

# Table des matières

---

|   |    |
|---|----|
| REMERCIEMENTS .....   | 3  |
| RESUME ET INDEXATION .....  | 4  |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....  | 6  |
| INTRODUCTION GENERALE .....   | 7  |
| I – INTRODUCTION ET REVUE DE LITTERATURE .....  | 10 |
| I.1 – PRINCIPES DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN CANCEROLOGIE .....  | 10 |
| I.1.1 – Cadre législatif.....   | 10 |
| I.1.2 – Les différentes phases de la recherche clinique.....  | 12 |
| I.1.3 – Particularités des essais cliniques de phase précoce en cancérologie .....  | 14 |
| I.2 – LE PARTAGE DE L’INFORMATION MEDICALE .....  | 15 |
| I.2.1 – Information délivrée aux patients en cancérologie .....   | 15 |
| I.2.2 – Risques liés à une sur-motivation ou une sous-motivation médicale .....   | 17 |
| I.2.3 – Risques liés à l’asymétrie des savoirs entre médecins et patients, et modèles d’inadaptation entre attentes du patient et bénéfice prévisible : « therapeutic misconception », « unrealistic optimism » ..... | 18 |
| I.3 – EVOLUTIONS DES ESSAIS CLINIQUES, ET EVOLUTION DES ATTENTES DES ONCOLOGUES ET DES PATIENTS ? .....   | 21 |
| I.3.1 – Evolutions scientifiques .....  | 21 |
| I.3.2 – Evolutions sociologiques : à la frontière entre soin et recherche.....  | 24 |
| I.4 – HYPOTHESES DE RECHERCHE .....   | 27 |
| II – METHODES .....   | 29 |
| II.1 – OBJECTIF DE LA RECHERCHE .....   | 29 |
| II.2 – MATERIEL ET POPULATION .....   | 29 |
| II.3 – INFORMATION, CONSENTEMENT, ET PROTECTION DES DONNEES .....   | 30 |
| II.4 – ENCADREMENT DE LA RECHERCHE.....   | 31 |
| II.5 – ANALYSE DES DONNEES .....  | 32 |
| III - RESULTATS .....   | 33 |
| III.1 – POPULATION INCLUSE DANS L’ETUDE.....  | 33 |
| III.2 – CONSULTATIONS D’INCLUSION DANS LES ESSAIS DE PHASE PRECOCE : ANALYSE STRUCTURELLE .....   | 34 |
| III.3 – INFORMATIONS DELIVREES PAR LES MEDECINS EN RAPPORT AVEC LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRECOCE .....   | 37 |
| III.3.1 – Explications générales sur le fonctionnement de la recherche clinique.....  | 37 |
| III.3.2 – Rationnel physiopathologique .....  | 38 |
| III.3.3 – Informations logistiques .....  | 39 |
| III.3.4 – Effets indésirables.....  | 39 |

|   |           |
|---|-----------|
| III.3.5 – Bénéfice individuel.....  | 40        |
| III.3.6 – Objectif de l'essai clinique .....  | 42        |
| III.3.7 – Critères d'éligibilité .....  | 44        |
| III.3.8 – Notice d'information et consentement.....   | 45        |
| III.4 – INFORMATIONS DELIVREES DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE GLOBALE .....  | 47        |
| III.4.1 – Alternatives thérapeutiques .....   | 48        |
| III.4.2 – Discussion concernant le pronostic.....   | 50        |
| III.5 – CONTENU IMPLICITE : ANALYSE DES DISCOURS DES MEDECINS .....   | 52        |
| III.5.1 – Thèmes d'orientation positive .....   | 55        |
| III.5.2 – Thèmes d'orientation négative.....  | 57        |
| III.5.3 – Un thème central émergent : la liberté .....  | 59        |
| III.5.4 – Remarques supplémentaires .....   | 60        |
| <b>IV - DISCUSSION .....</b>  | <b>61</b> |
| IV.1 – INTERPRETATION DES RESULTATS DE L'ETUDE .....  | 61        |
| IV.1.1 – Informations délivrées aux patients par les médecins investigateurs .....  | 61        |
| IV.1.2 – Vision actuelle de la recherche clinique par les médecins investigateurs.....  | 63        |
| IV.2 – ACCES AUX ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRECOCE, UNE QUESTION DE JUSTICE ? .....   | 67        |
| IV.2.1 – Modalités de pré-sélection des patients dans les centres observés .....  | 67        |
| IV.2.1 – Des inégalités d'accès aux essais cliniques de phase précoce ? .....   | 69        |
| IV.2.2 – Modification des critères d'éligibilité pour un plus large accès à la recherche clinique ? .....                                   | 71        |
| IV.2.3 – Des modèles de développement de la recherche clinique plus justes ? .....  | 72        |
| IV.2.4 – Accès à l'innovation thérapeutique : un « droit fondamental » ? .....  | 75        |
| IV.3 – VERS UN MODELE DE RECHERCHE INTEGREE AU SOIN, ET DE SOIN INTEGRE A LA RECHERCHE .....  | 76        |
| IV.3.1 – Risques liés à une inclusion dans un essai de phase précoce .....  | 76        |
| IV.3.2 – La recherche ne doit pas s'opposer à la logique de soins : critères utilisés par les médecins dans les décisions d'inclusion ..... | 78        |
| IV.3.3 – Modèle de prise en charge globale .....  | 79        |
| IV.4 – BIAIS DE L'ETUDE .....   | 80        |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>82</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>85</b> |
| <b>TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....</b>   | <b>91</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>   | <b>92</b> |

## Résumé et indexation

---

### Résumé :

Le discours des oncologues peut influencer l'attente des patients et leur décision de participer aux essais cliniques de phase précoce, dédiés principalement à évaluer la toxicité des traitements anti-tumoraux expérimentaux avant leur développement ultérieur. L'objectif de cette étude était d'analyser l'information délivrée aux patients dans les consultations d'inclusion pour un essai clinique de phase précoce en cancérologie, et d'explorer l'intentionnalité des médecins, à travers une observation de ces consultations et des entretiens semi-dirigés avec les médecins investigateurs.

Dix observations de consultations et huit entretiens ont été menés dans deux Centres de lutte contre le cancer de région parisienne entre avril et mai 2021. Une information spécifique était délivrée concernant le rationnel du traitement, les contraintes logistiques, les effets secondaires possibles. Les objectifs pouvaient être ambigus entre recherche et soins, avec une notion de bénéfice individuel et une intention thérapeutique variables. Les discours tenus par les médecins semblaient s'inscrire dans une perception évolutive de la recherche influencée par les innovations thérapeutiques récentes, notamment dans le domaine des immunothérapies et des thérapies ciblées, se traduisant par une vision de plus en plus optimiste des essais cliniques de phase précoce (avec des attentes plus marquées en termes de réponse, de contrôle tumoral, et de bénéfice clinique individuel pour les patients), renforçant l'ambiguïté du rôle du médecin-chercheur à la frontière entre recherche et soins.

L'intentionnalité des médecins et les informations délivrées aux patients variaient en fonction de certains critères relatifs à la situation clinique du patient ou aux spécificités de l'essai clinique, ces critères pouvant eux-même conduire à une variabilité des objectifs, une variabilité des mécanismes d'induction par les médecins, et une variabilité des choix réellement offerts aux patients.

### Discipline ou spécialité :

[Sciences du Vivant [q-bio] / Éthique]

### Mots clés français :

[Oncologie / Essais cliniques / Essais cliniques de phase I / Information / Consentement / Malentendu thérapeutique / Bioéthique]

### Forme ou Genre :

[fMeSH : Dissertation universitaire](#)

[Rameau : Thèses et écrits académiques](#)

## **Title: Inclusion in early clinical trials in oncology, study of medical information provided to patients**

### **Abstract:**

Medical discourse can influence patients' expectations and their decision to participate in early clinical trials, which are designed to assess experimental anti-tumor treatments' toxicity, before their further development. The objective of this study was to analyze the information provided to patients when they were included in an early clinical trial in oncology, and to explore the intentionality of oncologists, with an observation of these consultations and semi-structured interviews of these oncologists.

We observed ten consultations, and conducted eight interviews, in two French Cancer centers, between April and May 2021. Specific information was provided including treatment mechanism, logistical constraints, and possible side effects. The objectives could be unclear between research and care. Therapeutic intention and the notion of individual benefit were variable. Medical discourse seemed to be part of an evolving perception of research, influenced by recent therapeutic innovations, especially in fields such as immunotherapy and targeted therapies. We can note an increasingly optimistic view of early clinical trials (with higher expectations on response rate, on tumor control, and on individual clinical benefit for patients), reinforcing the ambiguity of the function of these oncologists, at a crossroads between research and care.

Oncologists intentionality, and the information they provided to patients, varied according to several criteria, linked to the patients clinical situations or to the specificities of the trials. These criteria can also lead to a variability in the objectives, a variability in the medical induction of the decision, and a variability in the choices that the patient actually has.

### **English keywords:**

[Oncology / Clinical trials / Clinical trials, phase I / Information / Informed consent / Therapeutic misconception / Bioethics]

### **Publication type:**

[MeSH : Academic Dissertation](#)

## Liste des abréviations

---

- AMM : autorisation de mise sur le marché
- ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ATU : autorisation temporaire d'utilisation
- CHU : centre hospitalier universitaire
- CLCC : centre de lutte contre le cancer
- CPP : comité de protection des personnes
- DITEP : département d'innovation thérapeutique et d'essais précoces
- DLT : dose limitante toxique
- DMT : dose maximale tolérée
- HAS : haute autorité de santé
- INCA : institut national du cancer
- LMC : leucémie myéloïde chronique
- PS : performance status
- RIPH : recherche impliquant la personne humaine
- RGPD : règlement général sur la protection des données

## Introduction générale

---

Malgré les avancées thérapeutiques continues, le cancer reste une maladie impactant le pronostic vital, une maladie le plus souvent incurable lorsqu'elle est déclarée à un stade avancé. Des traitements médicamenteux ont été développés, luttant contre la prolifération des cellules cancéreuses via différents mécanismes. Les chimiothérapies agissent par toxicité directe sur les cellules cancéreuses (et non cancéreuses). Les hormonothérapies sont des traitement anti-hormonaux, permettant de bloquer le substrat nécessaire au développement des cancers hormono-dépendants. Des thérapies dites « ciblées » ont par la suite été développées, avec des cibles moléculaires précises connues pour jouer un rôle dans le développement de différents types de cancers, et dont le blocage permet d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses. Enfin, les immunothérapies tentent de lever les mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire, afin de rétablir une immuno-compétence permettant au système immunitaire d'éliminer ces cellules anormales. Les molécules ayant démontré leur action anti-tumorale sont utilisées au quotidien dans la lutte contre le cancer, afin d'obtenir une stabilisation ou une régression des lésions cancéreuses, permettant aux patients d'améliorer leur qualité de vie et leur quantité de vie, leur « survie ». Mais du fait de l'hétérogénéité des cellules cancéreuses et de leur grande instabilité génétique, des mécanismes complexes de résistance aux traitements apparaissent, rendant les cellules cancéreuses insensibles aux traitements reçus et rendant nécessaire le recours à des traitements médicamenteux alternatifs. Ces résistances aux traitements (pouvant être innées ou acquises secondairement, et inégales entre différents types de cancers et différents individus), et les situations d'impasses thérapeutiques qu'elles entraînent, font de la cancérologie un modèle de développement des nouveaux médicaments, dans le cadre d'une recherche clinique encadrée à l'ère de la médecine fondée sur les preuves. Le développement des nouveaux médicaments s'inscrit dans un cadre strict, basé sur des principes de protection des individus, et sur des principes de validité scientifique afin de prouver l'intérêt ou non d'un médicament. Le développement des médicaments suit donc différentes phases, en passant d'abord par des étapes pré-cliniques (en travaillant sur des modèles théoriques, des modèles cellulaires, des expérimentations sur l'animal), puis par des étapes cliniques menées chez l'homme en différentes phases. Les essais cliniques de phase I concernent la première utilisation d'un médicament, ou la première utilisation d'une combinaison de médicaments connus, ou la première utilisation d'un médicament connu dans une nouvelle situation médicale, et l'objectif principal est alors de tester la sécurité et les toxicités d'un médicament, et de rechercher par une augmentation progressive des doses données aux patients la dose maximale tolérée chez l'Homme, qui servira de référence pour les essais ultérieurs (la recherche de premiers signaux d'efficacité étant un objectif secondaire). Les essais

cliniques de phase II vont avoir pour but de rechercher une efficacité du traitement et de définir sa dose optimale. Les essais cliniques de phase III vont avoir pour objectif une comparaison avec le traitement de référence dans une situation donnée, afin de prouver ou non l'apport du traitement expérimental, et aboutir à l'autorisation d'utilisation et à la commercialisation des médicaments. Enfin, la phase IV est une phase de pharmacovigilance, permettant de suivre le profil de toxicité du médicament après son autorisation d'utilisation à une large échelle, et de détecter l'apparition de toxicités non décrites au cours du développement des médicaments. Aux vues des risques importants de toxicités des traitements anti-tumoraux, leur expérimentation n'est pas autorisée chez les sujets sains (contrairement au développement d'autres médicaments). Afin de protéger les individus volontaires, et de justifier cette expérimentation selon des principes éthiques, les essais cliniques concernant des traitements anti-tumoraux ne sont possibles légalement que chez des individus pouvant tirer un éventuel bénéfice individuel de ces expérimentations, donc chez des patients atteints de cancer et nécessitant un traitement anti-tumoral.

Historiquement, l'éligibilité aux essais cliniques de phase précoce en cancérologie (phase I et II) concerne donc des patients présentant une maladie avec un pronostic défavorable, souvent dans un contexte de ressources thérapeutiques limitées, avec une probabilité de bénéfice faible. Et bien que l'objectif principal de ces essais cliniques soit l'évaluation du profil de toxicité et de sécurité du médicament, l'information délivrée aux patients, et l'information comprise par les patients, conditionnent leurs attentes. Il existe des risques liés à une inadéquation entre les attentes du patient et la réalité. En cas d'inadéquation cognitive, on parle de « *therapeutic misconception* » que l'on pourrait traduire par « malentendu thérapeutique ». Dans ce cas, le patient n'a pas compris les enjeux réels et l'objectif principal de sa participation à un essai clinique, que ce soit par défaut d'information de la part du médecin, par défaut de compréhension, ou par un mécanisme adaptatif psychologique (mécanisme de défense), et ses attentes peuvent ainsi être biaisées. En cas d'inadéquation psychologique, on parle de « *unrealistic optimism* » ou « optimiste irréaliste ». Dans ce cas, le patient a compris l'enjeu global de l'essai clinique, mais investit une croyance disproportionnée en ses propres chances, avec une implication émotionnelle à double tranchant. Ces différents cas d'inadéquation cognitive ou psychologique posent problèmes. D'une part, cela soulève des questions quant à la légitimité du consentement, qui ne serait alors pas totalement éclairé (d'autant plus si l'inadéquation est liée à un défaut d'information, volontaire ou non). D'autre part, cela peut avoir un impact négatif pour la suite de la prise en charge, puisqu'un décalage trop important entre le ressenti et la réalité de la situation clinique peut parfois nuire au bien-être du patient, notamment lorsque cela impacte des choix de soins ou des choix de vie (qui ne seraient pas forcément les mêmes si le patient avait une connaissance parfaite de son état de santé et de son pronostic), ou lorsque la réalité s'impose

brutalement au patient (lors d'une complication aiguë ou d'une dégradation rapide de son état de santé à laquelle le patient n'était pas psychologiquement préparé par exemple).

Les attentes des médecins et des patients peuvent également être modifiées par les innovations marquantes ayant vu le jour ces dernières années. En effet, les deux dernières décennies ont vu l'éclosion de la « médecine de précision », avec le développement de thérapies ciblées selon les altérations moléculaires tumorales, avec des essais pouvant être conduits sur des rationnels biologiques forts, avec un espoir parfois important d'obtenir un bénéfice individuel (dans le cas de cancers avec addiction oncogénique, possédant un mécanisme de prolifération basé principalement sur une altération moléculaire, et dont le blocage de ce mécanisme permet une efficacité thérapeutique). Les résultats ont parfois été assez impressionnants pour délivrer d'emblée une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) ou une AMM (autorisation de mise sur le marché) sur les données des essais de phase précoce, sans attendre le traditionnel essai de phase III (parfois non réalisable devant la rareté des cancers présentant ces addictions oncogéniques). Dans certains cas, la dose maximale tolérée, bien qu'étant l'objectif principal traditionnel de l'essai de phase I, n'est pas atteinte, et certains essais s'emploient plutôt à rechercher une dose optimale biologique. L'amélioration du rapport entre l'efficacité espérée et les toxicités attendues a même modifié la façon de construire les essais cliniques, avec la conception d'études de phase I/II couplant ces deux premières étapes. Cette décennie a également vu émerger de façon conséquente l'immunothérapie, qui présente un profil de résultats nouveaux, non comparable aux autres traitements anti-tumoraux. En effet, la probabilité d'obtenir un bénéfice chez un patient est minoritaire, mais l'amplitude du bénéfice est potentiellement majeure, avec la mise en évidence de réponses prolongées, partielles ou complètes, avec la naissance d'un espoir de guérison pour certains patients dont la maladie était jugée incurable.

Les essais cliniques de phase précoce représentent donc une opportunité d'accéder à des traitements innovants, et s'inscrivent bien souvent dans le parcours de soins des patients atteints de cancer. Il existe un rapprochement entre recherche et soins, qui ne sont plus deux entités séparées par une frontière, et qui se chevauchent dans la pratique clinique. Ce rapprochement, majoré par les innovations thérapeutiques des dernières années, pourrait influencer le discours médical et la façon de proposer à un patient la participation à un essai clinique. Le discours médical, à son tour, pourrait modifier la perception des essais cliniques par les patients et la volonté d'y participer. L'objectif de ce mémoire était d'explorer l'information médicale délivrée aux patients à l'inclusion dans les essais cliniques de phase précoce, et d'interroger les perceptions et l'intentionnalité des médecins dans ce contexte particulier.

# I – Introduction et revue de littérature

---

## I.1 – Principes de la recherche clinique en cancérologie

### I.1.1 – Cadre législatif

Le réflexion éthique sur la recherche biomédicale remonte au XIXème siècle, et a fortement émergé au milieu du XXème siècle, devenant également une préoccupation juridique des suites de différents scandales et souffrances infligées à la personne humaine au nom de l'aide au progrès scientifique, notamment lors des expérimentations menées par des médecins nazis et décrites lors du procès de Nuremberg(1).

Des textes fondateurs internationaux ont posé les principes de la recherche biomédicale, à commencer par la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales née en 1950 des suites de la seconde guerre mondiale, suivie par d'autres textes comme la déclaration d'Helsinki élaborée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale et fixant les principes éthiques recommandés aux médecins afin de mener la recherche médicale sur les personnes humaines, la déclaration de Manille en 1982 à l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales, ou encore la convention d'Oviedo en 1997 qui représente un instrument juridique contraignant les modalités de recherche.

