

Le malade, le chercheur et l'éthique

(Académie des Sciences Morales et Politiques)

22 Mars 2021

Pierre Corvol, Professeur émérite au Collège de France
pierre.corvol@college-de-france.fr

La médecine se décline aujourd'hui en quatre « P » : elle se veut prédictive, préventive, de précision (ou encore appelée personnalisée) et participative. Elle va bien au-delà d'une médecine dite « réactive », réduite au traitement des symptômes. Cette nouvelle orientation de la médecine amène à reconsidérer la place du patient. Le patient participe de façon décisive à la recherche médicale, qu'il s'agisse de l'observation et du recueil des données permettant l'établissement du diagnostic, de son consentement éclairé à s'engager dans des études visant à comprendre sa maladie ou à finalité thérapeutique, et enfin de son apport au suivi régulier de sa maladie. Chacune de ces étapes nécessite une coopération étroite entre patients, chercheurs, médecins et soignants. Les médecins ne travaillent plus aujourd'hui seulement pour le patient mais avec le patient, dans le respect d'une éthique bien comprise, acceptée et partagée.

D'acteur passif, le patient devient un participant actif aux différentes étapes de la recherche clinique. La relation entre le patient, le médecin et le chercheur ne peut plus être asymétrique comme elle l'a longtemps été, le temps du médecin sachant et du malade ignorant est révolu. L'authenticité et la qualité du dialogue entre patients, médecins et chercheurs doivent beaucoup au bouleversement profond qu'ont introduit les technologies d'information et de communication. La consultation sur internet est devenue la deuxième source d'information pour les patients ; le nombre de données biomédicales qui sont connectées en ligne s'accroît considérablement ; enfin, chacun d'entre nous, sans toujours le réaliser, contribue à l'amélioration de la qualité des soins et à une meilleure gestion des politiques de santé grâce au recueil et à l'exploitation des mégadonnées de santé issues des données de l'assurance maladie.

Quatre pistes de réflexion seront traitées : 1/ l'information des patients sur leur maladie, 2/ leur participation au progrès médical et aux recherches, 3/ le partage et l'apport de leur expérience, 4/ et les nouveaux modes de partenariat entre les différentes parties prenantes de la recherche clinique.

1/ Savoir, être informé et s'informer pour partager

L'information. La première condition d'une participation éclairée des patients à la prise en charge de leur maladie, en collaboration avec leurs médecins, est qu'ils soient correctement informés sur leur affection, sur les risques qu'ils encourent durant l'évolution de leur maladie et sur l'état des connaissances. Leur éventuelle implication dans la recherche sur la maladie dont ils souffrent en dépend. La Loi du 4 mars 2002 donne le droit aux patients d'accéder directement à leur dossier médical personnel, sans passer par l'intermédiaire de leur médecin. Le dossier est leur propriété personnelle. Le patient s'informe sur sa maladie en dialoguant avec son médecin mais au préalable, il aura souvent consulté Internet. L'accès

à Internet à domicile a progressé en 20 ans, de 6% à 86% en 2019. Aujourd'hui, 70 % des personnes recherchent des informations de santé sur internet qui est devenu la deuxième source d'informations médicales. De très nombreux sites créés notamment par des associations de patients, répondent aux questions que se pose le public.

Découverte d'effets secondaires rares ou imprévus. La découverte d'une nouvelle thérapeutique ne découle pas toujours d'une recherche programmée. Elle provient parfois d'une observation inopinée venant de patients ou de cliniciens. Ainsi, le recueil de données chez un grand nombre de patients permet d'étayer une observation fortuite, comme par exemple l'effet thérapeutique inattendu d'un bêta bloquant, le propranolol, dans l'angiome du nourrisson. Cette information a été rapidement diffusée sur les réseaux sociaux, comme le montrent les 2800 contributions à la requête "*traitement hémangiome du nourrisson*" sur Internet.

