoBox}®.

Ces deux exemples illustrent le changement qui s'opère depuis plusieurs années et vise à répondre à une demande des patients d'être acteurs de leur parcours de soin comme des recherches auxquelles ils prennent part. Mais ce changement ne se fait pas tout seul, il demande un accompagnement constant des associations et au travers d'elles des malades.