Un cadre juridique est nécessaire pour encadrer les pratiques de recherche, et engager la responsabilité des chercheurs, afin de protéger les personnes susceptibles d'être objet de la recherche, qui sont exposées à de nombreux risques. En effet, toute intervention médicale, d'autant plus lorsqu'elle est expérimentale, est liée à un risque physique (pouvant aller jusqu'au décès par toxicité d'une intervention) et psychique, pouvant porter atteinte à la dignité de la personne. L'objectif de la légalisation est de protéger les individus, sur la base d'une réflexion rationnelle et éthique (en respectant des valeurs clefs telles que les principes d'autonomie, bienfaisance, non-malfaisance, justice, énoncées par Childress et Beauchamps(2)), et dans un cadre démocratique, afin d'obtenir une responsabilité partagée autour des questions concernant la recherche sur la personne humaine et ses conséquences. Cette responsabilité est ainsi partagée entre les chercheurs (promoteurs, investigateurs) et la société.

En France, la première loi à fixer un cadre législatif aux essais cliniques a été la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales(3). Elle a été suivie de la loi de Santé Publique du 9 août 2004 et de son décret d'application du 26 avril 2006(4). Actuellement, la loi Jardé du 5 mars 2012 régit le cadre spécifique à la « recherche impliquant la personne humaine »(5).

L'objectif est d'adapter la réglementation et le niveau de sécurité en rapport avec une étude, en fonction du risque prévisible pour les participants de cette recherche. La loi Jardé différencie la « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH) de la « recherche n'impliquant pas la personne humaine ». Trois niveaux sont définis pour la recherche impliquant la personne humaine. Le niveau 1 concerne les recherches interventionnelles à risques (qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, avec l'exemple principal des essais cliniques médicamenteux). Le niveau 2 concerne les recherches interventionnelles à risques minimes (qui comportent des risques et contraintes minimes, dont la liste est fixée par arrêté ministériel, avec pour exemples des bilans biologiques ou scanners supplémentaires). Le niveau 3 est nommé « recherches non interventionnelles » : bien qu'il existe une intervention, celle-ci est jugée sans risque pour la santé du sujet, puisque la prise en charge médicale est habituelle mais complétée par un recueil de données supplémentaires (par exemple via des entretiens auprès des personnes). La recherche est jugée comme n'impliquant pas la personne humaine si la finalité n'est pas le développement des connaissances biologiques et médicales visant à évaluer le fonctionnement de l'organisme ou l'efficacité et la sécurité d'actes ou produits médicaux (enquêtes de satisfaction, expérimentations en sciences humaines et sociales, évaluation des pratiques professionnelles médicales ou d'enseignement, études conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel). Par ces différentes définitions et par un encadrement adapté à chaque situation, la loi Jardé répond à la nécessité d'adapter les règles de sécurité et le niveau de contrainte des études en fonction du niveau d'intervention et de l'ampleur du risque associé.

Les essais cliniques médicamenteux, qui exposent les participants au plus haut niveau de risque, sont classées RIPH 1, nécessitent une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), après avis auprès d'un comité de protection des personnes (CPP), et sont menés sous la responsabilité d'un promoteur devant répondre à un certain nombre de contraintes.

La participation du patient repose sur un principe de volontariat, libre et éclairé. Le patient exprime son consentement de façon écrite, sur un document stipulant qu'il a reçu de la part du médecin investigateur les informations concernant :

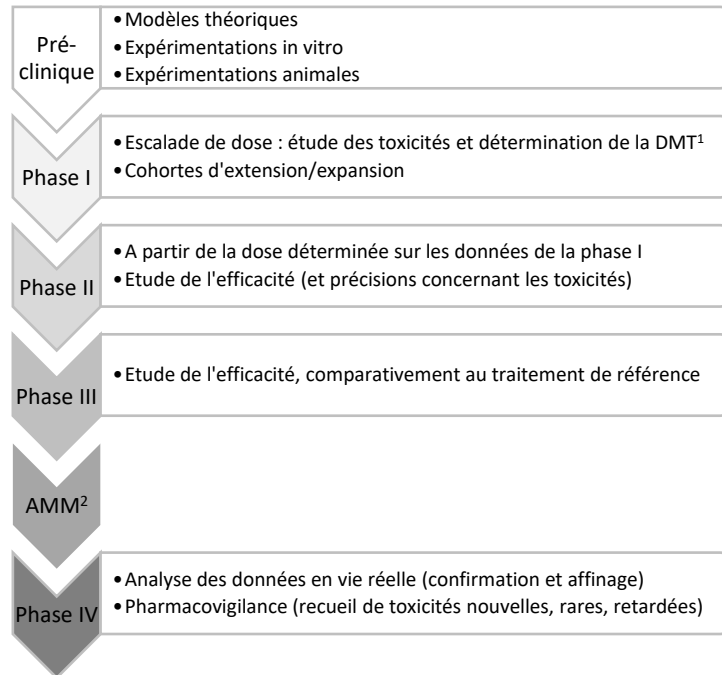
- les objectifs, les méthodes, et la durée de la recherche
- les bénéfices attendus de la recherche
- les contraintes et risques prévisibles
- des éventuelles alternatives thérapeutiques
- la prise en charge médicale en fin de recherche si nécessaire, ou en cas d'arrêt prématuré ou d'exclusion de la recherche
- l'avis du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente
- le droit au refus de participer
- la possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir de préjudice
- la communication des informations concernant sa santé au cours ou à l'issue de la recherche
- les possibilités d'être informé sur les résultats globaux de la recherche à la fin de l'essai.

On peut noter que la loi Jardé n'est qu'un outil au sein d'un maillage juridique diversifié et complexe, en évolution perpétuelle, qui s'adapte au contexte d'évolution technologique, sociétale, politique. Une réglementation européenne sur les essais cliniques est ainsi imminente. Par ailleurs, il est important d'ajouter que la conformité juridique ne doit pas être la limite de la réflexion éthique concernant les façons de mener une recherche clinique. Bien que ces lois aient été promulguées de façon rationnelle et dans le cadre d'un contrat social, afin d'apporter une sécurité pour les personnes, le chercheur devra toujours s'interroger sur la portée de ses pratiques, individuellement et collectivement, afin de mener des recherches ayant une finalité pertinente, avec des moyens adaptés, et sans nuire aux sujets volontaires, en respectant un principe de primauté de l'individu sur la recherche. Le respect du cadre juridique est ainsi nécessaire, mais non suffisant.

### **I.1.2 – Les différentes phases de la recherche clinique**

Le développement des nouveaux médicaments s'inscrit dans un cadre strict, basé non seulement sur ces principes de protection des individus, mais également sur des principes de validité scientifique afin de prouver l'intérêt ou non d'un médicament. Le développement des médicaments suit donc différentes phases.

**Figure 1 : Les différentes phases de la recherche clinique**



<sup>1</sup>DMT : dose maximale tolérée ; <sup>2</sup>AMM : autorisation de mise sur le marché

Dans un premier temps, il existe des étapes pré-cliniques, en travaillant sur des modèles théoriques, des modèles cellulaires, ainsi que d'éventuelles expérimentations sur l'animal. Il s'en suit des étapes cliniques menées chez l'Homme en différentes phases. Les essais cliniques de phase I concernent la première utilisation d'un médicament, ou la première utilisation d'une combinaison de médicaments connus, ou la première utilisation d'un médicament connu dans une nouvelle situation médicale, et l'objectif principal est alors de tester la sécurité du médicament, d'évaluer son profil de toxicité, et de rechercher par une augmentation progressive des doses données aux patients la dose maximale tolérée chez l'Homme, qui servira de référence pour les essais ultérieurs (la recherche de premiers signaux d'efficacité étant un objectif secondaire). Les essais cliniques de phase II vont avoir pour but de rechercher des signes d'efficacité du traitement (exemple : diminution de taille des lésions cancéreuses, temps de survie sans progression de la maladie) et de définir la dose optimale du médicament. Les essais cliniques de phase III vont avoir pour objectif une comparaison avec le traitement de référence dans une situation donnée, afin de prouver ou non l'apport du traitement expérimental, et aboutir à une autorisation d'utilisation ou autorisation de mise sur le marché (AMM), et à la commercialisation des médicaments. Enfin, la phase IV est une phase de pharmacovigilance, permettant de suivre le profil de toxicité du médicament après son autorisation d'utilisation à une large échelle, et de détecter l'apparition de toxicités non décrites au cours du développement des médicaments.

### I.1.3 – Particularités des essais cliniques de phase précoce en cancérologie

Aux vues des risques importants de toxicités des traitements anti-tumoraux, leur expérimentation n'est pas autorisée chez les sujets sains, contrairement au développement d'autres médicaments. Afin de protéger les individus volontaires, et de justifier cette expérimentation selon des principes éthiques, les essais cliniques concernant des traitements anti-tumoraux ne sont possibles légalement que chez des individus pouvant tirer un éventuel bénéfice individuel de ces expérimentations, donc chez des patients atteints de cancer et nécessitant un traitement anti-tumoral.

Historiquement, l'éligibilité aux essais cliniques de phase précoce en cancérologie (phase I et II) concerne donc des patients présentant une maladie réfractaire aux traitements standards, avec un pronostic défavorable donc, dans un contexte de ressources thérapeutiques limitées.

Dans une telle situation, il peut exister trois options théoriques :

- Le recours à un traitement anti-tumoral connu et disponible, pouvant participer au contrôle des symptômes et au ralentissement de l'évolution de la maladie.
- La décision d'une prise en charge symptomatique palliative exclusive, où seuls des médicaments visant à soulager les symptômes sont utilisés, sans traitement anti-tumoral et sans objectif de ralentir l'évolution de la maladie.
- L'inclusion dans un essai clinique de phase précoce.

En cas d'inclusion dans un essai clinique de phase I, les médecins doivent distinguer l'objectif principal de l'étude (analyse du profil de toxicité d'un médicament), l'objectif individuel du patient (obtention d'une efficacité sur le contrôle de leur maladie), et leur objectif individuel de médecin qui peut être mixte dans cette double casquette de soignant-chercheur.

C'est cette pluralité des objectifs qui légitime éthiquement la conduite de ces essais cliniques, qui sont justifiés, à la fois :

- Dans une logique conséquentialiste et collective : l'essai doit répondre à une question utile, avec des méthodes scientifiquement valides.
- Dans une logique téléologique et individuelle pour le patient : la participation à l'essai doit rester compatible avec l'objectif de soin, avec une balance bénéfices-risques acceptable non seulement dans la globalité de l'essai (concept de « *no bad deal trial* »(6)), mais également acceptable pour chaque élément ou sous-partie de l'essai (concept de « *no package deal* »(7)).

Au total, pour ces essais cliniques dont l'évaluation du profil de toxicité et de sécurité du médicament est l'objectif principal, la probabilité de bénéfice est historiquement faible (taux de réponse objective souvent estimé inférieur à 5%)(8–12) ; et l'information délivrée aux patients ainsi que l'information comprise par les patients vont conditionner leurs attentes. Dans la prochaine partie, nous allons discuter des problématiques liées à la qualité de l'information donnée aux patients, et des problématiques liées aux capacités psycho-cognitives des patients à recevoir les informations.

## **I.2 – Le partage de l'information médicale**

### **I.2.1 – Information délivrée aux patients en cancérologie**

Historiquement, les médecins n'apportaient que très peu d'informations à leurs patients. Ils apportaient leurs soins de leur position de savant, de façon autoritaire (d'où la notion d'une « ordonnance » de soins), pour permettre au mieux la guérison et au minimum la garantie des meilleurs soins possibles, à un patient dans l'ignorance, n'ayant d'autre choix qu'une confiance totale en son médecin. Les rapports médecins-malades ont par la suite progressivement évolué. Alors que la majorité des médecins n'annonçaient pas de diagnostic à leurs patients, un changement majeur s'est opéré au XX<sup>ème</sup> siècle, avec une nette inversion de cette tendance(13). Malgré le fait que l'information des patients soit devenue routinière dans la prise en charge médicale, la tradition paternaliste est restée imprégnée dans les mœurs, avec un médecin décidant et informant le patient, qui devait suivre ses recommandations, avec un consentement symbolique, quasi automatique, reposant sur le contrat moral de bons soins prodigués par le médecin. Sur le plan législatif, l'obligation d'information n'est que relative et très récente en France, reposant sur la loi du 4 mars 2002. Dans le Code de déontologie médicale, l'article 35 est dédié à l'information du patient, et stipule que « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois, lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination. Un pronostic fatal ne doit être révélé qu'avec circonspection, mais les proches doivent en être prévenus, sauf exception ou si le malade a préalablement interdit cette révélation ou désigné les tiers auxquels elle doit être faite »(14).

Comment ces évolutions se sont-elle concrètement déroulées en cancérologie ? Dès 1998, la Ligue Contre le Cancer a organisé les premiers états généraux des malades atteints de cancer, réunissant près de 1100 malades invités à exprimer une parole collective. Parmi les revendications, les patients ont souligné les « mauvaises conditions d'annonce du diagnostic » et la volonté de « sortir d'un état de désinformation ». Des conséquences opérationnelles ont vu le jour avec le premier plan cancer en 2003, en particulier via la mesure 40 visant à « permettre aux patients de bénéficier de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie »(15), et avec l'élaboration de « critères de qualité » de l'annonce par une collaboration des médecins et patients(16). Il s'agissait d'une évolution affirmée politiquement par des décisions structurelles et organisationnelles, avec la création du dispositif d'annonce et d'une consultation dédiée à l'annonce(13), soutenue par l'Institut National du Cancer (INCA) et la Ligue contre le Cancer(17), ainsi que la publication de recommandations de bonnes pratiques relatives à l'annonce d'une maladie grave de la part de la Haute Autorité de Santé (HAS)(18). Ces évolutions ont été ré-affirmées au cours des différents plans cancer. Ainsi, la question « faut-il annoncer ? » a laissé place à la question « comment annoncer ? ». La volonté d'information des patients reste aujourd'hui au premier plan dans un contexte sociétal désireux de tendre vers une démocratie sanitaire(19), et le modèle décisionnel actuellement préconisé par la HAS repose sur une décision partagée(20).

L'information délivrée aux patients, ou plutôt l'information que les médecins pensent délivrer aux patients, n'est pas le seul facteur qui peut influencer la décision des patients. Les patients, en fonction de leurs expériences personnelles, de leurs expériences professionnelles, de leur origine socio-culturelle, de leurs représentations, vont avoir une capacité différente à intégrer le discours médical, et une façon différente de l'interpréter. Il existe ainsi des compétences en matière de santé (concept de « *health literacy* » ou « littératie en santé ») qui vont être propres à chaque patient, qui peuvent être développées, et qui vont influencer la compréhension de leur maladie par les patients(21,22). Des variations très importantes peuvent être présentes entre le discours que le médecin pense avoir tenu et les informations que le patient pense avoir comprises. Plus ces compétences en matière de santé sont développées, plus grande sera la validité d'une décision dite partagée.

Les informations délivrées aux patients peuvent avoir plusieurs perspectives complémentaires, « celle du savoir médical qui combine les données scientifiques actuelles et l'expérience interdisciplinaire des professionnels, celle du savoir profane et des préférences des patients, ainsi que le contexte organisationnel et culturel », d'après Julien Carretier dans sa thèse dédiée à la qualité de l'information des patients atteints de cancer et à la prise en compte du savoir profane. « En cancérologie, l'enjeu de l'information réside dans la reformulation d'un savoir complexe sur la maladie et les traitements,

associé à un langage technique spécialisé difficile à appréhender pour des profanes, afin de permettre une prise en charge participative où le patient, et ses proches, sont à même de s'approprier l'information transmise et en saisir la portée. Guidé par un principe de pertinence et un ajustement mutuel, il s'agit d'aller au-devant des connaissances et des méconnaissances des patients, pour remédier au discours médical et offrir les informations dont ils ont besoin »(23).

Au total, les attentes des patients pouvant être très diverses, en fonction d'un côté de la nature de l'information délivrée par les médecins aux patients, et en fonction également de la compréhension de cette information par les patients, qui peut être dépendante de multiples facteurs dont des facteurs relatifs aux compétences au matière de santé, et des facteurs relatifs à des facultés d'adaptation psychique dans un contexte d'annonce difficile. Nous allons discuter des risques induits par différentes façons de délivrer ou de comprendre l'information médicale, dans le contexte spécifique de l'inclusion dans un essai clinique de phase précoce.

### **I.2.2 – Risques liés à une sur-motivation ou une sous-motivation médicale**

La première difficulté pour le médecin, dans la discussion à propos d'un essai clinique de phase précoce, est la délivrance de la « juste » information. Le médecin doit délivrer une information loyale, claire, appropriée afin que le patient puisse délibérer et consentir ou refuser de façon éclairée aux propositions thérapeutiques qui lui sont faites. Or le médecin n'est pas neutre dans ses propositions thérapeutiques (ce n'est d'ailleurs pas ce qui lui est demandé par le patient qui vient chercher son savoir spécifique), et un certain équilibre est à trouver pour que la décision prise soit réellement partagée entre le médecin et le patient.

Les données exposées par le médecin, de façon explicite au travers des informations orales et/ou écrites délivrées, ou de façon implicite au travers du langage infra-verbal (regards, attitudes, omissions, etc) peuvent avoir des conséquences dans ce contexte.

En cas de sur-motivation médicale : il existe le risque immédiat d'induire la décision du patient, de « convaincre » plutôt que « proposer », avec le risque de donner un espoir démesuré au patient qui l'expose à distance à de potentielle conséquences psychiques néfastes en cas d'échec du traitement.

En cas de sous-motivation médicale : il existe le risque d'interférer négativement sur un choix qui aurait pu être fait de manière légitime par le patient, en ne lui proposant pas un traitement qu'il aurait pu supporter et qu'il demandait.

### **I.2.3 – Risques liés à l'asymétrie des savoirs entre médecins et patients, et modèles d'inadaptation entre attentes du patient et bénéfice prévisible : « *therapeutic misconception* », « *unrealistic optimism* »**

Après avoir discuté des problèmes qui peuvent être liés à la façon dont l'information médicale est délivrée, on peut également discuter de la façon dont elle est entendue.

Une étude française récente s'est intéressée à cette question, pouvant illustrer ces variations en termes de compréhension, bien qu'elle concerne ici la situation particulière de patients mineurs et de leurs parents. L'étude de Bélanger *et al.* a évalué la compréhension de l'information à laquelle un consentement avait été apporté, de façon prospective et multicentrique chez 37 enfants et 119 parents, par des entretiens semi-dirigés. Les sujets ont été interrogés sur différents éléments qui étaient présents sur le consentement écrit. La plupart des parents avaient bien compris la participation à un essai clinique (88,2%), le droit au retrait du consentement (76,5%) et les espoirs de bénéfice collectif (74,8%). En revanche, une minorité avait réellement compris les alternatives (47,5%), les risques encourus (44,5%), les perspectives en termes de bénéfice individuel (33,6%), et l'objectif de l'essai clinique (12,6%)(24).