Les associations de malades jouent un rôle important en expliquant en termes simples à leurs adhérents les pathologies de leur domaine, leur évolution, leurs traitements et les recherches en cours. Il existe plus de 2800 associations de malades, depuis les associations concernant des affections fréquentes (diabète, obésité,...) ou au contraire très rares (plus de 200 associations de maladies rares regroupées dans *l'Alliance maladies rares*). Les *Rendez-vous Santé de l'Inserm* permettent de faire le point sur différents thèmes (douleur, nutrition, transplantation,...) et font état des progrès auprès des patients, des médecins, des chercheurs et des associations. Ces *Rendez-vous* ont réuni au total depuis 2014 plus de 1450 participants, 350 chercheurs et 90 associations.

L'éducation thérapeutique du patient. L'éducation thérapeutique a comme objectif de « rendre le patient capable d'acquérir et de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie ». Selon l'OMS, « L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient ». Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation, ainsi que les comportements de santé et de maladie du patient. La *Loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire* de 2009 est la base d'une politique d'information du patient et, le cas échéant, de sa famille et de son entourage. Elle donne une place croissante au patient en lui procurant les conditions d'une prise de décision partagée fondée sur une information validée, une compréhension de son affection et une éducation adaptée.

2/ Partager

Partager le vécu quotidien est en partie le rôle des associations. Pour un patient atteint d'une maladie chronique, invalidante, souffrant de douleurs persistantes, d'une addiction à l'alcool,... il est important de pouvoir parler de sa souffrance, de son handicap, de ses difficultés de tous les jours ; de pouvoir le faire avec ceux qui peuvent le comprendre car ils partagent la même expérience. Il faut pouvoir médicaliser, verbaliser le quotidien, mettre des mots aux maux, rompre l'isolement, trouver un entourage compréhensif. Outre leur rôle d'information sur les maladies, les associations sont des lieux de partage et d'échange d'expérience vécue de la maladie entre patients.

Les réseaux sociaux favorisent de tels échanges. Ainsi, le site *Patient like me* a été créé en 2005 par deux frères d'un patient atteint de sclérose latérale amyotrophique, une maladie

paralysant progressivement et de façon inéluctable les patients. Les patients peuvent communiquer sur le site, échanger leur expérience, leurs attentes et obtenir des informations sur leur maladie. Ce site héberge actuellement une quinzaine d'autres communautés de patients atteints de maladies graves (sclérose en plaque, épilepsie, neuromyérite optique,...).

Un exemple de la réactivité des patients à l'apparition d'une nouvelle pathologie et à ses conséquences est le nombre toujours croissant d'associations de patients qui se créent. Tel est le cas pour la Covid-19 où une association s'est constituée et regroupe des patients atteints de forme prolongées, dites longues. L'association *#AprèsJ20*, Association Covid Long France, vise à fédérer et à informer les patients sur l'évolution prolongée de la maladie, en collaboration avec les chercheurs et les médecins ; elle procure également un soutien aux malades.

Cette possibilité de partager son dossier médical et de le rendre public est un changement de paradigme de la relation patient-médecin. Le rassemblement d'un plus grand nombre de cas, au niveau national et européen permet également à la recherche médicale de progresser, c'est particulièrement important pour la recherche diagnostique et thérapeutique dans les maladies rares.

Le patient expert peut, par la connaissance de sa maladie, accompagner et aider d'autres patients à la prise en charge de leur affection en tenant compte du contexte familial, professionnel et financier. Même si un patient expert ne remplace pas le soignant, il favorise le dialogue entre les équipes médicales et les malades. Certaines associations de patients atteints de maladies chroniques (Fédération Française des Diabétiques, Association France Rein, Association Française des Sclérosés en Plaques...) dispensent leurs propres formations à des patients bénévoles adhérents. Leur expertise pratique peut être renforcée par une formation universitaire adaptée. De telles initiatives sont en cours à « l'Université des patients » (Université Paris-Sorbonne, universités de Grenoble, Lyon et Marseille). La validation de l'expérience et de la connaissance de ces patients pour leur maladie conduit à leur délivrer un diplôme de patient expert (200 diplômes à Paris-Sorbonne) et pose à terme la question d'un statut de patient expert. On passe du patient soigné au patient soignant.

3/ Participer

Les patients et les associations de patients contribuent de différentes manières à l'acquisition de connaissances sur la santé et la maladie et sont devenus en quelques années un partenaire essentiel au progrès médical.

Gestion de la maladie par le patient. La prise en charge par le patient lui-même d'une maladie chronique, tel que le diabète insulino-dépendant, n'est pas nouvelle. Le patient diabétique adapte son insulinothérapie à ses besoins. L'essor des objets connectés en médecine (mesures du poids, de la glycémie, de la pression artérielle, du rythme cardiaque,...) est une source d'information partagée entre sujets sains, patients et corps soignant. Toutefois, sa diffusion rapide ne doit pas faire négliger la nécessité de s'assurer de la qualité et de la validité des mesures, et de ce qu'elle peuvent apporter en terme d'amélioration de la prise en charge de la maladie.

La recherche clinique. Longtemps, la recherche clinique, celle qui, au sens propre du terme s'effectue au lit du malade et donc à l'hôpital, a été le parent pauvre de la recherche biomédicale en France. La France accusait un retard notable par rapport à la Grande Bretagne et aux Etats-Unis où ce type de recherche bénéficiait du cadre réglementaire nécessaire à son essor et de moyens humains et matériels conséquents. Les Centres de recherche de pharmacologie clinique ont contribué au développement d'une expertise britannique incontestée dans ce domaine. La France ne manquait pas de cliniciens observateurs, inventifs et compétents mais la recherche clinique était dépourvue d'un cadre législatif pour pouvoir se dérouler à l'hôpital. Il était illicite de procéder à des recherches chez des sujets volontaires sains et il n'existait aucune possibilité de développer une recherche chez les patients hospitalisés dans des structures hospitalières uniquement dédiées au soin.

La création du CCNE. Une première étape a été franchie par la création en 1983 du CCNE, le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Sa vocation est d'analyser les enjeux des avancées de la connaissance scientifique dans le domaine du vivant et de susciter une réflexion de la part de la société. Installé initialement dans les locaux de l'Inserm, le CCNE a été présidé par le professeur Jean Bernard de 1983 à 1993. C'est sous sa présidence que le CCNE publia une série d'avis et de travaux qui devaient constituer le fondement de la doctrine française en matière de Bioéthique, en particulier sur la Personne humaine, l'embryon, l'indisponibilité du corps et la non commercialisation de ses produits dérivés. Ces analyses, approuvées ou contestées, joueront un rôle essentiel de référence dans les débats internationaux.

Le CCNE a émis un avis favorable sur les essais thérapeutiques en 1984. Il note « qu'il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles ; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthode rigoureuse ».

Le CCNE précise qu'un nouveau traitement médicamenteux ou une stratégie thérapeutique innovante doit faire l'objet d'une étude comparative avec un groupe témoin recevant un traitement de référence (ou avec un groupe non traité s'il n'existe pas de traitement reconnu actif) ; Le traitement, surtout s'il s'agit d'un médicament, doit faire l'objet, avant la phase de comparaison, d'essais préalables chez l'homme pour éclairer le mécanisme d'action et le niveau de tolérance. Ces derniers essais, le plus souvent, ne doivent pas être menés sur des malades ; ils nécessitent le recours à des volontaires sains. Les essais sur volontaires sains sont donc indispensables, or précisait le CCNE, ils sont actuellement tenus en France pour illicites

La Loi Huriot. La promulgation de la Loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale a fait démarrer la recherche clinique en milieu hospitalier, qu'il s'agisse d'une recherche à but cognitif ou d'essais thérapeutiques¹. La Loi instituait les comités consultatifs de protection des personnes dans

¹ Le premier essai thérapeutique comparatif a été mené en Grande Bretagne en 1948 sur le traitement de la tuberculose pulmonaire avec tirage au sort du placebo ou de la streptomycine. En fait, la comparaison de deux groupes similaires pour juger d'une stratégie thérapeutique remonte à bien plus loin. Bradford Hill, le « père » des essais comparatifs cite une lettre de Pétrarque écrite à Bocaccio en 1364 : « *J'ai entendu un jour un*

la recherche biomédicale (CCPPRB). Tous les projets de recherche biomédicale devaient leur être soumis pour contrôler "les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes".