Des données internationales plus anciennes montrent également ces incompréhensions des patients vis à vis de différents aspects concernant les essais cliniques de phase précoce auxquels ils participent (certaines incompréhensions pouvant être partagées par les médecins et infirmières les prenant en charge), avec des données en faveur d'une confusion entre objectifs de la recherche et objectifs de soins(25–27), et des données en faveur d'une surestimation des probabilités de bénéfice individuel (y compris chez les soignants)(28,29).

L'inadaptation entre les attentes du patient et ce que l'on peut légitimement attendre en réalité peut être de différentes natures que nous allons détailler. Par ailleurs, ces inadaptations peuvent avoir des conséquences néfastes pour les patients, qui vont également être discutées.

### I.2.3.1 – « *Therapeutic misconception* » ou « malentendu thérapeutique »

En cas d'inadaptation cognitive, on parle de « *therapeutic misconception* » que l'on pourrait traduire par « malentendu thérapeutique »(30,31). Dans ce cas, le patient n'a pas compris les enjeux réels et l'objectif principal de sa participation à un essai clinique. Différents mécanismes, non exclusifs, peuvent être en cause, que ce soit par défaut d'information de la part du médecin, par défaut de compréhension, ou par un mécanisme adaptatif psychologique (mécanisme de défense). Les attentes du patient peuvent ainsi être biaisées.

### I.2.3.2 – « *Unrealistic optimism* » ou « optimisme irréaliste »

L'espoir et l'optimisme ne sont pas incompatibles avec une bonne compréhension de la nature et des objectifs d'un essai clinique de phase précoce, et ne posent pas un problème éthique en soi. Cependant, cet optimisme est parfois jugé irréaliste ou disproportionné, pouvant soulever des questions. Lorsque cette inadaptation psychologique survient, on parle de « *unrealistic optimism* » ou « optimiste irréaliste ». Dans cette situation, le patient a compris l'enjeu global de l'essai clinique, mais investit une croyance disproportionnée en ses propres chances, avec une implication émotionnelle à double tranchant, pouvant avoir un impact favorable (l'implication positive du patient, son adhérence et son observance pouvant avoir un rôle dans le succès thérapeutique) mais également défavorable (notamment sur le plan psychique en cas d'inefficacité du traitement).

Crites *et al.* distingue trois cas de figures dans les situations de trop haute attente de bénéfice(32) :

- Un défaut d'information ou de compréhension
- Une simple attente « déclarative », qui ne reflète pas la réelle pensée du patient mais énoncée comme forme d'engagement envers le médecin
- Un « optimisme irréaliste », qui se traduit par la connaissance du bénéfice globale, mais la croyance en un sur-bénéfice à l'échelle individuelle, pouvant être dépistée par exemple en consultation selon l'auteur par les deux questions suivantes : « quel bénéfice pour les autres ? quel bénéfice pour vous ? »

Un facteur individuel prédictif de ce phénomène serait la perception de contrôle (concept défini chez un sujet croyant qu'il existe un lien de causalité entre son activité et sa performance)(33).

Un concept plus nuancé est décrit, nommé « *therapeutic optimism* » que l'on pourrait traduire par « optimisme thérapeutique »(31). Si le patient est conscient des objectifs de l'essai, et de ses probabilités de bénéfices individuel, il peut croire et espérer qu'il fera partie de la faible proportion de patients répondeurs, sans que cela ne pose de problème et sans que son autonomie ne soit remise en question. L'espoir induit par la participation à un essai clinique n'est pas problématique en soit, l'espoir est même souhaitable, voire indispensable, et peut avoir des vertus thérapeutiques. En revanche, les mécanismes à l'origine de cet espoir, et la mesure ou démesure de cet espoir en rapport avec les données scientifiques, peuvent être problématiques.

### I.2.3.3 – Conséquences de ces inadaptations psycho-cognitives

Pourquoi ces différents cas d'inadaptation cognitive ou psychologique peuvent poser problèmes ?

Dans un premier temps, cela soulève des questions quant à la légitimité du consentement, qui ne serait alors pas totalement éclairé (d'autant plus si l'inadaptation est liée à un défaut d'information, volontaire ou non). L'éthique de la recherche ne repose pas sur un simple consentement oral et écrit, mais sur sa nature et sa validité, il s'agit de savoir si ce consentement existe réellement. Dans une étude menée chez 261 patients et comparant un groupe de patients ayant accepté la participation dans un essai clinique de phase précoce, à un groupe de patients ayant refusé, « optimisme irréaliste » et « malentendu thérapeutique » étaient présents de façon significativement plus élevée chez les patients accepteurs que chez les déclineurs, laissant suspecter que ces mécanismes pouvaient jouer sur la probabilité de décision d'intégrer un essai clinique(34).

D'autre part, cela peut avoir un impact négatif pour la suite de la prise en charge, puisqu'un décalage trop important entre le ressenti et la réalité de la situation clinique peut parfois nuire au bien-être du patient, notamment lorsque cela impacte des choix de soins ou des choix de vie (qui ne seraient pas forcément les mêmes si le patient avait une connaissance parfaite de son état de santé et de son pronostic), ou lorsque la réalité s'impose brutalement au patient (lors d'une complication aigue ou d'une dégradation rapide de son état de santé à laquelle le patient n'était pas psychologiquement préparé par exemple).

En pratique, ces différentes problématiques doivent être prises en compte par le médecin investigateur, qui doit savoir les repérer en consultation, et savoir quand favoriser l'espoir et quand réduire un optimisme irréaliste. Le médecin doit savoir trouver l'équilibre, son attitude pouvant osciller

entre un « optimisme thérapeutique » et un « pessimisme protecteur »(35). On peut donc souligner l'importance de l'intégrité des médecins investigateurs, qui doivent intégrer cette réflexion éthique à leur pratique quotidienne. Par ailleurs, on peut ajouter que cette réflexion est biaisée par les propres croyances et attentes des médecins vis-à-vis des résultats de ces essais cliniques.

Ces attentes élevées, de la part des médecins et des patients, sont-elles toujours illégitimes ou injustifiées ? Peuvent-elles être expliquées par les progrès scientifiques, par des données sociologiques, et par l'évolution de la pratique médicale globale ?

### **I.3 – Evolutions des essais cliniques, et évolution des attentes des oncologues et des patients ?**

#### **I.3.1 – Evolutions scientifiques**

Historiquement, les essais cliniques de phase précoce étaient réservés à des patients présentant une maladie avancée et en absence de ressource thérapeutique alternative. Les essais de phase I présentaient des taux d'efficacité faibles, et un risque de toxicité élevé. Cette recherche de toxicité est l'essence même de leur création selon un modèle adapté au développement des chimiothérapies : le but est d'atteindre progressivement une dose toxique, afin d'identifier la dose maximale tolérée, les chimiothérapies standard présentant une relation dose-efficacité. Cette étape préliminaire était nécessaire, et une fois la dose maximale tolérée identifiée, les phases suivantes pouvaient être menées afin de rechercher une efficacité du médicament à la bonne dose. Des revues publiées dans les années 1980 et 1990 rapportaient des taux de réponse entre 4 et 6%, et 0,5% des patients décédaient d'une complication du traitement expérimental(8–12).

Un peu plus tard, dans une étude publiée par Horstmann *et al.* reprenant les 460 essais de phase I sponsorisés par le *Cancer Therapy Evaluation Program of the National Cancer Institute* aux Etats-Unis et ayant débutés entre 1991 et 2002, comprenant les données de 11935 participants adultes, le taux de réponse était en moyenne de 10,6%, variant évidemment en fonction des essais, mais supérieur aux taux précédemment évoqués(36). Dans les essais traditionnels avec une chimiothérapie cytotoxique expérimentale (20% des essais), ce taux de réponse descendait à 4,4%. Dans les essais qui comprenaient au moins un agent anti-tumoral approuvé par la Food and Drug Administration (46,3%

des essais), ce taux de réponse montait même à 17,8%, avec 34,1% de maladies jugées stables, et donc un contrôle global de la maladie légèrement supérieur à 50% à la première évaluation radiologique. Le taux de décès toxiques restait stable à 0,5%. Sur la même période, une étude a évalué les résultats des 213 essais de phase I en monothérapie dont les résultats ont été soumis à l'*American Society of Clinical Oncology*, révélant un taux de réponse globale de 3,8% et un taux de décès toxiques de 0,54%, ce taux de décès diminuant de façon très importante au cours du temps, et faisant conclure les auteurs à une amélioration de la balance bénéfice-risque à la participation à un essai de phase I pour les patients(37). Les données publiées sur le bénéfice des essais cliniques de phase I en onco-pédiatrie sont globalement similaires aux données publiées chez l'adulte(38,39). Les taux de réponses publiés dans la littérature restent néanmoins des données à questionner, et peuvent être surévalués par différents biais (biais de publication, taux augmentés par les essais dédiés à l'hématologie, taux augmentés par les études de nouvelles générations sur des voies oncogéniques connues, ainsi que par les expansions de cohortes)(40). De plus, le taux de réponse n'est pas toujours un reflet du bénéfice clinique réel.

En France, des données plus récentes ont été publiées sur les résultats obtenus en recherche clinique de phase I à Gustave Roussy entre 2003 et 2006. Sur 10 essais concernant 180 patients, le taux de réponse globale était de 7,2%, et le taux de contrôle de la maladie (réponse objective ou maladie stable) à la première évaluation était de 48,2%, pour un taux de décès toxiques de 0,5%(41). On peut supposer que cette amélioration de l'efficacité des essais de phase I et que le bénéfice individuel a continué d'augmenter jusqu'à ce jour, les données de la littérature concernant souvent des monothérapies n'étant par ailleurs pas forcément transposables à l'heure actuelle, avec le développement de nouvelles classes thérapeutiques plus ciblées, le développement de combinaisons de traitements, et l'amélioration de la prise en charge globale et des soins de supports. Dans le livret d'accueil du Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoce (DITEP) de Gustave Roussy, il est ainsi indiqué : « Si le but de ces études de phase I n'est pas de rechercher directement un effet thérapeutique, les analyses les plus récentes, confirmées par notre expérience, montrent qu'un bénéfice clinique est observé chez environ la moitié des patients, sous la forme soit d'une régression tumorale, soit d'une stabilisation de la maladie »(42).

L'amélioration des traitements anti-tumoraux a été permise en partie par le développement de nouvelles classes thérapeutiques. Alors que les chimiothérapies sont des médicaments cytotoxiques généraux et non spécifiques, les thérapies ciblées sont des médicaments ciblant plus ou moins spécifiquement une cible moléculaire, suspectée de jouer un rôle dans le développement des cellules tumorales.

Un exemple marquant concerne le développement de l'Imatinib, thérapie ciblée ayant révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC), et chef de file du développement de nombreuses thérapies ciblées ultérieures en cancérologie. Dans un essai de phase I publié en 2001 dans le *New England Journal of Medicine*, sur 54 patients atteints de LMC en échec d'un traitement antérieur et traités par Imatinib à plus de 300mg/jour, 53 ont présenté une réponse hématologique complète(43). Le devenir de ces patients traités dans un essai de phase I a été bouleversé, ainsi que le devenir global des patients atteints de LMC lorsque l'Imatinib a été approuvé et utilisé dans les soins courants, suivi de thérapies ciblées de nouvelles générations d'efficacité croissante, modifiant considérablement le pronostic de ces patients.

D'autres voies oncogéniques ont pu être bloquées par des thérapies ciblées adaptées aux anomalies moléculaires observées. On peut prendre pour exemple le sous-type de cancer du sein surexprimant le récepteur Her2, dont la prise en charge a été profondément modifiée par le développement de thérapies ciblées anti-Her2, avec l'anticorps monoclonal Trastuzumab comme chef de file(44), ouvrant la voie à d'autres molécules ciblant la même voie jusqu'au tout récent Trastuzumab-Deruxtecan, conjugué anticorps-médicament (ou *antibody-drug conjugate*), combinant une chimiothérapie couplée à un anticorps anti-Her2 afin de délivrer la chimiothérapie de façon spécifique dans les cellules surexprimant Her2 et obtenant un taux de réponse de 59,5% dès l'essai de phase I sur une population lourdement pré-traitée(45). Au fur et à mesure de l'apparition de ces différentes thérapies anti-Her2, le pronostic du cancer du sein surexprimant Her2 s'est modifié, au stade localisé avec une diminution du taux de rechutes, mais également au stade métastatique avec une augmentation continue de l'espérance de vie, faisant de ce sous-type agressif et de pronostic naturellement défavorable, le sous-type de cancer du sein avec le meilleur pronostic actuellement au stade métastatique(46,47).

Une autre classe thérapeutique innovante et bouleversant certains concepts en cancérologie est l'immunothérapie. Alors que les oncologues s'attaquent depuis des dizaines d'années aux cellules tumorales par des molécules les ciblant directement, le concept d'immunothérapie est un nouveau paradigme, où l'on conçoit le cancer comme une maladie dysimmunitaire, et où l'objectif du médicament est de restaurer l'activité immunitaire de l'hôte vis-à-vis des cellules cancéreuses. Les molécules utilisées ne sont pas un poison direct pour les cellules cancéreuses, mais permettent au système immunitaire du malade de reconnaître et combattre les cellules cancéreuses. Depuis 2010 et la démonstration du bénéfice en survie apporté par l'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4) dans la prise en charge du mélanome métastatique(48), cette classe médicamenteuse s'est significativement développée. Les anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1, et anti-PDL-1 ont prouvé leur intérêt dans de nombreuses situations et pour différents types de cancer, l'immunothérapie ayant aujourd'hui une

place diversifiée dans la prise en charge routinière, parfois en première ligne thérapeutique. Même si ce type de traitements est efficace chez une minorité de patients (en dehors de situations précises où la présence de biomarqueurs permet de prédire une haute probabilité de réponse), l'arrivée de l'immunothérapie a suscité un réel engouement, en partie lié au profil particulier des réponses engendrées. En effet, il existe généralement chez les patients répondeurs, une proportion de patients « longs répondeurs », présentant une stabilité prolongée voire une rémission complète prolongée, y compris à distance de l'arrêt de tout traitement anti-tumoral(49), faisant naître l'espoir d'une guérison de certains cancers métastatiques jugés jusqu'alors incurables. Ce type de traitements étant généralement bien toléré, patients et oncologues voient comme une réelle opportunité la possibilité d'avoir recours au moins une fois à une immunothérapie au cours de la prise en charge oncologique, y compris dans le cadre d'essais de phase précoce, ces molécules n'ayant pas prouvé leur efficacité dans toutes les situations, et donc n'étant autorisées en pratique courante que dans des situations précises. Les essais cliniques en cours sont nombreux, et les perspectives importantes, ces expérimentations ayant pour objectif de comprendre les mécanismes de résistance primaire et secondaire à ces traitements, de développer des traitements plus efficaces ou surmontant ces résistances, d'identifier des biomarqueurs fiables prédisant l'efficacité des traitements, et de continuer d'améliorer le pronostic des patients.

Les évolutions scientifiques, et l'avènement de nouveaux médicaments anti-tumoraux, pourraient modifier la perception des patients et oncologues vis-à-vis des essais cliniques de phase précoce, avec des inclusions parfois réalisées en intention thérapeutique (bien que ce ne soit pas l'objectif principal d'un essai de phase précoce), et justifiant le questionnement des pratiques actuelles dans le présent travail. Par ailleurs, en plus d'en modifier la perception, le développement de nouvelles classes thérapeutiques peut modifier la conception-même des essais cliniques de phase précoce, avec des molécules dont l'efficacité n'est pas toujours guidée par une relation dose-efficacité (ou dont l'efficacité atteint un plateau avant d'atteindre une dose toxique), et des essais cliniques pouvant allier les premières phases de développement (essais de phase I-II) afin de déterminer non pas une dose maximale tolérée mais une « dose biologique optimale » (associant données de toxicité et d'efficacité en particulier dans le cadre d'essais d'immunothérapies ou de thérapies ciblées)(50).

### **I.3.2 – Evolutions sociologiques : à la frontière entre soin et recherche**

Tout d'abord, il convient de rappeler que le progrès scientifique intervient dans un contexte sociologique, et que ce progrès est façonné par des influences multifactorielles. Des facteurs

économiques, éthiques, psychologiques, politiques et institutionnels conditionnent les innovations biomédicales et les effets sociaux de leur diffusion(51).

Un des socles sur lesquels repose la réflexion éthique sur l'expérimentation humaine est la distinction conceptuelle entre le soin (relevant du domaine médical) et la recherche (relevant du domaine scientifique), cette distinction ayant pour but de participer à la protection des personnes-sujets de la recherche médicale. « La démarche expérimentale est la démarche d'acquisition des connaissances en médecine. Ce qu'on y vise n'est pas d'abord que la connaissance soit utile, mais qu'elle soit exacte. Et si l'on cherche, c'est qu'on ne sait pas » (Fagot-Largeault, 1991). La première grande situation illustrant les tensions à la frontière entre soin et recherche a concerné les patients atteints du VIH et revendiquant un accès aux traitements non validés scientifiquement(52). Des travaux en sciences humaines et sociales s'interrogent sur cette dualité et frontière entre le soin et la recherche(53), notamment en cancérologie, et sur la difficulté que peut représenter le fait de définir une intervention comme expérimentale ou thérapeutique, étudiant les processus sociaux à l'origine d'une « normalisation » des interventions expérimentales en contexte médical(54). Les changements de la médecine se font en parallèle des changements sociaux, et il semble aujourd'hui y avoir une « imbrication croissante entre clinique et recherche » au travers des essais cliniques(55). Il existe différentes façons de considérer que le soin s'intègre en partie à la recherche. Une première situation correspond à « l'intention thérapeutique » mise dans l'inclusion dans un protocole de recherche clinique, l'oncologue référent pouvant juger d'une situation d'impasse thérapeutique et cherchant une chance de traiter la maladie par le recours à un traitement expérimental. L'intention thérapeutique peut être plus ou moins forte de la part du médecin incluant le patient dans l'essai, mais est une source motivationnelle importante pour le patient. Si le traitement expérimental permet le contrôle de la maladie, il aura incontestablement apporté un soin au patient (au sens du *cure*). Mais l'apport du soin dans la recherche pourrait comprendre d'autres aspects que ce bénéfice médical direct, avec l'apport de bénéfices secondaires parallèles, tels que le suivi plus rapproché offert par les services de recherche clinique comparativement à une prise en charge standard (imposé par les normes de la recherche biomédicale et dont les patients peuvent tirer bénéfice), la proximité que cela peut apporter au patient avec l'équipe soignante ou avec les autres patients dans des milieux restreints, et les conséquences psychologiques favorables que cela peut avoir(56). Ainsi, l'essai clinique pourrait également apporter un soin au patient (au sens du prendre soin, du *care*).