La loi relative à la bioéthique du 6 août 2004. La loi intègre la législation sur la recherche biomédicale et crée les Comités de Protection des personnes (CPP) en accord avec les directives européennes. Ces comités doivent s'assurer de la qualité du protocole proposé et du recueil du consentement éclairé. Ils comportent 7 membres de la société civile, dont 2 représentants d'associations de malades ou d'utilisateurs des systèmes de santé et 7 membres du corps médical.

La recherche clinique à l'hôpital, la création des Centres d'Investigation Clinique (CIC). Les Ordonnances Debré de décembre 1958 relatives à la création de centres hospitaliers et universitaires, à la réforme de l'enseignement médical et au développement de la recherche médicale ont radicalement changé l'organisation et la mission des hôpitaux universitaires. La réforme donnait un cadre législatif à la recherche clinique dans les hôpitaux universitaires et permettait à la France de combler son retard.

Les ordonnances Debré de 1958 mettaient en avant la vocation d'excellence de soins, d'enseignement et de recherche des CHU. Elles incitaient à installer des laboratoires de recherche à côté des services hospitaliers – le premier pas vers une recherche dite translationnelle. La recherche clinique nécessitait la création de structures spéciales à l'intérieur de l'hôpital et dévolues à la réalisation de protocoles de recherche clinique. Il a fallu près de 35 ans pour que cette ambition se concrétise. En s'inspirant du modèle des Clinical Research Centers (CRC) aux États-Unis, les deux premiers centres d'investigation clinique CIC furent créés en 1992 sous l'égide de l'Inserm et de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Ce dispositif avait été imaginé et discuté antérieurement par la communauté médicale et scientifique mais n'avait pas pu être matérialisé, faute du cadre législatif qu'a apporté la Loi Huriet.

Un CIC comporte une unité géographique rassemblant des lits d'investigation, un local de conditionnement et de stockage des prélèvements, des pièces de travail et des locaux techniques dans une disposition adaptée aux exigences d'une activité de recherche clinique. Un CIC offre des moyens humains et matériels pour réaliser des projets de recherche clinique avec une garantie d'excellence scientifique et de bonnes pratiques cliniques. Il favorise en outre la formation par la recherche. La recherche clinique en France s'est en grande partie développée grâce aux CIC, dans un contexte et un cadre juridique et réglementaire devenant à la fois plus précis mais plus contraignant. Parallèlement à cette initiative, essentiellement destinée à aider le travail des investigateurs (médecins, cliniciens, pharmaciens, biologistes, chercheurs...), se mettaient en place les Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI), destinées à soutenir les activités des promoteurs des essais, en particulier hospitaliers, et le programme hospitalier de recherche clinique

médecin de grande renommée parmi nous s'exprimer dans les termes suivants..... J'affirme solennellement et je crois que si cent ou mille hommes du même âge, du même tempérament et des mêmes habitudes, ainsi que du même milieu, étaient attaqués en même temps par la même maladie, que si une moitié suivait les prescriptions des médecins de la variété de ceux qui pratiquent aujourd'hui, et que l'autre moitié ne prenait aucun médicament mais se fiait aux instincts de la Nature, je ne doute pas de la moitié qui échapperait à maladie».

(PHRC), dont le budget permet de financer des projets de recherche clinique académiques et institutionnels.

Au fil des vingt dernières années, le nombre de CIC s'est significativement accru, le partenariat initial AP-HP/Inserm ayant gouverné à la création des deux premiers CIC parisiens (Robert-Debré et Broussais), a évolué vers un appel d'offre national de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et de l'Inserm. En 2021, tous les CIC dépendent de la double tutelle Inserm et DGOS. Pour nombre d'entre eux, d'autres partenaires légitimes s'associent par convention à la création ou à la reconduction de la structure, tels les universités, les centres de lutte contre le cancer ou d'autres instituts de cancérologie. Il existe à présent un CIC dans la plupart des CHU de France et d'Outre-Mer, au sein d'un environnement permettant le développement d'une recherche clinique et translationnelle d'excellence associant la communauté hospitalo-universitaire, les laboratoires de l'Inserm, des EPST et des universités.

Tous les CIC sont ouverts aux investigateurs et aux promoteurs d'origines diverses (institutionnelles ou industrielles) pour y réaliser des recherches portant sur l'homme sain ou malade, dans des domaines aussi divers que la physiologie, la physiopathologie, la génétique, la recherche thérapeutique, la technologie, l'épidémiologie... Leur objectif principal reste de favoriser la production de données scientifiques médicales nouvelles, collectées dans des conditions optimales de qualité et de sécurité, et d'en faciliter l'application aux malades grâce à leur expertise scientifique et à leur compétence technique. Les CIC jouent un rôle unique dans la formation des médecins, des pharmaciens et des professions paramédicales à la recherche clinique. Dans le domaine des essais cliniques à finalité thérapeutique, la proportion des phases dites «précoces», de type phase 2 pilote ou de preuve de concept, concerne plus de la moitié des projets, tandis que l'autre moitié intéresse un stade de développement plus avancé, de type phase 3.

En définitive, les CIC ont largement démontré leur utilité et leur valeur ajoutée dans la structuration du panorama national de la recherche clinique en France. Leur activité embrasse l'ensemble du continuum de la recherche clinique et translationnelle, depuis ses interfaces d'amont avec la recherche fondamentale jusqu'à ses applications d'aval en Santé Publique. Les CIC agissent ainsi à double sens et en interface, facilitant l'accès des cliniciens et des malades aux progrès de la recherche d'amont comme celui des chercheurs au transfert et aux applications de leurs découvertes chez l'homme sain ou malade. Ils accompagnent les investigateurs et les promoteurs académiques ou industriels pour concevoir des projets innovants en leur offrant les moyens méthodologiques, matériels et humains pour réaliser leurs projets dans un environnement technico-réglementaire qui s'est considérablement complexifié depuis près de trois décennies. Ils jouent un rôle moteur dans la formation des professionnels dans le domaine de la recherche clinique.

La conduite des essais thérapeutiques. La première phase d'un essai thérapeutique est la recherche de la tolérance du nouveau produit ; elle se fait habituellement chez des sujets volontaires sains dans des centres privés, spécialisés et agréés (Clinical Research Organisation, CRO). Des doses croissantes du produit sont administrées et leur tolérance sur le plan clinique et biologique est étudiée. La deuxième phase a comme objectif de trouver la dose efficace chez des patients sélectionnés et de documenter le mécanisme d'action du produit sur plusieurs paramètres cliniques, biologiques ou sur des examens complémentaires, en comparant le produit à un placebo ou à un traitement de référence.

C'est une phase décisive, « la preuve du concept ». Près de neuf sur dix des essais ne franchissent pas cette phase encore appelée « la vallée de la mort ». La troisième phase utilise la même méthodologie avec un plus grand nombre de patients. Elle se rapproche de l'utilisation du médicament en clinique courante. Un Comité scientifique indépendant suit l'évolution de l'essai et procède à des analyses intermédiaires en levant le code des données des patients inclus dans l'essai. Le Comité peut interrompre l'essai en cours s'il le juge concluant ou que se révèlent des effets indésirables graves dans l'un des groupes.