Derbez a cherché à éclairer le paradoxe de la production de soins dans la recherche clinique, à travers une enquête ethnographique sur les essais cliniques en oncologie et au moyen d'une enquête observationnelle en milieu spécialisé dédié à la recherche clinique, suivant au quotidien différentes

activités (prises en charge, consultations, staffs), et retraçant la trajectoire d'une cinquantaine de patients, depuis leur entrée jusqu'à leur sortie d'essais cliniques et parfois au-delà. Cette observation a été complétée par des entretiens auprès des patients et professionnels de santé observés, « afin de saisir comment, au-delà du consentement éclairé, la légitimité des situations de recherche pouvait se construire », permettant « de constater l'importance de la notion de soin dans les négociations autour de l'inclusion des patients et du déroulement des investigations cliniques »(57).

On peut citer un cas illustratif de cette notion de *care* dans ce travail : *« Ce que Mme Cournille exprime, c'est le sentiment de faire l'objet d'une prise en charge plus attentionnée, que l'on veille sur elle. Elle qui s'était sentie délaissée, abandonnée, s'avère pleinement satisfaite de sa prise en charge expérimentale. Elle se sent désormais "bien entourée", "bien suivie", "bien encadrée" et a le sentiment que l'on "s'occupe d'elle" ». Ce qui fait contraste avec sa prise en charge précédente : "Ah, oui, je suis plus rassurée en étant là-bas [dans la chambre de recherche clinique]. Tout de suite, euh... 'Ah, ben y faudra une transfusion', euh..., 'Ah, ben tiens vous êtes fatiguée...' Je n'avais pas ça avant. Du tout. On me faisait ma chimio. Après on attendait les résultats prochains du labo. Et c'est là qu'on décidait si on reculait d'une semaine ou pas. C'était pas pareil. C'était pas pareil. Il y a même eu des chimios où je n'ai jamais vu un médecin, hein. Ah oui ! [En recherche clinique] il y a une équipe qui est à l'écoute, hein. Quand même. [...] Moi je préfère avoir un suivi, comme avec [l'infirmière de recherche clinique], quand elle appelle : 'Qu'est-ce qui se passe ?', voilà. Il y a une écoute. Tout le temps' (Entretien, domicile, 25 juin 2009) ».*

Selon Derbez, les impératifs technico-scientifiques de la recherche clinique semblent produire chez les patients le sentiment que les pratiques des investigateurs relèvent du *care*, avec une prise en charge plus attentive, plus attentionnée, plus personnalisée, pouvant être paradoxale dans une forme de « *care sans attachement* » (sur-attention n'impliquant pas nécessairement l'établissement d'un rapport affectif). Mais cette notion est-elle suffisante pour parler de production de soin ? Pour aller plus loin, Derbez rapporte des situations où les médecins hiérarchisent soin et recherche au profit du soin, par exemple dans une situation où les médecins réclament au promoteur une modification du protocole afin que la recherche rentre dans les normes du soin, malgré le risque d'aller à l'encontre de la rigueur méthodologique de l'essai, ou lorsqu'ils interviennent pour assouplir des procédures expérimentales jugées contraires à toute perspective soignante, ou encore lorsqu'ils se permettent d'interpréter certains critères d'inclusion, définis pour des motifs scientifiques (exemple de l'évaluation subjective de l'état général du malade). Il souligne également l'importance accordée par les soignants à l'espoir apporté pour ces patients.

En conclusion, Derbez considère que « ce *care* participe pleinement à la construction de l'éthique de la situation de recherche clinique. S'il est inhérent aux pratiques d'expérimentation biomédicale, il ne saurait être question de l'ignorer au nom d'une distinction entre soin et recherche qui semble bien relever d'une forme de "malentendu bioéthique". En revanche, la reconnaissance de son existence ne saurait non plus servir à masquer, aux yeux des sujets, la dimension principalement scientifique de l'expérimentation biomédicale, au risque de basculer dans la problématique du "malentendu thérapeutique" ».

Alors que les réflexions bioéthiques initiales concernant les expérimentations scientifiques menées sur l'Homme cherchaient à séparer les concepts du soin et de la recherche, on constate qu'il existe désormais un chevauchement entre soin et recherche, incitant à une réflexion sur l'éthique des pratiques de recherche clinique au niveau individuel et collectif(58). Le risque de cet effacement de la distinction entre soin et recherche s'accroît lorsque les possibilités thérapeutiques sont faibles, et en particulier en absence de traitement curatif. Une hypothèse serait que cet effacement se majore également au fur et à mesure que la balance bénéfices-risques propre à un essai augmente, l'intention thérapeutique pouvant être plus marquée pour un traitement expérimental à haut bénéfice prévisible et à faible risque encouru. Les progrès scientifiques et les évolutions sociologiques pourraient alors être liés, et l'effacement de la frontière entre soin et recherche pourrait continuer de s'accroître avec la modification des essais cliniques sous-tendue par les progrès en termes d'innovations thérapeutiques.

## **I.4 – Hypothèses de recherche**

Ce travail de recherche s'inscrit dans le contexte d'une expérience médicale à travers un internat de cinq ans en oncologie, et dans le contexte d'une formation en éthique à travers un Master 2 en éthique médicale et bio-éthique à l'Université de Paris.

Basées sur cette expérience et sur les données bibliographiques discutées jusqu'à présent, j'ai voulu explorer différentes hypothèses concernant l'inclusion des patients dans les essais cliniques de phase précoce en cancérologie en France.

Dans une première hypothèse, l'essai clinique de phase précoce est vu avant tout comme un constituant de la recherche plutôt que du soin, apparaissant comme une option alternative de prise en charge. Une tension éthique pourrait alors apparaître en cas de processus inductifs et incitatifs de

la part des oncologues à participer aux essais de phase précoce, cette induction pouvant avoir des conséquences diverses :

- D'une part, cette induction pourrait remettre en question l'autonomie des patients et la validité du consentement.
- D'autre part, cette participation à un essai clinique pourrait être inadaptée pour certains patients, et se faire aux dépens d'une prise en charge symptomatique palliative de qualité, avec le risque d'un impact négatif sur qualité de la fin de vie.

Dans une deuxième hypothèse, l'essai clinique de phase précoce est vu comme une option thérapeutique privilégiée avec un bénéfice individuel attendu dans le cadre du soin. Des tensions éthiques pourraient alors être soulevées sur le plan de la justice, posant des questions en termes d'opportunités pour les patients et d'égalité d'accès aux essais cliniques (accessibilité géographique, effet-centre, légitimité des critères d'inclusion et d'exclusion, etc.)

## II – Méthodes

---

### II.1 – Objectif de la recherche

L'objectif de ce mémoire était d'explorer l'information médicale délivrée aux patients à l'inclusion dans les essais cliniques de phase précoce, et d'interroger les perceptions et l'intentionnalité des médecins vis-à-vis de ces essais cliniques, dans un contexte de progrès thérapeutiques constants en cancérologie et où la place de l'innovation semble de plus en plus marquée.

Les progrès thérapeutiques en cancérologie, en particulier dans les domaines de l'immunothérapie et de la médecine personnalisée aux anomalies génomiques, influencent-ils l'information actuellement délivrée aux patients à l'inclusion dans les essais cliniques de phase précoce ?

### II.2 – Matériel et population

Ce travail de recherche était une étude qualitative, multicentrique française menée dans deux Centres de Lutte contre le Cancer de région parisienne, et reposant sur deux types de méthodes, à savoir d'une part l'observation de consultations dédiées à la proposition de participation à un essai clinique de phase précoce (phase I ou phase II), et d'autre part des entretiens semi-dirigés avec des médecins oncologues exerçant dans ces structures et réalisant ce type de consultations.

Avec l'accord des chefs de services dédiés à la recherche clinique de phase précoce de ces deux Centres, une participation a été proposée aux médecins exerçant dans ces services sur la base du volontariat, avec des observations et entretiens menés entre avril et mai 2021. Les patients pouvaient être inclus concernant la partie observationnelle s'ils étaient volontaires, âgés de 18 ans ou plus, et atteints d'un cancer solide, de tout type et de tout stade.

Les entretiens étaient structurés de façon semi-dirigée, avec une grille d'entretien basée sur des questions ouvertes, rapportées en Annexe 1, ces questions étant un fil directeur adaptatif et non strict. Le but de ces entretiens était de recueillir de façon la moins inductive et biaisée possible, l'avis des médecins sur différents aspects de la recherche clinique et des consultations d'inclusion dans les essais cliniques de phase précoce, et d'informer sur l'intentionnalité des médecins derrière les différentes inclusions dans des protocoles de recherche.

A l'aide d'un enregistrement audiographique, les observations et entretiens ont été retranscrits textuellement sous forme de Verbatim afin de procéder à l'analyse des données.

## **II.3 – Information, consentement, et protection des données**

Il s'agissait d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine, dans la mesure où l'étude visait à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé, au travers d'observations de consultations prévues dans le parcours de soins habituel des patients et sans intervention qui puisse modifier la prise en charge médicale, et au travers d'entretiens avec des professionnels de santé.

Dans ce cadre, la participation des médecins et des patients ne nécessitait pas le recueil d'un consentement écrit. Les participants potentiels bénéficiaient d'une information préalable orale et écrite, avec remise d'une note d'information distincte pour les médecins et pour les patients (annexes 2 et 3), puis la confirmation de leur participation reposait sur la base du volontariat avec le recueil de la non-opposition de chaque participant par l'investigateur principal.

Sur la note d'information destinée aux médecins, l'objectif était donné de façon assez globale, de façon volontaire afin d'éviter au maximum de biaiser les réponses des participants lors des entretiens : « La participation aux essais cliniques de phase précoce, qui représente une option thérapeutique pour les patients atteints de cancer, est une étape particulière et spécifique au cours de la prise en charge de ces patients. Cette situation soulève de nouveaux enjeux, à la fois pour le médecin et pour le patient. Cette recherche a pour objectif d'étudier la façon dont se déroulent ces consultations singulières, et les informations échangées par médecins et patients à cette occasion ».

Sur la note d'information destinée aux patients, l'objectif était également rapporté de façon générale et non centrée sur la question de la recherche clinique précoce : « Au cours de la prise en charge du cancer, il peut parfois être proposé aux patients la participation à des essais cliniques, qui représentent une des options de traitement. Cette recherche a pour objectif d'étudier la façon dont se déroulent les consultations en oncologie, et l'information délivrée par les médecins aux patients (de façon générale et concernant les essais cliniques), afin d'améliorer la communication et la prise en charge des patients ». La situation imposait de ne pas être plus précis concernant la situation étudiée de proposition de participation à un essai clinique, afin de ne pas divulguer d'information avant la

consultation avec l'oncologue, dans l'éventualité où le patient ne soit pas au courant du projet de proposition de participer à un essai clinique. En pratique, à l'issue du travail de recherche, il s'est avéré que tous les patients inclus dans l'étude étaient déjà informés du motif de leur consultation.

Concernant l'information collectée et les données à caractère personnel, le traitement était sécurisé, accessible uniquement à l'investigateur principal, et anonymisé, conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et au règlement (UE) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Seules les données strictement nécessaires à la réalisation du projet de recherche ont été collectées et traitées, parmi lesquelles les données sensibles suivantes : enregistrement de la voix pour la retranscription, nom et prénom dans le cadre du recueil de la non-opposition à cette recherche, données de la consultation qui portent sur le sujet de recherche. L'identité des participants est dissimulée à l'aide d'un numéro de code dans tous les écrits produits sur la base de leurs propos, dont seul le responsable de la recherche détient la table de correspondance. L'enregistrement vocal a été supprimé dès que les données ont été retranscrites par écrit. Ces données écrites sont conservées avec des mesures de sécurité techniques et organisationnelles pour une durée d'un an, puis seront définitivement supprimées. Le traitement de ces données a été déclaré auprès du Délégué à la protection des données (DPO) de l'Université de Paris. Les participants ont été informés de la possibilité de retirer à tout moment leur participation à la recherche sans justification, et sans aucune conséquence, conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 sus-cités et de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et ses décrets d'application, ainsi que de la possibilité d'accéder et obtenir copie des données les concernant, de s'opposer au traitement de ces données, de les faire rectifier ou de les faire effacer, en contactant l'investigateur principal, le Délégué à la protection des données de l'Université de Paris, ou si nécessaire auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## **II.4 – Encadrement de la recherche**

Cette recherche a été réalisée dans le cadre d'un Master 2 en éthique médicale à l'Université de Paris, lors de l'année universitaire 2020-2021, encadrée par le laboratoire ETRES (« *Ethics, research, translations* »), et dirigée par le Professeur Marie-France MAMZER. Le projet a été discuté avec le Comité d'Ethique pour la Recherche de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (CERAPHP.Centre, IRB #00011928), qui a émis un avis favorable avec le n°2021-02-M15.

## II.5 – Analyse des données

Dans un premier temps, une analyse structurelle des consultations d'inclusion dans un essai clinique de phase précoce a été réalisée, avec une évaluation du temps de consultation et la recherche d'une structure commune entre ces différentes consultations.

Dans un deuxième temps, une analyse qualitative des informations délivrées par les médecins a été menée à partir des observations de ces consultations. Une première partie concernait des informations relatives aux essais cliniques de phase précoce (présence ou absence, et nature de la discussion en cas de présence) : explications générales sur le fonctionnement de la recherche clinique, explications quant au rationnel scientifique et physiopathologique de l'étude, informations logistiques (dont contraintes associées), effets indésirables attendus, notion de bénéfice individuel, objectif de l'essai clinique, critères d'éligibilité, remise d'une notice d'information et modalités de recueil du consentement. Une deuxième partie, de façon complémentaire, concernait des informations relatives à la prise en charge oncologique globale (présence ou absence, et nature de la discussion en cas de présence) : alternatives thérapeutiques, discussion concernant le pronostic du patient. Ces critères ont été choisis à partir des données de la littérature, des recommandations de bonnes pratiques et des outils législatifs encadrant la recherche clinique. Il était prévu de rapporter la présence d'éventuels thèmes émergents, non prévus par l'analyse initiale.

Dans un troisième temps, une analyse du contenu implicite des consultations était prévue, le champ lexical utilisé et les attitudes employées par les médecins pouvant influencer les messages véhiculés aux patients, et pouvant être révélateurs de l'intentionnalité des médecins. Une analyse des discours des médecins lors des consultations a été réalisée, avec une évaluation première des termes et champs lexicaux en rapport avec certains thèmes prévisibles : des thèmes positifs d'orientation optimiste (potentiellement incitatifs) en rapport avec les notions d'efficacité (ou de bénéfice) et de chance (ou d'opportunité) ; et des thèmes plutôt négatifs en rapport avec les notions de contrainte ou d'incertitude. Une évaluation secondaire a également été réalisée concernant des thèmes ayant émergé au cours de l'analyse des données. L'ensemble de ces analyses ont été réalisées sur l'intégrité des retranscription textuelles des consultations sous forme de Verbatim en format Word, manuellement et sans l'aide de logiciel informatique d'extraction de données.

Parallèlement, et à chaque étape de ces différents temps d'analyse, des éléments explicatifs seront discutés à partir de l'analyse des entretiens semi-dirigés auprès des médecins oncologues investigateurs.

## III - Résultats

---

### III.1 – Population incluse dans l'étude

Entre avril et mai 2021, dix consultations ont été observées, et huit entretiens ont été menés, concernant un total de neuf médecins oncologues dans des services dédiés à la recherche clinique de deux Centres de Lutte Contre le Cancer de région parisienne. Aucun refus n'a été émis parmi les médecins et patients sollicités. Ces oncologues avaient différents profils en termes d'expérience (années de pratique en oncologie et en recherche clinique) et d'expertise (spécialisation dans différents types de cancers ou différents types de traitements), afin d'apprécier l'éventuelle variabilité inter-personnelle. Plusieurs consultations pouvaient concerner un même oncologue, afin d'accéder à des données de variabilité intra-personnelle dans la manière de mener les consultations.

Lors de l'analyse des résultats, les consultations dont sont issus les propos cités sont numérotées de C1 à C10, et les entretiens sont numérotés de E1 à E8.

Parmi les dix consultations, concernant des patients suivis pour des cancers de différents types, et tous à un stade métastatique :

- Trois consultations étaient dédiées à un « pré-screening », à savoir une consultation anticipatoire dédiée à la recherche d'anomalies spécifiques pouvant orienter et conditionner une proposition thérapeutique ultérieure (C2, C3, C5).
- Une consultation concernait une inclusion dans un essai de phase I/II (C10).
- Les six autres consultations concernaient une inclusion dans un essai de phase I (dont deux dans une phase initiale d'escalade de dose).

Parmi ces dix consultations, il est intéressant de noter que neuf patients étaient inconnus d'un médecin qu'ils rencontraient pour la première fois (l'exception étant C7). Les patients étaient accompagnés d'un proche seulement à deux reprises (C6, C9), et les médecins n'étaient pas accompagnés d'un autre soignant (en dehors de la présence d'un étudiant pour C6). Ce faible accompagnement des patients était inattendu pour ce type de consultation spécifique, mais peut être une conséquence du contexte sanitaire et de l'épidémie COVID-19 ayant pu freiner la venue de certains proches (par choix personnel pour se protéger, ou par méconnaissance des conditions d'accès puisque

la présence des accompagnants avait été interdite dans ces centres lors de la première vague épidémique, et était permise sous conditions lors des vagues épidémiques suivantes).

Parmi les sept patients pour lesquels se discutait l'inclusion dans un essai de phase précoce, il est à noter que deux présentaient un critère d'exclusion avant même la signature du consentement, et que la confirmation de participation aux essais respectifs pour les cinq autres patients était conditionnée par une vérification de l'éligibilité à l'issue d'un processus de sélection comprenant des examens complémentaires. La donnée de cette confirmation ou non de participation n'a pas été recueillie.