Les essais thérapeutiques reposent sur l'acceptation des patients à participer à un protocole thérapeutique pour lequel il existe potentiellement un risque ou un bénéfice qu'il n'est pas possible de quantifier. Leur adhésion à l'essai requiert une compréhension suffisante de la stratégie utilisée et des résultats espérés². La déclaration de consentement libre et éclairé doit pouvoir être compréhensible pour tous. Les patients signent le protocole de recherche qui doit faire état des risques et des bénéfices escomptés.

Etant donné qu'il est souvent difficile pour un patient de comprendre les enjeux et les termes médicaux dans un protocole de recherche clinique, la collaboration des associations de malades peut les aider dans cette démarche. L'Inserm sollicite l'expertise des associations de patients pour la relecture des notices d'information et les formulaires de consentement des protocoles de recherche clinique dont il est promoteur. A cet effet, l'Inserm a créé un *Collège de relecteurs*, composé de membres associatifs, dont il assure au préalable la formation. L'expertise du vécu de la maladie des membres du Collège est déterminante dans l'élaboration des protocoles et notamment dans l'écriture des notices pour éclairer le patient, alerter sur certaines contraintes difficilement acceptables et favoriser la participation aux recherches. Durant ces dernières années, ce Collège est intervenu dans 116 protocoles et notices d'information avant leur envoi au *Comité de protection des personnes* (CPP).

Avec le même souhait de rapprocher chercheurs, scientifiques, patients et associations de malades motivées par les questions de recherche, l'Inserm a créé en 2004 une *Mission Associations Recherche et Société (MARS)*. Celle-ci agit en liaison avec le Groupe de réflexion avec les associations de malades, le *GRAM*, créé en 2003 par l'Inserm. Le *GRAM* contribue à l'organisation de groupes de travail, tel que celui sur l'alcool. L'Inserm a créé un réseau sciences sur internet (<http://ScienceSAs.inserm.fr>) et une base d'associations de malades (www.base-associations.inserm.fr). Plus de 500 associations de patients sont en contact régulier avec l'Inserm.

Les questions posées par les essais comparatifs. L'essai comparatif avec tirage au sort en simple ou double aveugle contre placebo ou traitement actif est la méthodologie de référence des essais thérapeutiques mais elle n'est pas toujours facile à accepter. Un médecin ou un patient peut être intimement convaincu de la supériorité d'un médicament.

² Austin Bradford Hill attire l'attention sur la responsabilité des médecins de préférence à l'information "éclairée" des patients: " I think it is wrong to shift the entire consent-giving responsibility onto the shoulders of patients who cannot really be informed or know what weight relatively to put upon the technical information provided concerning risks and benefits. The doctors, it seems to me, must weigh all this in the light of their medical training. It is my personal opinion that the responsibility rests with them and their sense of morality". Hill AB . Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. *Controlled Clinical Trials*, 100, 11:77-79.

Le dialogue entre méthodologistes, chercheurs cliniciens et patients peut être vif, comme ce fut le cas dans les tous premiers essais thérapeutiques du VIH-SIDA du fait de l'impatience des malades à obtenir des résultats. Les associations de patients atteints de SIDA ont bousculé, à juste titre, la rigidité et la lenteur des protocoles thérapeutiques classiques pour imposer d'autres approches innovantes qui ont démontré l'efficacité des premières thérapies.

La conduite des essais thérapeutiques durant la Covid. Dès le début de la crise, une recherche intense de médicaments antiviraux et de différents types de vaccins, dont les vaccins à ARN messenger, a été entreprise. L'urgence de la pandémie explique la multiplication des études et la nécessité de les entreprendre rapidement. Toutefois, cette hâte n'aurait pas dû se faire au dépend de la rigueur scientifique au prétexte de la gravité de la situation.