### III.2 – Consultations d'inclusion dans les essais de phase précoce : analyse structurelle

Tableau 1 : Liste des consultations observées

| N°  | Type de consultation       | Signature du consentement  | Durée | Temps dédié à l'anamnèse et à l'examen clinique | Temps spécifique dédié à la discussion à propos de l'essai |
|-----|----------------------------|--|-------|---|--|
| C1  | Phase I                    | Non (critère d'exclusion)  | 52'30 | 19'00 (36,2%)                                   | 26'00 (49,5%)  |
| C2  | Pré-screening              | Oui (x2)   | 12'30 | 2'25 (19%)                                      | 6'50 (54,6%)   |
| C3  | Pré-screening              | Oui (x2)   | 33'40 | 12'15 (36,4%)                                   | 16'00 (47,5%)  |
| C4  | Phase I                    | Non (critère d'exclusion)  | 28'00 | 11'05 (39,6%)                                   | 12'25 (44,4%)  |
| C5  | Pré-screening              | Oui (x2)   | 34'20 | 16'15 (47,3%)                                   | 15'05 (43,9%)  |
| C6  | Phase I (escalade de dose) | Oui  | 72'55 | 9'00 (12,3%)                                    | 62'25 (85,6%)  |
| C7  | Phase I                    | Oui  | 36'02 | 4'10 (11,5%)                                    | 29'10 (81%)  |
| C8  | Phase I                    | Non (accord oral, temps de réflexion laissé car examen en attente) | 36'46 | 10'20 (28,1%)                                   | 18'43 (50,9%)  |
| C9  | Phase I (escalade de dose) | Oui  | 36'56 | 16'50 (45,6%)                                   | 17'30 (47,4%)  |
| C10 | Phase I/II                 | Oui  | 24'40 | 2'22 (9,6%)                                     | 21'18 (86,4%)  |

Parmi les dix consultations observées, on peut noter que la durée de ces consultations spécifiques dédiées à l'inclusion dans des essais cliniques de phase précoce était conséquente. Si l'on omet la consultation C2 dédiée à un pré-screening (consistant à des analyses moléculaires complémentaires sur la biopsie tumorale initiale d'un patient et sur l'ADN tumoral sur une nouvelle prise de sang) de

façon anticipatoire chez un patient sans symptôme et dont le cancer était contrôlé sous hormonothérapie, la consultation la plus courte durait 24'40, la majorité des consultations excédait une demi-heure, et la plus longue atteignait 72'55.

Sur le plan structurel, ces consultations se déroulaient le plus souvent en deux phases : l'une « classique » et correspondant à la pratique médicale habituelle, l'autre plus spécifiquement dédiée à l'essai clinique de phase précoce.

La phase correspondant à une consultation médicale « classique » était dédiée à l'anamnèse (recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux, du mode de vie, de l'histoire de la maladie, des traitements reçus dans le passé et actuellement, et des symptômes actuels) et à l'examen clinique. Elle précédait la phase plus spécifique et technique en rapport avec l'essai clinique dans 9 cas sur 10 (l'exception étant liée à un pré-screening anticipé chez un patient connu de l'équipe, où la consultation a débuté d'emblée sur cette inclusion protocolaire afin de réaliser des analyses supplémentaires sur la biopsie et sur le sang du patient). Quand les patients étaient déjà connus du médecin investigateur ou de l'hôpital (avec un dossier médical informatisé), cette phase pouvait être rapide (inférieur à 5' : C2, C7, C10). Mais dans la majorité des cas, elle nécessitait une dizaine de minutes (entre 9' pour C6 et 19' pour C1). Pour C1, le médecin hésitait à inclure le patient en raison des symptômes actuels pouvant faire suspecter la présence de critères d'exclusion, cela peut expliquer le temps plus conséquent pris au cours de l'anamnèse et de l'examen clinique, où le médecin anticipe la suite des événements. D'ailleurs, au cours de cette consultation, le médecin n'a pas fait signer le consentement de l'étude tant qu'il n'a pas eu les résultats de la prise de sang en cours, et a revu le patient après 1h de pause, pour lui annoncer après obtention des résultats qu'il présentait une anémie et insuffisance rénale contre-indiquant actuellement sa participation à l'étude.

Une deuxième phase était dédiée spécifiquement à l'inclusion dans l'essai clinique de phase précoce. Elle a duré 6' pour le pré-screening de la consultation C2. Pour les autres consultations, elle a duré entre 12'25 et 62'25, mobilisant la majorité du temps de consultation, entre 43,9% et 85,6%.

Enfin, une phase introductive contextualisant le motif de la consultation et une phase conclusive résumant la situation et les rendez-vous à venir pouvaient s'ajouter aux deux phases structurantes principales.

En conclusion, les informations à recueillir et à délivrer par les médecins étaient importantes, et le temps de consultation était supérieur aux consultations habituelles en oncologie, durant plus de 30'

dans la majorité des cas, avec un temps principalement dédié à la discussion autour de l'essai clinique de phase précoce, qui va être détaillé par la suite.

#### Commentaires issus des entretiens avec les médecins :

Alors qu'aucune question ne portait spécifiquement sur le temps de consultation, plusieurs médecins l'ont évoqué spontanément lorsqu'ils étaient interrogés sur les particularités de ces consultations d'inclusion ou sur des points d'expression libre en fin d'entretien.

*« C'est des consultations plus longues que les autres consultations » (E7).*

*« Je pense que le problème des consultations d'inclusion, c'est que ça dure hyper longtemps, qu'on dit plein plein de choses, et qu'en fait il faut répéter, il faudrait plusieurs consultations en fait, et c'est pas possible, c'est trop de temps, mais c'est beaucoup plus lourd que des consultations classiques, quoi » (E3).*

*« Les consultations d'inclusion dans les essais cliniques ont par définition besoin de plus de temps. Donc, il ne faut pas voir les compteurs des consultations par journée ou par demi-journée parce que ça ne va pas être très rentable » (E8).*

*« C'est des consultations qui font minimum une heure de durée, qui peuvent s'apparenter à une consultation d'annonce quelque part, dans la mesure où en fait on leur annonce une nouvelle stratégie thérapeutique, qui est expérimentale, encadrée par un protocole, dans lequel on a besoin de recueillir un consentement, dans lequel il y a des procédures souvent qui sont lourdes, puisque maintenant il y a des biopsies quasiment systématiques, avant traitement, pendant traitement. Et donc, voilà, on a un devoir, même légal, d'informer le patient sur l'étude, le rationnel scientifique, les principes du traitement, le mécanisme d'action potentiel, et après toute la partie opérationnelle pure » (E6).*

*« En fait, cette consultation elle va sceller un engagement mutuel [...] d'ailleurs les patients ils nous le disent très bien ils disent qu'ils placent leur confiance à ce moment-là dans le médecin qu'ils voient à cette consultation d'inclusion et que c'est leur médecin, c'est leur nouveau médecin référent. Donc vraiment, toutes les bases doivent être vraiment posées lors de cette consultation d'inclusion. Donc en réalité, ça dure 1h ou 1h30, donc c'est pour ça que je pense sincèrement qu'il faut que ça soit considéré comme une consultation d'annonce » (E5).*

Il émerge ainsi l'idée que ces consultations soient pensées de façon spécifique, y compris de façon logistique, organisationnelle, et législative avec un dispositif et une valoration adaptée pour que l'ensemble des missions de cette consultation soient remplies correctement.

*« Aujourd'hui je pense que ces consultations d'inclusion, elles doivent être vraiment valorisées comme des consultations d'annonce, à mon sens » (E5).*

*« Donc l'idée ce serait vraiment de faire un dispositif d'annonce sur les essais de phase I. Ça je pense que c'est fondamental, et quand on réussit, entre guillemets, une consultation d'inclusion, l'alliance thérapeutique elle est vraiment réussie. C'est très clairement visible. Ça c'est sûr » (E5).*

### **III.3 – Informations délivrées par les médecins en rapport avec les essais cliniques de phase précoce**

Différentes informations ont été délivrées aux patients par les médecins en rapport avec leur inclusion éventuelle dans l'essai clinique de phase précoce proposé.

#### **III.3.1 – Explications générales sur le fonctionnement de la recherche clinique**

Des explications générales sur le fonctionnement de la recherche clinique, les différentes phases du développement d'un médicament et les spécificités relatives à ces différentes phases, ont été délivrées dans deux consultations (C4, C7).

##### Commentaires issus des entretiens avec les médecins :

La phase du développement du médicament était un élément important à préciser aux patients, selon la moitié des médecins qui ont exprimé cette idée spontanément (sans question dédiée à cet égard). Selon eux, cette phase pouvait conditionner la nature des autres informations à délivrer.

*« On leur précise à quel niveau ils vont se retrouver, c'est-à-dire est-ce qu'ils sont au tout début de l'escalade de dose avec des micro doses du médicament, est-ce qu'ils sont dans les premiers*

*patients à recevoir le traitement et du coup il y a une grande inconnue sur la safety, où est-ce qu'ils sont dans des stades plus avancé et quel est à ce moment-là le profil de safety qui a été généré au cours des premiers patients traités, est-ce qu'on a vu de l'efficacité au pas, ça normalement on est censé le dire. Et après il y a les cohortes d'extension qui ressemblent à des phases II, c'est-à-dire qu'on connaît déjà la bonne dose, on est au moins clair sur la safety, on connaît les effets indésirables, et puis on est clair sur éventuellement le fait d'avoir des réponses, et à ce moment là on peut le rapporter au patient » (E6).*

*« Je pense vraiment qu'il faut un peu différencier, parce que essai précoce maintenant vu les évolutions qu'on a faites ça englobe beaucoup de choses, et que voilà un essai première administration chez l'homme et escalade de dose, versus l'expansion de cohorte même si ce sont des phases I ce sont pas les mêmes patients, ce sont pas les mêmes études, et donc en fait le profil des patients est totalement différent et notre discours aussi, et également ce que le patient est prêt à accepter n'est pas le même » (E2).*

### **III.3.2 – Rationnel physiopathologique**

Il paraissait important pour les médecins d'explicitier la façon dont on pouvait espérer une action du médicament proposé, d'expliquer le mécanisme biologique visé et le rationnel physiopathologique en lien avec le type de médicament proposé de l'étude. Ces notions ont été abordé dans la majorité des consultations (C1, C3, C5, C6, C7, C8, C10). Quand ces notions n'ont pas été abordées, il s'agissait d'un pré-screening anticipatoire, où la prise du médicament était lointaine et hypothétique (C2), d'un patient présentant un critère d'exclusion rapidement identifié (C4), et de l'utilisation d'une nouvelle classe thérapeutique « *first-in-human* » (C9).

#### Commentaires issus de l'entretien avec les médecins :

La transmission de ces informations nécessaires à la compréhension du patient, paraissait importante pour les oncologues dans le cadre d'une décision éclairée (préalable à l'obtention d'un consentement) et participe probablement selon eux à l'adhérence des patients dans le cadre d'une décision partagée.

*« Alors que quand il y a un rationnel, on peut un peu plus expliquer au patient pourquoi est-ce qu'on lui propose, et je trouve que pour l'adhésion, c'est quand même mieux lorsqu'on pense qu'on a un mécanisme d'action qu'on comprend. Alors parfois on se plante hein, mais pour*

*l'adhésion c'est un peu plus simple de dire : "on pense qu'il se passe ça, on va vous proposer cette molécule" » (E2).*

### **III.3.3 – Informations logistiques**

Quand il ne s'agissait pas d'une situation de pré-screening (ou l'accès au traitement reste très hypothétique) et que le patient ne présentait pas un critère d'exclusion évident, des informations organisationnelles et logistiques étaient systématiquement délivrées aux patients, pouvant prendre une place importante dans le discours médical.

Les médecins expliquaient les examens complémentaires à réaliser avant de débiter le traitement (dont certains pouvaient conditionner la participation à l'étude) : évaluation radiologique, bilan sanguin systématique, biopsie (parfois obligatoire avant traitement et à répéter une fois en cours de traitement pour éclairer le mécanisme d'action de la molécule sur la tumeur), parfois échographie cardiaque.

Ils expliquaient également la liste des RDV, les modalités de traitement (voie et durée d'administration), les jours de traitement et de visites de suivi pour le premier mois (parfois à l'aide d'un schéma), en précisant qu'une surveillance renforcée était réalisée en début de traitement et que ce calendrier s'allégeait ensuite. Le délai prévisible avant début du traitement était également donné, la plupart du temps sur demande du patient, avec des réponses comprises entre 2 et 4 semaines. Il était souvent rappelé que le calendrier détaillé pouvait être reconsulté sur la notice d'information écrite qui était remise lors de cette consultation.

Comme nous allons le voir par la suite, cette partie logistique était majoritairement présentée par les médecins comme plus contraignante que dans le cadre d'une prise en charge non protocolaire.

### **III.3.4 – Effets indésirables**

De la même façon, les effets indésirables potentiels principaux n'étaient pas toujours abordés lorsqu'il s'agissait d'un pré-screening. En revanche, ils étaient toujours abordés dans les situations d'inclusion dans un protocole. La seule consultation où ils n'ont pas été détaillés concerne une situation où le médecin suspectait un critère d'exclusion : « *j'ai pas envie de rentrer dans trop de détails de traitement,*

*d'effets secondaires potentiels, des contraintes, des hospitalisations, de l'organisation des biopsie, des prélèvements avant d'être sûr que ça passe » (C4).*

### III.3.5 – Bénéfice individuel

L'intention thérapeutique que l'on peut placer derrière l'inclusion dans une essai clinique de phase I est une notion controversée, dans des essais dont l'objectif principal est d'établir un profil de toxicité en vue des phases de développement ultérieures.

Néanmoins, la discussion autour du bénéfice individuel est survenue à plusieurs reprises, en particulier à la demande des patients. Un patient interroge par exemple son médecin sur la notion de perte de chance : *« En fait les questions que je me posais, c'est en fait, en termes de perte de chance, se lancer sur un essai comme ça, par rapport à partir sur autre chose, justement est-ce que je prends pas le risque de... »*, son épouse enchaînant : *« Sur le fait qu'on s'attendait pas du tout à ce que ça ré-augmente autant, est-ce que du coup ça va être suffisamment, seul, efficace pour stopper, vu le fait qu'il y a une sorte d'explosion... »* (C6). Ce médecin apporte plusieurs éléments de réponse :

- Il répond sur le caractère incertain du bénéfice : *« En fait, on a jamais la réponse à l'avance, c'est ça qui est difficile avec ces traitements »*.
- Il précise la relativité de la perte de chance devant une durée courte de traitement en cas d'inefficacité : *« En fait on a une approche qui est très pragmatique. C'est à dire qu'on teste des nouveaux médicaments, donc on évalue la maladie avant par scanner, on dose des marqueurs s'il y en a et cetera, on fait une bonne cartographie d'où on en est du point de vue de la maladie, et on fait généralement deux cycles de traitements, et on refait une évaluation. La maladie progresse, on arrête. La maladie est stable ou diminue, on continue »*.
- Il replace le traitement actuel dans la stratégie globale : *« Est-ce que dans votre séquence thérapeutique, c'est intéressant de faire cette immunothérapie aujourd'hui ? »*.
- Il reprend des éléments de rationnel physiopathologique.
- Il donne les résultats présentés par les patients précédents : *« Donc ce que j'ai commencé à vous dire, c'est qu'on a déjà commencé à traiter cinq patients à [nom de l'hôpital]. Et que sur les cinq, on a déjà deux patients qui ont répondu. Ça a été deux patientes avec des carcinomes épidermoïdes cutanés, pas ORL »* (contrairement au patient suivi pour un carcinome épidermoïde ORL).
- Après une relance de l'épouse : *« Donc en gros, il y a quand même de l'espoir avec ce médicament testé, c'est pas juste, je vais parler de manière très cash et très crue, bouche toi*

*les oreilles, c'est pas juste, il sert pas juste de cobaye ? », le médecin conclue : « : En fait, à partir du moment où vous entrez dans un essai clinique, vous contribuez en effet à faire de la recherche et à tester un médicament nouveau [...]. C'est une démarche volontaire, mais vous n'êtes pas contraint. Mais vous participez à un acte de recherche, c'est vrai, vous contribuez, avec un espoir de bénéfice individuel, mais aussi vous contribuez à un développement des connaissances sur un nouveau médicament, et une stratégie thérapeutique. On est dans une démarche expérimentale, ça c'est sur ».*

La question du bénéfice individuel est abordée différemment par un autre médecin, de façon plus enthousiaste (C10) : *« En France on ne peut pas avoir les immunothérapies de façon conventionnelle, ce n'est pas encore validé, aux États-Unis c'est validé, en Allemagne ça commence à se valider, en France on attend d'avoir un peu plus de recul. Ça va probablement être validé. Donc pour vous c'est la chance d'avoir une molécule que vous n'auriez pas classiquement, c'est pour ça qu'on vous pousse dans l'essai. J'essaie de mettre le plus de chances de votre côté ».* Un peu plus tard, le médecin ajoute à propos du protocole : *« avec des résultats, pour l'instant, assez encourageants. Je devrais pas vous le dire, parce qu'on est pas censé donner des résultats sur ce qu'on voit, mais... »*

De façon globale, les réponses pouvaient être variables concernant cette notion de bénéfice individuel, avec parfois un accent particulier porté sur l'incertitude, mais avec une réassurance quant à l'absence de perte de chance devant des séquences thérapeutiques courtes et une réévaluation précoce, parfois une réponse incitative très optimiste avec une intention thérapeutique franche. Les résultats des patients précédents ont été abordés à plusieurs reprises, soit à la demande des patients, soit spontanément par les médecins.

#### Commentaires issus des entretiens avec les médecins :

La notion de bénéfice individuel était importante dans les consultations, mais également dans les entretiens avec les médecins, bien que pondérée par un certain degré d'incertitude, et abordée de façon variable selon le médecin et selon le type d'essai proposé.

*« L'objectif, c'est d'orienter au mieux les patients vers ces essais pour rechercher un bénéfice pour le patient, en termes de stabilisation, de contrôle de la maladie, d'efficacité, ça va de soi avec l'étude de la toxicité de ce médicament » (E7).*

Néanmoins, cette notion de bénéfice pouvait être vue différemment, avec un bénéfice individuel relegué au second plan au service de la recherche : *« Concrètement ce serait un patient que tu suis de A à Z, concrètement tu aurais dit on va arrêter la chimio on va le laisser tranquille. Quand tu le vois en consultation pour proposer une étude, en fait tu ne prends pas du tout en compte son intérêt entre guillemets »* (E4). Selon ce médecin, il peut exister des bénéfices individuels en termes d'espoir (*« pour moi l'espoir a vraiment une place importante chez ces patients là, dans cette discipline, dans cette spécialité médicale »*), et en termes de bénéfices cliniques (*« Derrière, bah oui, on a tous vu des patients miraculés qui se retrouvent en rémission complète sous thérapie ciblée ou sous immuno »*) mais ces bénéfices restent marginaux, avec une primauté de la recherche sur le bénéfice individuel.

Bien que le bénéfice individuel soit placé au premier plan par une majorité des médecins, il existe donc des avis contrastés sur cette question, témoignant de la difficulté de la place du médecin-chercheur entre soins et recherche.

### **III.3.6 – Objectif de l'essai clinique**

Il peut exister des divergences et une confusion entre l'objectif de l'essai, l'objectif du médecin, l'objectif du patient. L'objectif premier d'un essai clinique de phase I est de définir le profil de toxicité d'un médicament, et l'objectif premier d'un médecin est d'apporter un bien à son patient. Dans le cadre de la recherche clinique, le médecin est à un carrefour entre soins et recherche, puisqu'il existe en principe peu ou pas de données sur la validité du traitement administré. Dans les consultations observées, les médecins ont-ils informé leurs patients de l'objectif premier de l'essai clinique proposé, ont-ils exprimé l'objectif qu'ils ont pour leurs patients ?