Les phases d'étude clinique des nouvelles molécules et des vaccins suivent des règles bien précises et longues qui ont été en partie court-circuitées pour des raisons d'empathie pour les patients ou leurs familles, ou pour encore des arguments d'intime conviction, voire d'opinion sur des médicaments tels que l'hydroxychloroquine. Des procédures accélérées pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisation des essais en lien avec la Covid-19 ont été installées en France par la Direction Générale de la Santé, l'ensemble des Comités de protection des personnes et l'Agence Nationale de Sécurité des médicaments. Le contexte d'urgence a pu motiver une tolérance vis-à-vis d'essais thérapeutiques sans expertise méthodologique suffisante mais a dispersé l'effort de recherche clinique auquel ont contribué l'absence d'autorité de l'Organisation Mondiale de la Santé et le manque de concertation entre les agences nationales du médicament, même au sein de l'Union européenne. De nombreux essais thérapeutiques ont été entrepris, certains redondants, non concluants, quand ils n'étaient pas contradictoires, publiés et diffusés prématurément dans les médias. Ils ont nourri la méfiance du public vis-à-vis de la science.

Les académies de Médecine, de Pharmacie et des Sciences ont rappelé dans un avis commun qu'un « *essai thérapeutique répond à des règles méthodologiques et à l'observation d'impératifs déontologiques et éthiques. La transgression de ces principes ne favorise pas la découverte rapide d'un traitement. Tout au contraire, elle peut aboutir à une confusion qui réduit les chances de trouver des indications thérapeutiques irréfutables*³ ». Tel a été le cas des études sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine dans la Covid-19 : une recherche thérapeutique conduite sous pression et qui ne souscrit pas aux principes des essais thérapeutiques n'a pas permis pendant longtemps de conclure à l'absence d'efficacité de ces médicaments.

Participation à la constitution de registres, de cohortes, de banque de données (sang, ADN, tissus). Sujets sains et patients peuvent être sollicités pour participer à la constitution de cohortes nationales pour des études épidémiologiques. Tel est le cas de l'*étude SUVIMAX* qui rassemble plus de 280 000 nutrinautes pour analyser les relations entre nutrition et santé ou encore la *Cohorte Gazel* de plus de 20 000 volontaires agents et anciens agents d'EDF/GDF pour rechercher les déterminants sociaux et professionnels des inégalités de santé.

³ <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2020/05/20.5.28-Avis-de%c2%b4ontologie-et-Tt-Covid-v-20.5.29.pdf>

4/ Partenariats patients, médecins, chercheurs et associations. De nouvelles questions éthiques.

Les parties prenantes des systèmes de santé incluent maintenant dans leur système de gouvernance des patients pour représenter la société. Des partenariats entre chercheurs, patients, et associations de patients ont été établis pour faire progresser la recherche. La Haute Autorité de Santé (HAS) comporte des usagers de la santé dans sa gouvernance au sein d'une mission « Relations avec les associations de patients et d'usagers ». La HAS aide matériellement les associations de patients (5.5 Millions € pour 333 associations en 2013).

Les laboratoires publics de recherche biomédicale bénéficient de l'aide financière de très nombreuses associations et fondations dans différents domaines, qu'il s'agisse de pathologies fréquentes (diabète, cancer, VIH/Sida) ou de maladies rares, voire très rares. Les dons provenant de la générosité publique complètent l'aide institutionnelle qui reste déterminante en France de l'Inserm, du CNRS, des hôpitaux et des régions. Ils ont fait progresser la recherche tant appliquée que fondamentale, comme par exemple l'établissement de la carte du génome humain, au bénéfice de l'ensemble de la communauté scientifique internationale. Un dialogue régulier doit s'établir entre chercheurs et donateurs afin d'éviter de possibles sujets de tension quant aux priorités données à l'utilisation des fonds récoltés : l'importance d'une recherche fondamentale, cognitive doit être expliquée à ceux qui la financent sur leurs propres deniers.