L'objectif de l'essai clinique a été clairement expliqué dans trois consultations (C1, C6, C10) :

- Dans la consultation 1, le médecin déclare : *« Les essais de phase I, ça veut dire que c'est des essais précoces, qui testent les médicaments pour la première fois chez les patients atteints de cancer. Alors vous êtes pas le premier patient chez qui on commence le traitement, on a déjà certains patients qui ont été traités donc on a déjà un peu de recul, il n'empêche que ça reste un développement très précoce du médicament avec l'objectif premier dans le cadre de cet essai thérapeutique de vérifier, déjà, que ce médicament est tolérable et qu'il n'y a pas trop d'effets secondaires. On sait quand même déjà qu'il y a des patients qui présentent des réponses, sur le PSA et sur le scanner, avec ce traitement. Donc on vous propose un traitement qu'on sait, potentiellement, efficace. »*. Ainsi, l'objectif est double, avec l'explicitation de

l'objectif de l'essai, et des premières données d'efficacité pouvant être un objectif pour le patient et le médecin, sans garantie d'efficacité.

- Dans la consultation 6 citée précédemment, le médecin explique la contribution au « *développement des connaissances sur un nouveau médicament* », tout en ayant un « *espoir de bénéfice individuel* ».
- Dans la consultation 10, qui concerne un essai de phase I/II construit à la fois pour une analyse de toxicité et la recherche de signes d'efficacité : « *le but de l'étude c'est de regarder si les patientes qui ont eu les deux molécules ont des meilleurs résultats en termes de diminution de la tumeur que celles qui en ont qu'une d'immunothérapie* ».

Dans la consultation 4, le médecin évoque uniquement l'objectif de la consultation du jour : « *l'objectif aujourd'hui, théoriquement je vous vois pour vérifier l'éligibilité de votre dossier pour ce protocole* ».

Dans les autres consultations, c'est l'objectif du médicament qui est expliqué, et non l'objectif de l'essai (C7, C8, C9) :

- Dans la consultation 7 : « *Donc l'objectif c'est de détruire les cellules cancéreuses* ».
- Dans la consultation 8 à propos d'une combinaison pour « *intensifier* » le traitement standard : « *plutôt que de commencer quelque chose de, entre guillemets, classique vous voyez, s'il y a quelque chose qu'on peut proposer de supplémentaire pour essayer de contrôler les choses, [...] c'était pas le résultat auquel on s'attendait, donc ils veulent intensifier un peu les choses* ».
- Dans la consultation 9 : quand le patient demande si « *le but de cet essai, c'est de détruire c'est ça les cellules cancéreuses ?* », le médecin répond que « *le but de la molécule en effet c'est de provoquer la mort des cellules qui se divisent, un peu comme une chimiothérapie* ».

#### Commentaires issus des entretiens avec les médecins :

L'ambiguïté de la place du médecin chercheur, et la pluralité des objectifs (objectif de soin apporté au patient, objectif de la recherche scientifique), se sont retrouvées au cours des entretiens.

Pour un médecin, la mise en avant de l'objectif individuel de soins favorise l'adhérence des patients : « *c'est des traitements qui sont tellement exigeants et tellement lourds techniquement qu'en fait on est obligé de le vendre à nos malades* » (E4).

Cependant l'objectif déclaratif des médecins pouvait différer de l'objectif de l'étude, y compris en entretien en absence du patient, avec une réelle volonté d'efficacité au premier plan en particulier

dans les cas où les profils de toxicité des médicaments étaient connus (soit par leur utilisation dans d'autres situations, soit par l'expérience des stades antérieurs de développement).

*« Et donc l'objectif à ce moment là moi c'est vraiment la réponse, et pas d'évaluer la toxicité dans ces phases I, clairement parce que les phases I dont je suis responsable on connaît déjà les effets secondaires. Donc du coup, les consultations que j'ai eu jusqu'ici c'était plutôt des extensions phase I, avec comme objectif plutôt la réponse. Mais j'explique bien au patient que l'objectif premier initial de l'essai thérapeutique, l'essai a été développé d'abord pour évaluer la toxicité. Et puis qu'effectivement j'ai quand même un taux de réponse intéressant dans les traitements proposés » (E3).*

*« Et là encore une fois, c'est vraiment l'exemple, c'est une patiente, c'est un essai qui est dédié, c'est vrai que c'est une phase I, mais là pour elle c'est une expansion de cohorte [...], on a déjà associé les trois médicaments, donc en termes de toxicité, voilà, on sait à peu près, et on attend, on pense que ça va être efficace » (E2).*

En dehors de la phase initiale d'escalade de dose dans les essais de phase I, la majorité des médecins semblaient plus intéressés par l'obtention de réponses et d'un bénéfice individuel que par l'analyse des toxicités pouvant déjà être (en partie) connues.

### **III.3.7 – Critères d'éligibilité**

Les critères d'éligibilité sont toujours regardés par le médecin, en amont, ou pendant la consultation en présence du patient. En revanche, ils ne sont pas toujours discutés ou explicités avec le patient. De façon intéressante, les deux consultations où une discussion significative a été menée à propos des ces critères, sont les deux consultations qui ont abouti à une non-inclusion en raison de critères d'exclusion. Il n'a probablement pas été jugé prioritaire ou assez pertinent de détailler ces critères avec les patients éligibles, en revanche il est indispensable d'expliquer à un patient la raison pour laquelle il ne peut pas participer à une étude.

Dans la consultation 1, ces critères sont discutés pendant 7'15, le médecin les reprend un par un et coche l'éligibilité en présence du patient, et explique pourquoi ces critères sont présents.

*« L'objectif c'est que je vérifie que tout est bon et que vous remplissiez tous ces critères pour le protocole, non pas parce que c'est purement protocolaire, mais c'est aussi pour vous protéger et pour protéger le développement du médicament, parce que si vous présentez un effet secondaire qui est lié à votre condition physique, nous potentiellement on va dire "ah, c'est lié au médicament", et donc on peut en fait empêcher le développement de médicaments en disant "ah, il y a cet effet secondaire là", alors qu'en fait c'était finalement votre constitution physique antérieure qui était responsable. Donc c'est pour ça qu'on a besoin de remplir tous ces critères pour vous protéger, protéger tout le monde dans le cadre du protocole » (C1).*

Dans la consultation 4, il est discuté de la pertinence de ces critères, et de la possibilité éventuelle d'une négociation auprès du promoteur de l'étude.

*« Il y a des critères relatifs à la phase d'escalade, et des critères en rapport avec la phase d'extension. Et en regardant votre dossier, le fait que vous ayez déjà reçu le trametinib, c'est un critère de non-inclusion dans la phase d'extension. C'est un critère donc, d'exclusion, si on veut dire des choses simples. Mais j'aimerais quand même poser la question au promoteur avant de vous donner une réponse. [...] si la réponse est négative je contacte votre oncologue, pour qu'elle vous propose la chimiothérapie à laquelle elle a pensé avant d'adresser la demande, si la réponse est positive et qu'on peut vous inclure malgré ces deux critères que j'ai cités, là je vous revois pour parler avec plus de détails » (C4).*

### **III.3.8 – Notice d'information et consentement**

Aucun patient ne disposait de la notice d'information de l'essai clinique avant d'arriver à la consultation. Dans certains cas, les patients avaient reçu un premier appel téléphonique, de la part du médecin ou d'une planificatrice de recherche clinique, afin d'expliquer le motif de consultation et de donner quelques informations principales, pour préparer les patients à cette consultation. Les différentes informations relatives à l'essai clinique étaient délivrées en premier lieu oralement par le médecin au cours de la consultation, afin d'apporter une information qu'il pouvait lui-même hiérarchiser, et tenter de clarifier et adapter à la compréhension du patient, en répondant directement aux interrogations suscitées. Une fois la phase d'information réalisée, les patients éligibles aux essais ont tous été invités à donner leur consentement par écrit, et ont tous accepté de participer à l'essai proposé (sauf pour la consultation 8, où la patiente devait encore réaliser une biopsie, et être revue en retour de biopsie pour la signature du consentement). Dans la majorité des cas, il s'agissait d'un

consentement global à apposer en fin de formulaire, en renseignant nom, prénom, date, et signature. Le même schéma s'est reproduit dans l'ensemble des consultations, avec des patients signant sur les bases de l'information orale, sans lire le complément d'information écrit, avec une invitation faite par l'oncologue à lire le document à domicile et à revenir vers lui en cas de question, avec l'absence d'engagement et la possibilité d'une rétractation à tout moment.

Au premier abord, cela peut questionner la légitimité d'un tel consentement, avec une signature posée sur un texte non lu, dans un contexte de soins médicaux impactant la vie du patient. Mais ce choix est assumé par les médecins, qui le justifient par le contexte et par une moindre satisfaction envers des stratégies alternatives. Cette façon de gérer la signature du consentement est explicitée spontanément par un médecin, lorsqu'il lui a été demandé s'il souhaitait aborder un sujet non discuté.

*« Une difficulté, c'est qu'en théorie on est censé donner le consentement au patient en amont pour qu'il en prenne conscience, et après ils reviennent et ils signent, c'est comme ça que c'est écrit normalement, en pratique c'est complètement infaisable et personne ne le fait comme ça. C'est à dire qu'on explique oralement l'essai clinique, on peut expliquer avec un schéma, on peut faire des notes, mais généralement le patient signe le consentement dans la foulée de la consultation d'inclusion, et par contre ce qui est important c'est de bien préciser qu'il est libre de changer d'avis à tout moment, ça je le fais à chaque fois aussi, et que c'est pas parce qu'il signe qu'il s'engage avec un espèce de contrat, c'est juste que ça lui réserve une place dans l'essai clinique, mais qu'il est libre de changer à tout moment, et moi je les encourage à lire à tête reposée le consentement dans le détail [...] Mais donner le consentement à l'avance ce serait délétère. Et dédoubler cette consultation d'inclusion, en disant "je vous explique, je donne le consentement, et puis vous réfléchissez, puis on se revoit après", ça veut dire qu'on reperd minimum une semaine vu les créneaux de rendez-vous qu'on peut avoir, on a déjà des délais allongés, eux la roue tourne donc ils ont besoin d'avoir une option thérapeutique rapidement, donc c'est éthiquement pas satisfaisant » (E6).*

Les consentements comprennent de plus en plus d'informations et gagnent en complexité. On pourrait y voir un objectif double. Pour les personnes soumises à la recherche, il s'agirait de garantir leur information, leur participation volontaire dans le cadre d'un consentement libre et éclairé, et leur protection de façon globale. Pour les investigateurs et promoteurs, il s'agirait également d'explicitier l'ensemble des procédures et de définir les responsabilités en cas d'incident grave au cours de l'étude. Mais si un consentement est trop complexe, comprenant de nombreux termes techniques sur plusieurs dizaines de pages, et probablement régulièrement non lu ou non compris, on peut se

demander s'il protège réellement les patients. Un exemple de complexification d'un consentement écrit est celui de la consultation 7, où le patient est invité à répondre par « oui » ou « non » à 10 propositions, pouvant atteindre un certain niveau de complexité.

*« J'accepte que mes données personnelles soit transférées aux fins de l'étude au promoteur, aux sous-traitants et consultants tiers d'autorités sanitaires réglementaires qui se trouvent en dehors de l'Espace économique européen et dans des pays qui, selon la Commission européenne, par une décision d'adéquation, ne garantissent pas la même protection juridique de mes données personnelles qu'en France, y compris les États-Unis. Je reconnais que dans ces pays, il se peut qu'il n'y ait pas d'autorité de contrôle de la protection des données et que les principes de traitement des données ou les droits des personnes concernées ne soient pas prévus dans ce pays de sorte que je ne serai peut-être pas en mesure de faire respecter mes droits de la même manière » (C7).*

A la question de savoir ce qu'avait de particulier une consultation d'inclusion dans un essai clinique, un autre médecin répond que *« dans la consultation pour proposer un essai clinique il y a signature d'un contrat, qui n'est pas une considération habituelle, qu'on ne fait pas dans une consultation classique où on propose des traitements standard. Et ça, c'est vrai, ça peut mettre un peu mal à l'aise dans le sens où les consentements sont de plus en plus longs, complexes » (E8).*

### **III.4 – Informations délivrées dans le cadre de la prise en charge oncologique globale**

Les consultations observées étaient des consultations d'oncologie, chez des patients présentant une maladie incontrôlée et en attente d'un projet thérapeutique. Dans ce cadre là, on pourrait s'attendre à ce que certains sujets soient abordés par les médecins ou les patients, comme les alternatives thérapeutiques autres que l'inclusion dans l'essai clinique proposé (puisque l'essai est théoriquement une option parmi d'autres, à savoir d'éventuels traitements disponibles hors protocole, ou encore une prise en charge symptomatique palliative exclusive), ou plus généraux comme le pronostic oncologique global chez des patients présentant une maladie souvent en échappement aux traitements standards.

Nous allons voir si ces sujets ont été abordés au cours des consultations, et ce qu'en pensaient les médecins lors des entretiens.

### III.4.1 – Alternatives thérapeutiques

Parmi les sept consultations qui concernaient directement une inclusion dans un essai thérapeutique (hors pré-screening), les alternatives thérapeutiques ont été discutées dans cinq consultations, ce n'était donc pas systématique.

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux consultations au cours desquelles aucune alternative n'était discutée.

Dans la consultation 7, le patient était déjà suivi par l'équipe de recherche clinique dans le cadre d'un essai de phase I en cours, il avait déjà été informé de la progression de sa maladie avec ce traitement, et il était vu pour confirmer la sortie d'essai et pour l'inclusion dans un autre essai de phase I disponible au sein du service. On ne peut pas savoir s'il a été d'emblée adressé sur un autre essai par le médecin chercheur devant l'opportunité présentée, ou si une discussion oncologique globale et des alternatives ont été discutées préalablement lors des consultations précédentes (tout en sachant que de telles discussions ont pu avoir lieu avant son inclusion dans l'essai précédent, puisqu'il a été adressé à ce service pour inclusion dans un essai de phase précoce).

Dans la consultation 9, aucune alternative n'était discutée, mais le patient vivait à 250km et était adressé par son médecin oncologue référent en provenance d'un autre centre, on peut donc supposer que cette décision ait été prise après une discussion de la stratégie oncologique et des différentes options avec son oncologue référent.

Au cours des autres consultations, des alternatives thérapeutiques ont été discutées.

Dans la consultation 1, le médecin énumère plusieurs possibilités théoriques : « *il y a 3 options, même 4 options* », tout en expliquant pourquoi l'inclusion dans cet essai est la seule option réellement réalisable.

Dans les consultations 4 et 6, les patients avaient déjà décidé avec leur oncologue référent d'une stratégie thérapeutique, avec une inclusion prioritaire dans l'essai et un autre traitement anti-tumoral envisagé en absence d'éligibilité (qui pourrait être fait également en cas d'échec du traitement

expérimental, d'où cette idée de privilégier l'essai pour ajouter une option à la prise en charge globale). Cette alternative peut être abordée par le médecin : « *j'ai vu aussi qu'elle pensait à une chimiothérapie au cas où il n'y ait pas d'essai* » (C4). Elle peut être également abordée par le patient : « *Et l'autre option, qui effectivement est pas exclusive, enfin si elle est exclusive dans le sens où elle serait séquentielle, le tipifarnib, effectivement on peut dire on fait d'abord cet essai, et puis si cet essai ne fonctionne pas, on a l'option tipifarnib* » (C6), le médecin répondant : « *Après ça, c'est à discuter avec elle, il n'y a pas de bon ou de mauvais choix. En tous cas ce qui est sûr, c'est que le fait de faire ce traitement là ne sera pas une contre-indication à un inhibiteur de HRAS après* », le choix de l'alternative pouvant à l'inverse fermer la possibilité de participer à cet essai clinique. Le patient a donc choisi la séquence qui lui offre le plus grand nombre de traitements disponibles : « *il y a éventuellement autre chose à essayer avant, on a toujours cette option après* » (C6).

Les deux autres consultations sont particulières, puisqu'elles concernent des essais évaluant la sécurité (et des signaux d'efficacité) d'une combinaison de traitements, où les patients reçoivent le traitement standard et l'ajout d'un traitement expérimental : « *Donc en plus de la chimiothérapie classique, vous aurez l'immunothérapie* » (C10). De façon intéressante, cette discussion n'a eu lieu qu'après intervention de la patiente dans l'autre consultation : « *Bah c'est pas que j'ai besoin d'y réfléchir, c'est qu'en fait on m'a pas proposé autre chose [rires] donc dans l'immédiat, en fait moi c'est la seule chose qu'on m'a...* », le médecin expliquera par la suite qu'une monothérapie avec le traitement standard est parfaitement réalisable, mais « *on se dit qu'on a un peu envie d'essayer quelque chose de plus [...] donc la manière dont on réfléchit, c'est de se dire : oui ces chimiothérapies on peut vous les donner, est-ce qu'on ne peut pas essayer de faire un peu mieux et de rajouter quelque chose ? En sachant que personne ne sait si ça va marcher ou pas, et que la chimiothérapie toute seule peut également marcher, on ne sait pas* » (C8).

#### Commentaires issus des entretiens avec les médecins :

De façon globale, en dehors de cette dernière patiente, les alternatives en termes de traitement avaient souvent été discutées en amont, et l'option du protocole expérimental n'était pas exposée de façon neutre. Pour les patients qui venaient à ces consultations, le choix de cette option avait été réalisé avec l'oncologue de façon justifiée et hiérarchisée comparativement aux autres traitements disponibles, et de leur disponibilité future, afin d'offrir un maximum de possibilités thérapeutiques sur la durée. En revanche, l'option d'un arrêt des traitements anti-tumoraux et d'une prise en charge palliative symptomatique exclusive n'a jamais été abordée par les médecins recevant les patients pour une inclusion protocolaire, ces médecins jugeant que cette discussion devait être tenue par le médecin

réfèrent, et qu'une fois la décision prise avec le patient de tenter un essai clinique, leur mission auprès du patient était celle-ci.

*« Alors je pense que l'information sur les alternatives thérapeutiques, honnêtement en général, elle a été assez bien faite par les oncologues médicaux, donc en général quand les patients viennent nous voir, ils sont assez clairs sur les objectifs de la consultation et du protocole qui va leur être présenté. Ça c'est aussi l'intérêt parfois des téléconsultations en amont, c'est que ça permet de régler souvent ces problématiques. [...] D'ailleurs souvent les patients nous disent, alors je pense que c'est ça aussi qui fait qu'ils viennent aussi en phase une : "mais les traitements, les approches standard, n'ont pas fonctionné chez moi, donc de toute façon je sais très bien que ça peut ne pas marcher, mais j'ai envie d'essayer une autre modalité thérapeutique, si ça marche tant mieux, si ça marche tant pis, mais j'essaie autre chose, en fait". Ça, ça revient assez souvent » (E5).*

*« Et très souvent, pas à chaque fois mais très souvent, ils sont conscients la plupart du temps qu'ils sont dans une situation où leur oncologue leur a dit qu'il n'avait pas grand chose à leur proposer comme alternative thérapeutique, donc ils savent que l'opportunité d'un essai clinique est intéressante pour eux, et ils sont d'ailleurs souvent pleins d'espoir pour pouvoir être inclus. [...] Donc on a rarement de gros décalage. Donc en fait, j'ai quasiment pas eu de question, là au cours des dernières années, sur finalement quelles seraient mes alternatives thérapeutiques, ils sont généralement assez clairs sur leurs alternatives thérapeutiques » (E6).*

#### **III.4.2 – Discussion concernant le pronostic**

Une discussion fréquente en oncologie entre médecins et patients concerne le pronostic global de la maladie, à l'initiative des médecins, ou des patients qui veulent être informés de leurs chances de guérison ou de leur espérance de vie en cas de maladie incurable. Dans ces consultations d'inclusion dans un essai clinique de phase précoce, malgré des patients présentant parfois une maladie avancée et un pronostic défavorable, la question du pronostic n'a jamais été abordée, ni par les médecins, ni par les patients, bien que certains propos laissent entendre la conscience d'une maladie grave : *« Si je dois mourir, au moins que ça serve à quelque chose » (C6).*

### Commentaires issus des entretiens avec les médecins :

Au cours des différents entretiens, les médecins ont trouvé que la consultation d'inclusion dans un essai de phase précoce n'était pas un moment opportun pour discuter du pronostic du cancer avec le patient.

Parmi les arguments évoqués, ce travail relève spécifiquement de l'oncologue référent, et a dû être fait en amont. Il était difficile pour eux de discuter du pronostic avec ces patients qu'ils rencontraient souvent pour la première fois, disposant de moins de recul que l'oncologue référent pour intervenir sur cette thématique (tant sur le plan de la maladie, que sur le plan de l'état clinique du patient, et sur le plan relationnel et psychologique).

*« Je suis pas sûre que dans la première consultation on doive parler du pronostic, en tous cas c'est difficile d'évoquer le sujet, surtout chez les patients qui ont une maladie qui évolue depuis très longtemps, et qui cliniquement sont nickels, ils sont paucisymptomatiques » (E3).*

*« La question du ressenti, le pronostic, et cetera, on l'aborde pas. Et ce d'autant plus que finalement, on est un intervenant parmi des centaines entre guillemets, dans sa prise en charge. Il peut voir un médecin qui fait le screening, moi qui fait le pré-screening, et cetera. On n'est pas l'oncologue référent, on n'a pas non plus tout le background, donc voilà je pense que ce n'est pas ma place » (E1).*

Cependant, il arrive que ce sujet soit évoqué, notamment à la demande de certains patients cherchant une deuxième lecture de leur maladie, où lorsque le patient n'est pas inclus dans l'étude (en particulier quand l'état général est dégradé).

*« Non, je pense que c'est compliqué alors qu'on se dit qu'on va débiter un traitement, de commencer à dire "Alors oui, si ça marche pas il va se passer ça et ça". Je trouve que c'est pas le moment d'en parler. Donc en fait, quand on pense que le patient est fit, bon. Et c'est plus quand on pense que c'est une mauvaise idée de participer à ce protocole, que là en général ils disent "alors, qu'est-ce qu'il va se passer et cetera et cetera", et donc le pronostic et la suite est évoquée, mais sinon je trouve que c'est pas le lieu en fait [...]. Donc c'est pas évoqué, et quand c'est évoqué c'est si le patient n'est pas éligible » (E2).*

*« Mais parfois, et ça c'est la vie de tous les jours, notre pratique quotidienne, parfois on est confronté à une situation plus compliquée avec des patients qui nous posent des questions par rapport à la maladie, par rapport au pronostic, la question qui revient souvent : “est-ce que je vais guérir”, “est-ce que je suis opérable”. Après voilà, on garde notre calme, ce n'est pas l'objectif, ce n'est pas notre travail de leur expliquer ça. On est censé les recevoir après ce travail. Mais c'est humain, les patients cherchent toujours de l'espoir, et parfois ils me posent ces questions exprès parce qu'ils cherchent peut-être une autre réponse qu'ils souhaitent entendre de notre part, différente de celle qu'ils ont eu par le biais de leur oncologue référent. Mais bon parfois, ils nous posent la question assez directement, il faut leur répondre clairement » (E7).*

### **III.5 – Contenu implicite : analyse des discours des médecins**

Une analyse du contenu implicite a été réalisée, le champ lexical utilisé et les attitudes employées par les médecins pouvant influencer les messages véhiculés aux patients, et pouvant être révélateurs de l'intentionnalité des médecins. Cette analyse a été réalisée uniquement dans les sept consultations réellement dédiées à une inclusion directe dans un protocole thérapeutique, en excluant les consultations de pré-screening qui étaient finalement beaucoup plus pauvres en information (le traitement expérimental étant peu évoqué car conditionné par plusieurs facteurs comme des analyses complémentaires sur des biomarqueurs ou par l'évolution du cancer par exemple, avec une incertitude sur le rapport entre pré-screening et impact thérapeutique futur).

Les thèmes attendus ou prévisibles étaient classés en thèmes positifs, orientés vers l'optimisme en rapport avec les notions d'efficacité (ou de bénéfice) et de chance (ou d'opportunité) ; et en thèmes plutôt négatifs en rapport avec les notions de contrainte ou d'incertitude, afin d'explorer une éventuelle tendance incitative des médecins dans leur présentation des essais cliniques aux patients. Un thème supplémentaire important a émergé dans l'analyse du discours des médecins, en rapport avec la notion de liberté et de choix.

L'ensemble de ces termes, classés par thèmes et par consultations, est rapporté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Analyse du discours des médecins, thèmes spécifiques et contenu implicite

Tableau 2 (A) : Thèmes d'orientation positive

|     | Efficacité et résultats   | Chance  | Espoir  | Ré-assurance   |
|-----|---|---|---|--|
| C1  | « On sait quand même déjà qu'il y a des patients qui présentent des <b>réponses</b> »<br>« qu'on sait, potentiellement, <b>efficace</b> »   |   |   | « suffisamment en forme, pour vous <b>protéger</b> »<br>« c'est aussi pour vous <b>protéger</b> et pour <b>protéger</b> le développement du médicament »<br>« remplir tous ces critères pour vous <b>protéger, protéger</b> tout le monde dans le cadre du protocole »   |
| C4  |   |   |   |  |
| C6  | « c'est <b>intéressant</b> de faire cette immunothérapie »<br>« ce qui est <b>intéressant</b> c'est le fait que vous ayez eu »<br>« combinaisons synergiques <b>intéressantes</b> c'est justement »<br>« c'est des essais cliniques qui nous <b>intéressent</b> , c'est-à-dire qu'ils ont tous un <b>intérêt</b> thérapeutique potentiel. »<br>« on essaie d'avoir des essais cliniques <b>d'intérêt</b> »<br>« ah oui c'est <b>intéressant</b> . Sinon on proposerai pas » | « nous on a une <b>opportunité</b> de place à un moment donné »<br>« c'est ça qui drive en fait l' <b>opportunité</b> des choix »<br>« nous on a des <b>opportunités</b> de traitement ou pas à une date T en fait, voilà »   | « vous contribuez, avec un <b>espoir</b> de <b>bénéfice</b> individuel »<br>« de <b>guérir</b> des patients avec des mélanomes métastatiques ou des cancers du rein, c'est que 10% des patients, mais 10% étaient <b>guéris</b> »<br>« essayer de vous traiter et que cette maladie puisse être soignée voire <b>guérie</b> un jour » | « Donc : traitement <b>très simple</b> , injection sous-cutanée. »<br>« concentrer l' <b>expertise</b> »<br>« Donc ne soyez <b>pas inquiets</b> par le nombre de médecins »<br>« il n'y a <b>pas de perte de chance</b> de ce point de vue là »<br>« la notion de <b>perte de chance</b> , elle est à <b>relativiser</b> avec ce contexte-là » |
| C7  | « on a vu des <b>réponses</b> »<br>« si cette lésion devient en <b>réponse</b> »  |   |   | « il y a des lésions qui sont <b>facilement</b> injectables. Celle-là elle est <b>facile</b> à injecter. »<br>« Donc ça c'est <b>facile</b> à injecter aussi »   |
| C8  | « <b>intensifier</b> les choses » x 2   | « il y a cet essai-là, c'est un peu quelque chose d' <b>opportuniste</b> »  |   | « ça va être, je dirais plutôt <b>simple</b> . Si vous souhaitez y participer »  |
| C9  | « c'est un traitement qui a <b>prouvé son efficacité</b> pour détruire les cellules cancéreuses »   |   | « <b>J'espère</b> bien, oui. Et si possible diminuer la taille »  | « une visite de <b>sécurité</b> , on va vérifier tout un tas de critères »<br>« c'est une façon bien sûr <b>encadrée</b> de faire les choses, et plus en <b>sécurité</b> . »   |
| C10 | « avec des <b>résultats</b> , pour l'instant, <b>encourageants</b> »<br>« l'impression que ça <b>marche plutôt bien</b> »   | « ça vous donne la <b>chance</b> d'avoir l'immunothérapie »<br>« c'est la <b>chance</b> d'avoir une molécule que vous n'auriez pas »<br>« j'essaie de mettre le plus de <b>chances</b> de votre côté »<br>« c'est pour ça qu'on vous <b>pousse</b> dans l'essai »<br>« On fait au <b>mieux</b> . On va <b>pousser, pousser, pousser</b> . » |   | « ils [les promoteurs] ont été vraiment <b>conciliables</b> et la discussion est très <b>simple</b> avec eux »<br>« Ne soyez <b>pas effrayée</b> , ils sont obligés de tout écrire »   |

Tableau 2 (B) : Thèmes d'orientation positive

|     | Contraintes  | Incertitude  | Liberté  |
|-----|--|--|--|
| C1  | <p>« assez <b>compliqué</b> à gérer, parce qu'il induit des <b>effets secondaires assez importants</b>, il est très <b>contraignant</b> »</p> <p>« traitement qui est quand même <b>très contraignant</b>, et qui nécessite pas mal d'être hospitalisé »</p> <p>« des effets immédiats un peu <b>compliqués</b> à gérer »</p> <p>« Celle qui est la <b>plus dure</b> à passer, c'est celle-ci. »</p> <p>« finalement c'est celle-ci qui est un peu <b>plus difficile</b> »</p> <p>« Celui-là ça se passe un peu <b>difficilement</b> »</p> <p>« Et ça peut être parfois <b>pas très bien toléré</b> et nous obliger à transférer en <b>réanimation</b> »</p> <p>« le premier mois vous êtes <b>très très très très</b> souvent à l'hôpital »</p> <p>« ça vous fait venir <b>très très très</b> régulièrement sur l'hôpital »</p> <p>« vous allez faire <b>beaucoup</b> d'examens »</p> | <p>« pour <b>essayer</b> de traiter votre cancer »</p>   | <p>« Il y a 3 <b>options</b>, même 4 <b>options</b> »</p> <p>« L'autre <b>option</b> c'était »</p> <p>« voir si c'est possible de vous le <b>proposer</b> »</p> <p>« potentiellement pour <b>proposer</b> des essais »</p> <p>« Avant de vous <b>proposer</b> ce protocole »</p> <p>« l'idée du protocole que je voudrais vous <b>proposer</b> »</p> <p>« et je ne peux vous le <b>proposer</b> que si »</p> <p>« l'objectif c'est de <b>proposer</b> un essai thérapeutique »</p> <p>« on vous <b>propose</b> un traitement »</p> <p>« Là, le traitement qu'on peut vous <b>proposer</b>, c'est pareil »</p> <p>« ça vous laisse aussi un petit peu <b>réfléchir</b>, et on en <b>rediscute</b> »</p>   |
| C4  | <p>« détails de traitement, d'effets secondaires potentiels, des <b>contraintes</b>, des hospitalisations »</p>  |  | <p>« la question aux collègues pour savoir s'ils ont d'autres idées, d'autres <b>possibilités</b> »</p> <p>« on a orienté votre dossier vers cette <b>option</b> »</p>   |
| C6  | <p>« vous expliquer les <b>contraintes</b> »</p> <p>« il y a une <b>contrainte</b> dont je n'ai pas parlé »</p> <p>« La <b>contrainte</b>, c'est la biopsie »</p>  | <p>« c'est pas aberrant <b>d'essayer</b> quelque chose d'autre »</p> <p>« <b>d'essayer</b> de vous traiter »</p> <p>« il n'y a <b>jamais de certitude</b> »</p> <p>« pour l'instant <b>jamais testées</b> »</p> <p>« on a <b>jamais la réponse</b> à l'avance »</p> <p>« on a <b>pas de garantie</b> ni de <b>certitude</b> d'efficacité »</p>   | <p>« vous gardez votre <b>liberté</b> »</p> <p>« <b>pas contraint</b> de le faire, vous êtes <b>libre</b> de changer d'avis à tout moment »</p> <p>« c'est à dire que vous êtes <b>libre</b> à tout moment »</p> <p>« vous êtes <b>libre</b> de changer d'avis à tout moment d'accord ? »</p> <p>« c'est-à-dire que vous êtes <b>libre</b> à tout moment »</p> <p>« vous êtes <b>libre</b> d'en parler »</p> <p>« vous êtes <b>libre</b> de dire oui/non »</p> <p>« c'est un acte <b>volontaire</b> »</p> <p>« vous acceptez de participer, c'est une démarche <b>volontaire</b>, mais vous n'êtes <b>pas contraint</b>. »</p> <p>« quelles sont les <b>options</b> thérapeutiques qu'on peut vous <b>proposer</b> aujourd'hui ? »</p> <p>« on vous <b>propose</b> si vous voulez de participer à l'étude »</p> <p>« vous pouvez vous derrière après <b>réfléchir</b>, si vous voulez revenir en arrière »</p> <p>« Non, on <b>discutera</b> avec vous »</p> <p>« Après ça, c'est à <b>discuter</b> avec elle, il n'y a pas de bon ou de mauvais choix »</p> |
| C7  | <p>« ça ça fait partie des <b>contraintes</b> »</p> <p>« Alors la <b>contrainte</b> ça va être la programmation de la biopsie »</p> <p>« le premier mois qui est <b>contraignant</b> »</p>   | <p>« on <b>ne sait pas</b> aujourd'hui quels sont les patients qui peuvent bénéficier du traitement »</p> <p>« <b>pas de certitude</b> à 100% qu'on peut vous traiter dans l'étude »</p> <p>« il n'y a <b>jamais de certitude</b>. »</p>   | <p>« ne vous <b>engage à rien</b>, vous êtes <b>libre</b> de changer d'avis à tout moment »</p> <p>« je suis <b>libre de retirer mon consentement</b> »</p> <p>« Je comprends que ma participation est <b>volontaire</b> »</p> <p>« l'occasion aujourd'hui de <b>discuter</b> de l'étude »</p>   |
| C8  | <p>« trop <b>contraignant</b>, à ce moment on annulera tout »</p> <p>« le début qui est un petit peu plus <b>lourd</b> »</p> <p>« c'est le premier cycle qui est vraiment le plus <b>lourd</b>. »</p>  | <p>« En sachant que <b>personne ne sait</b> si ça va marcher ou pas »</p> <p>« également marcher, on <b>ne sait pas</b>. »</p> <p>« envie d'<b>essayer</b> quelque chose de plus. »</p> <p>« est-ce qu'on ne peut pas <b>essayer</b> de faire un peu mieux »</p> <p>« quelque chose qu'on peut <b>proposer</b> de supplémentaire pour <b>essayer</b> de contrôler les choses »</p> <p>« un bilan pour <b>essayer</b> de voir si ça marche ou pas »</p> | <p>« l'autre <b>possibilité</b>, c'est quelque chose hors protocole »</p> <p>« oui il y a des <b>possibilités</b>, il y a des autres <b>possibilités</b> qui seraient »</p> <p>« c'est ce qu'on vous <b>propose</b>. Donc ce n'est, certes <b>pas du tout obligatoire</b>, et il y a d'autres <b>possibilités</b> qui sont »</p> <p>« il y a des <b>alternatives</b> en fait. »</p> <p>« quelque chose qu'on peut <b>proposer</b> de supplémentaire »</p> <p>« Ce que je peux vous <b>proposer</b>, c'est si vous êtes plutôt partante pour le protocole »</p> <p>« ou vous avez encore besoin de <b>réfléchir</b> un peu. »</p>   |
| C9  | <p>« c'est relativement <b>lourd</b>, c'est pour ça que je vous demande »</p>  | <p>« on a <b>pas beaucoup de données</b> puisque c'est un essai précoce »</p>  | <p>« Parce qu'on <b>propose</b> l'essai à différents types de cancers. »</p> <p>« pouvoir lui <b>proposer</b> quelque chose de nouveau »</p> <p>« Si jamais vous voulez <b>retirer votre consentement</b>, à tout moment de l'étude c'est possible »</p> <p>« si vous voulez <b>retirer votre consentement</b> vous pouvez toujours »</p>  |
| C10 | <p>« Ça, c'est les <b>contraintes</b> de l'étude. »</p> <p>« c'est la seule <b>contrainte</b> de temps, c'est ça »</p>   |  | <p>« Dans cet essai, c'est pour ça qu'on vous le <b>propose</b>, probablement le plus tôt dans la maladie c'est le mieux »</p>   |

### III.5.1 – Thèmes d’orientation positive

#### III.5.1.1 – La notion d’efficacité

La notion d’efficacité était présente dans six des sept consultations, sachant qu’elle était absente uniquement dans la consultation n°4 où le médecin a rapidement identifié un probable critère d’exclusion empêchant une participation à l’essai (il était alors logique de ne pas parler d’efficacité pour ne pas induire de déception par la suite). D’ailleurs, dans cette consultation n°4, aucun thème optimiste n’était identifié.

Ainsi, le médecin peut parler d’un traitement « *qu’on sait, potentiellement, **efficace*** », avec « *des patients qui présentent des **réponses*** » (C1). Ces réponses thérapeutiques sont évoquées à plusieurs reprises : « *on a vu des **réponses*** » (C7), « *avec des **résultats**, pour l’instant, **encourageants*** » et « *l’impression que ça **marche plutôt bien*** » (C10). Un traitement évalué uniquement en phase pré-clinique est décrit comme ayant « ***prouvé son efficacité** pour détruire les cellules cancéreuses* » (C9).

Dans deux consultations, le rapport à la notion d’efficacité n’est pas direct, mais implicite : utilisation du terme « ***intéressant*** » et de ses dérivés à sept reprises (C6), notion du recours à un essai thérapeutique pour « ***intensifier les choses*** » à deux reprises (C8).

#### III.5.1.2 – Le thème de la chance

Le thème de la chance ou de l’opportunité était présent dans trois des sept consultations.