De nouveaux modèles économiques pour les associations ? L'Association Française contre les Myopathies (AFM) a été créée en 1958. Le premier téléthon national a été créé par Jerry Lewis en 1966 aux USA le jour du travail (*Labour day*) pour rassembler des fonds pour le traitement de la dystrophie musculaire. En France, le Téléthon créé en 1987 est un événement caritatif organisé depuis 1987 par l'Association française contre les myopathies (AFM) pour financer des projets de recherche sur les maladies génétiques neuromusculaires (myopathies, myotonie de Steinert) essentiellement, mais aussi sur d'autres maladies génétiques rares. L'argent est également utilisé pour aider et accompagner les malades essentiellement atteints de myopathie. Les sommes recueillies par l'AFM et le téléthon servent, entre autres, à établir des structures de recherche qui leur sont propres pour mettre au point de nouveaux médicaments ou des stratégies coûteuses de thérapie cellulaire ou génique et leur commercialisation. De nouveaux partenariats entre associations, patients et chercheurs émergent.

Un exemple récent de l'évolution de l'utilisation des dons apportés par le public aux associations et fondations caritatives pour des affections nécessitant des recherches longues et coûteuses est celui de l'association américaine pour la mucoviscidose, la *Cystic Fibrosis Foundation*. Cette association a financé directement financé, une entreprise pharmaceutique de taille moyenne, pour trouver des molécules capables de restaurer l'activité de la protéine mutée responsable de la maladie⁴. Le médicament découvert (Ivacaftor) corrige une mutation présente chez 4 pour cent des patients atteints de

⁴ Il s'agit d'un modèle de « venture philanthropie » appelé à se répéter. 75 M\$ ont été versés par la *Cystic Fibrosis Foundation* à l'entreprise Vortex pour la recherche de médicaments aboutissant en 13 ans à la commercialisation d'un traitement actif par voie orale. Vortex verse des royalties de 157 M\$ à l'Association, ce qui pose question pour le donateur : « *Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding* ».

mucoviscidose. Le coût du traitement est de 100 000 € par patient et par an. Les revenus issus de la commercialisation de cette molécule, qui reviennent en partie à l'association américaine, lui permettent d'engager d'autres recherches. Un nouveau modèle économique de la recherche biomédicale fait jour : il associe les donateurs, les associations et les entreprises et conduit à une réflexion éthique sur cette nouvelle forme de mécénat.

Les données personnelles de santé et leur traitement collectif. Chacun d'entre nous participe, à son insu, à la collecte de données de santé à large échelle. Elles proviennent des systèmes d'information de l'assurance maladie (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie, PMSI, des données hospitalières et des registres des causes de décès). Ces mégadonnées sont une source inestimable d'informations pour les études épidémiologiques et de pharmacovigilance. A titre d'exemple, elles ont permis d'établir la relation entre la prescription de pilule de 3^{ème} génération et l'apparition de phlébites et d'embolies pulmonaires. Leur gestion soulève, toutefois, la grande question de la confidentialité du traitement des données et du respect de l'anonymat.

La santé est, selon la définition de l'OMS, un état de bien-être physique, mental et social. Elle est un objet de recherche participative, encore dénommée science citoyenne, science collaborative ou recherche communautaire. Les patients, leurs associations et de façon plus générale les usagers de la santé sont devenus rapidement des partenaires incontournables de la recherche biomédicale, et ceci en grande partie grâce à l'utilisation des technologies de l'information et de la communication.

Des questions éthiques restent à discuter : la santé est-elle un bien commun, et si tel est le cas, jusqu'à quel point les données personnelles peuvent-elles (ou devraient-elles) être partagées ? Le libre choix des personnes doit-il s'effacer devant l'intérêt commun, une question que l'actualité de la vaccination obligatoire a fait ressurgir en 2017⁵ et de nouveau aujourd'hui pour les soignants confrontés à la crise sanitaire de la Covid ? Quelles dérives risquent-elles de se produire dans l'exploitation des données de santé, sachant que le secteur des dépenses de santé représentait en France quelques 11% du produit intérieur brut en 2013 et qu'il attire les investisseurs de tout bord ? Autant de nouvelles questions économiques, philosophiques et éthiques.

⁵ La vaccination infantile contre 11 maladies est obligatoire en France depuis le 1^{er} janvier 2018