A deux reprises, il s’agissait plutôt d’éclairer le patient sur la notion de disponibilité limitée dans le temps de l’essai thérapeutique : « *on a une **opportunité** de place à un moment donné* », « *c’est ça qui drive en fait l’**opportunité** des choix* », « *nous on a des **opportunités** de traitement ou pas à une date T en fait, voilà* » (C6) ; « *il y a cet essai-là, c’est un peu quelque chose **d’opportuniste*** » (C8).

A une occasion, il s’agissait d’une allusion directe à la chance dans un processus incitatif : « *ça vous donne la **chance** d’avoir l’immunothérapie* », « *c’est la **chance** d’avoir une molécule que vous n’auriez*

*pas* », « *j'essaie de mettre le plus de **chances** de votre côté* », « *c'est pour ça qu'on vous **pousse** dans l'essai* », « *On fait au mieux. On va **pousser, pousser, pousser*** » (C10).

### III.5.1.3 – Le thème de l'espoir

L'espoir de façon spécifique est apparu principalement dans une consultation, le médecin signifiant au patient que celui-ci participait à la recherche « *avec un **espoir de bénéfice individuel*** » (C6). L'espoir collectif de guérison était également évoqué, des traitements antérieurs de la classe des immunothérapies ayant permis au prix d'une grande toxicité « *de **guérir des patients avec des mélanomes métastatiques*** », « *10% étaient **guéris*** », avec l'espoir « *que cette maladie puisse être soignée voire **guérie un jour*** » (C6).

Dans une autre consultation, c'est à l'espoir énoncé par le patient et sa fille de ralentir la progression du cancer que le médecin a répondu : « ***J'espère bien, oui. Et si possible faire diminuer la taille...*** » (C9).

On peut noter que le thème du désespoir n'est pas ressorti dans le discours des médecins ni des patients. La mort a été évoquée à une seule occasion, par un patient : « *Si je dois mourir, au moins que ça serve à quelque chose* » (C6).

### III.5.1.4 – Une volonté de rassurer

Bien que le thème de la peur n'ait pas été observé dans le discours des patients, la tentative de réassurance de la part des médecins a été assez présente, en particulier dans cinq consultations.

Ainsi, un médecin utilise cinq fois le verbe « **protéger** », dans une volonté double énoncée au patient « *pour [le] **protéger** et pour **protéger** le développement du médicament* » (C1).

La simplicité est également évoquée à plusieurs reprises : « *traitement très **simple*** » (C6), « *des lésions qui sont **facilement injectable*** » à trois reprises (C7), une organisation qui va être « *plutôt **simple*** » si la patiente souhaite participer à l'essai (C8), une discussion « *très **simple*** » avec des promoteurs « ***conciliants*** » (C10).

On peut également signaler la présence d'autres termes rassurants : « **expertise** » (C6), « **sécurité** » (C9), « **encadrée** » (C9).

Un médecin rassure le patient sur la notion de perte de chance à sa demande : « *il n'y a **pas de perte de chance** de ce point de vue là* », « *la notion de **perte de chance**, elle est à **relativiser** avec ce contexte-là* » (C6).

Enfin, on peut retrouver des formules cherchant à rassurer le patient au temps de l'impératif : « *ne soyez **pas inquiet*** » (C6), « *ne soyez **pas effrayée*** » (C10).

### III.5.2 – Thèmes d'orientation négative

#### III.5.2.1 – Le thème des contraintes

Les contraintes relatives à la participation à un essai clinique ont été abordées dans toutes les consultations observées, parfois avec insistance, parfois de manière très mesurée.

On peut noter que c'est dans la consultation n°1 qu'elles ont été le plus présentes, une consultation où le médecin était incertain quant à sa volonté et/ou sa possibilité d'inclure le patient dans l'essai, celui-ci présentant des symptômes importants pouvant faire basculer la balance bénéfices-risques de l'essai thérapeutique du côté défavorable. Et plus l'incertitude du médecin est grande, plus il pourrait y avoir une tendance à éclairer les risques (avec la volonté de ne pas induire la participation, pouvant provoquer une certaine induction vers la non-participation). Ainsi, le médecin parle d'un « *traitement qui est quand même très **contraignant**, et qui nécessite pas mal d'être hospitalisé* », il est « *assez **compliqué** à gérer, parce qu'il induit des **effets secondaires assez importantes**, il est **très contraignant*** », avec « *des effets immédiats un peu **compliqués** à gérer* ». Des étapes difficiles sont évoquées : « *Celle qui est la plus **dure** à passer, c'est celle-ci* », «  *finalement c'est celle-ci qui est un peu plus **difficile*** », « *Celui-là ça se passe un peu **difficilement*** », « *Et ça peut être parfois pas très bien toléré et nous obliger à transférer en **réanimation*** ». Les contraintes logistiques sont évoquées : « *le premier mois vous êtes **très très très très** souvent à l'hôpital* », « *ça vous fait venir **très très très** régulièrement sur l'hôpital* », « *vous allez faire **beaucoup** d'examens* ». Le médecin a préféré laisser le patient réfléchir en salle d'attente et se laisser un moment de réflexion également, afin de décider avec l'ensemble du

bilan biologique. Ce bilan révélant deux critères d'exclusion a confirmé l'impossibilité de proposer l'essai thérapeutique au patient.

On retrouve le terme de « **contrainte(s)** » ou « **contraignant** » une fois pour C4, trois fois pour C6, trois fois pour C7, une fois pour C8, deux fois pour C9. On retrouve également le mot « **lourd** » dans deux consultations : « *le début qui est un petit peu plus **lourd*** », « *c'est le premier cycle qui est vraiment le plus **lourd*** » (C8) ; « *c'est relativement **lourd**, c'est pour ça que je vous demande* » (C9).

### III.5.2.1 – La notion d'incertitude

Une autre notion, globalement présente en médecine mais de façon variable entre différentes situations ou disciplines, et assez présente en oncologie, est la notion d'incertitude. Celle-ci était présente dans cinq des sept consultations.

L'absence d'évocation de l'incertitude dans deux consultations peut d'ailleurs poser question étant donné le caractère expérimental de la procédure proposée au patient. Dans la consultation n°4, ceci peut s'expliquer par le fait que le médecin a identifié en cours de consultation un critère d'exclusion à l'étude, et n'a donc pas réellement proposé le traitement expérimental. De plus, cette notion d'incertitude était maîtrisée par le patient : « *d'ailleurs mon médecin m'a fait une drôle de réponse, elle m'a dit "de toute façon, c'est pas sûr que ça marche", ce qui est une drôle de réponse pour un médecin qui n'est jamais sûr que ça marche [rires]* » (C4). Dans la consultation n°10, l'incertitude n'est pas non plus évoquée, cela coïncide avec le mécanisme incitatif identifié lors de la proposition de cet essai de phase I/II, ajoutant immunothérapie à la chimiothérapie standard, essai vu comme une « *chance* » par le médecin, et qualifié comme tel auprès du patient.

Dans les cinq autres consultations, la notion d'incertitude peut transparaître de différentes façons. Tout d'abord, on remarque l'utilisation du verbe « **essayer** » dans trois consultations : « *pour **essayer** de traiter votre cancer* » (C1) ; « *c'est pas aberrant **d'essayer** quelque chose d'autre* », « ***d'essayer** de vous traiter* » (C6) ; « *envie **d'essayer** quelque chose de plus* », « *est-ce qu'on ne peut pas **essayer** de faire un peu mieux* », « *quelque chose qu'on peut proposer de supplémentaire pour **essayer** de contrôler les choses* », « *un bilan pour **essayer** de voir si ça marche ou pas* » (C8). Ensuite, on note la présence de plusieurs termes de négation : « ***jamais de certitude*** », « *pour l'instant **jamais testées*** », « *on a **jamais la réponse** à l'avance* », « *on a **pas de garantie ni de certitude d'efficacité*** » (C6) ; « *on **ne sait pas** aujourd'hui quels sont les patients qui peuvent bénéficier du traitement* », « ***pas de certitude** à*

100% qu'on peut vous traiter dans l'étude », « il n'y a **jamais de certitude** » (C7) ; « En sachant que **personne ne sait** si ça va marcher ou pas » et que la chimiothérapie seule peut « également marcher, on **ne sait pas** » (C8) ; « on a **pas beaucoup de données** puisque c'est un essai précoce » (C9).

### III.5.3 – Un thème central émergent : la liberté

La recherche de thèmes en rapport avec les côtés positifs et négatifs de la participation à la recherche clinique avait pour but de rechercher un éventuel caractère incitatif dans le discours des médecins. Alors que ces thèmes sont ressortis de manière globalement équilibrée (pouvant varier selon le médecin, la situation clinique, ou l'essai en question), le thème de la liberté a été présent dans de nombreuses consultations.

Le verbe « **proposer** », sous-entendant une possibilité de refus, est ainsi observé dans cinq consultations : le protocole est « **proposé** » huit fois pour C1, deux fois pour C6, deux fois pour C8, deux fois pour C9, une fois pour C10.

Des termes en rapport avec la notion de choix multiples sont également présents :

- « option » : « Il y a 3 **options**, même 4 **options** », « L'autre **option** c'était » (C1) ; « on a orienté votre dossier vers cette **option** » (C4) ; « quelles sont les **options** thérapeutiques qu'on peut vous proposer aujourd'hui ? » (C6)
- « possibilités » : « la question aux collègues pour savoir s'ils ont d'autres idées, d'autres **possibilités** » (C4) ; « l'autre **possibilité**, c'est quelque chose hors protocole », « oui il y a des **possibilités**, il y a des autres **possibilités** qui seraient » (C8).
- « alternative » : « il y a des **alternatives** en fait » (C8).

Les verbes « **réfléchir** » et « **discuter** » sous-tendent aussi une participation du patient dans ce choix : « ça vous laisse aussi un petit peu **réfléchir**, et on en **rediscute** » (C1) ; « vous pouvez vous derrière après **réfléchir**, si vous voulez revenir en arrière », « Non, on **discutera** avec vous », « Après ça, c'est à **discuter** avec elle, il n'y a pas de bon ou de mauvais choix » (C6) ; « l'occasion aujourd'hui de **discuter** de l'étude » (C7).

Ensuite, les médecins ont évoqué la possibilité de « **retirer [son] consentement** » à une reprise pour C7 et à deux reprises pour C9.

Enfin, il a été approché de façon directe la notion de liberté et de volontariat, sans contrainte, avec les phrases suivantes : « *vous gardez votre **liberté*** », « ***pas contraint** de le faire, vous êtes **libre** de changer d'avis à tout moment* », « *c'est à dire que vous êtes **libre** à tout moment* », « *vous êtes **libre** de changer d'avis à tout moment d'accord ?* », « *c'est-à-dire que vous êtes **libre** à tout moment* », « *vous êtes **libre** d'en parler* », « *vous **êtes** libre de dire oui/non* », « *c'est un acte **volontaire*** », « *vous acceptez de participer, c'est une démarche **volontaire**, mais vous n'êtes **pas contraint*** » (C6) ; ou encore en parlant d'une signature qui « *ne vous engage à rien, vous êtes **libre** de changer d'avis à tout moment* », en lisant directement le consentement au patient, « *je suis **libre** de retirer mon consentement* », « *Je comprends que ma participation est **volontaire*** » (C7). Une variabilité inter-personnelle était observée, puisque cette valeur de liberté était approchée de façon directe uniquement par ce médecin, commun aux consultations C6 et C7, pouvant faire penser que le respect de l'autonomie du patient était pour lui prioritaire dans sa hiérarchie des principes. Une partie du discours et des thèmes mobilisés s'adaptent également à la situation et à chaque patient. Ainsi, c'est dans la consultation n°6 que cette notion de liberté est la plus développée, avec une fois le terme « **liberté** », six fois le terme « **libre** », deux fois le terme « **volontaire** » et deux fois la mention « **pas contraint** ». Et c'est dans cette consultation que l'épouse du patient avait fait part d'une certaine inquiétude : « *il sert pas juste de **cobaye** ?* », inquiétude ayant probablement expliqué l'insistance du médecin sur cette notion de liberté et de volontariat par la suite.

#### III.5.4 – Remarques supplémentaires

On peut remarquer que le thème de la douleur a été très peu présent dans les différentes consultations, c'est-à-dire uniquement dans la consultation n°1, ce qui peut être surprenant dans le cadre de consultations d'oncologie pour des patients pouvant avoir des maladies à un stade avancé.

On peut également remarquer que la technicité était très présente au cours des différentes consultations. Malgré un effort de vulgarisation de la part des médecins dans un souci d'information des patients, un langage technique restait très présent, mêlant des termes propres à la médecine et à l'oncologie (notamment dans le cadre de rationnels physiopathologiques complexes), et des termes propres à la recherche et aux sciences biologiques. Il serait intéressant d'évaluer le ressenti et la compréhension des patients, dans le cadre de travaux dédiés à l'étude de la littératie en santé.

Enfin, il est intéressant de constater le recours à l'humour dans trois des sept consultations, et dans ces trois situations à l'initiative du patient.

## IV - Discussion

---

### IV.1 – Interprétation des résultats de l'étude

#### IV.1.1 – Informations délivrées aux patients par les médecins investigateurs

Dix consultations dédiées à l'inclusion dans les essais de phase précoce ont été observées, dont trois étaient dédiées à des analyses de pré-sélection (pré-screening), et sept étaient dédiées spécifiquement à l'inclusion dans un essai thérapeutique (tous de phase I sauf un de phase I/II), ces dernières consultations étant centrales pour ce travail de recherche.

L'objectif de cette étude était d'explorer l'information délivrée par les médecins aux patients à l'inclusion dans ces essais cliniques, et de voir si les discours et intentions des médecins étaient fixes dans ce cadre de la recherche clinique, ou évolutifs et influencés par les progrès scientifiques récents ou actuels (en particulier dans le domaine des immunothérapies et des thérapies ciblées).

Ces consultations étaient denses, avec une première rencontre médecin-patient dans la grande majorité des cas, et avec de nombreuses informations à délivrer régies par le cadre médical, législatif, et organisationnel propre à la recherche clinique. Le discours médical occupait donc la majorité du temps, au sein de consultations longues, apparentées à des consultations d'annonce. Les informations délivrées aux patients incluaient majoritairement des éléments relatifs au contexte et au rationnel motivant la proposition de l'essai clinique en question (y compris le rationnel physiopathologique propre au traitement expérimental), des informations logistiques relatives aux contraintes organisationnelles propres à l'étude, une approche des principaux effets secondaires possibles.

Il pouvait exister une ambiguïté et une pluralité des objectifs, certains ne mentionnant que l'objectif individuel de soins pour le patient, d'autres expliquant également l'objectif principal de l'essai clinique dédié à l'évaluation de la sécurité du médicament expérimental. La notion de bénéfice individuel à tirer de ces essais était largement abordée, avec parfois un accent particulier porté sur l'incertitude (mais avec une réassurance quant à l'absence de perte de chance devant des séquences thérapeutiques courtes et une réévaluation précoce), et parfois une réponse plus incitative et

optimiste avec une intention thérapeutique franche. Une manière d’aborder ces bénéfices était de rapporter les résultats des premiers patients déjà traités dans le même cadre.

Une discussion concernant les alternatives thérapeutiques était possible, mais non systématique, la consultation d’inclusion intervenant dans un contexte particulier, où un processus décisionnel et des discussions avaient déjà eu lieu avec les oncologues référents des patients (données non explorées par cette étude). Une discussion globale concernant le pronostic n’a jamais été observée, et n’arrivait que minoritairement selon les oncologues, limitée aux patients non éligibles aux essais, à l’état général altéré, ou à ceux qui sollicitaient une seconde lecture de leur histoire oncologique. A nouveau, cela peut s’expliquer par la rencontre d’un nouveau médecin, intervenant dans un parcours de soins dont la figure principale est celle de l’oncologue référent, le plus à même de discuter ces questions. Une pré-sélection implicite est réalisée avant d’arriver à ces consultations d’inclusion, les patients consultant dans ce cadre exprimant ainsi peu de refus.

Une variabilité dans l’incitation des patients à participer à ces essais cliniques était observée, notamment par la variabilité des thèmes présents dans le discours des médecins. Ces discours comportaient des thèmes optimistes relatifs à l’efficacité, à la chance, et à l’espoir ; et des thèmes négatifs relatifs aux contraintes et à l’incertitude ; ces deux valences étant toujours présentes mais dans des proportions pouvant être variables. Le thème de la liberté était également très présent.

Les modalités de délivrance du consentement étaient intéressantes. En effet, il serait recommandé de laisser un temps de réflexion au patient, afin qu’il donne son accord signé après une lecture complète de la notice d’information et du formulaire de consentement. En pratique, cela était jugé infaisable par les médecins, pour ne pas rallonger des procédures de sélection déjà longues chez des patients restant plusieurs semaines sans traitement. Les patients signaient donc le consentement majoritairement sur la base des informations orales délivrées par les médecins, afin de réserver leur place dans l’essai le jour-même et d’engager les processus logistiques propres à l’essai, tout en étant informés de leur liberté de retrait du consentement à tout moment, et invités à lire les documents à tête reposée à domicile et à revoir le médecin en cas de questions ou de volonté de retirer leur consentement.

Bien entendu, ces conclusions globales sont à nuancer par une variabilité propre à différentes situations, que nous allons détailler dans la prochaine partie.

#### IV.1.2 – Vision actuelle de la recherche clinique par les médecins investigateurs

De façon globale, la vision actuelle de la recherche clinique par les médecins investigateurs était optimiste, mettant en avant la notion de chance plutôt que celle d'un risque, et soulevant plutôt des questions de justice et écarts d'occasions entre les patients. Cette vision optimiste s'inscrivait dans le cadre dynamique des progrès scientifiques, et était influencée selon eux par les innovations marquantes des dernières années, impactant leur discours et leur prise en charge actuelle des patients.

*« Quand j'ai commencé comme interne, le discours voilà, c'est très peu d'efficacité, c'est des molécules qui n'arrivent pas au bout dans la plupart des cas, mais là on a de plus en plus d'essais avec des médicaments qui sont de plus en plus efficaces, qui arrivent jusqu'à l'enregistrement, donc qui rendent un grand grand bénéfice pour des patients » (E7).*

*« On a eu plusieurs inhibiteurs hyper sélectifs, qui ont un taux de réponse très très élevé, parfois 80 ou 85 % de taux de réponse, donc ça transforme... Pareil, pour l'immunothérapie, j'ai encore en tête quelques exemples de patients qu'on a guéris, des patients avec des cancers métastatiques de vessie, et cetera, qu'on a traité par immunothérapie, on a mis leur maladie en rémission complète et ils sont toujours en rémission complète. Bien sûr, ça transforme complètement notre vision par rapport aux essais de phase I » (E7).*

*« Ça a complètement transformé la façon dont on présente les essais de phase précoce aux patients, ça c'est sûr. Parce que, effectivement, avec tous ces progrès en fait, il y a aujourd'hui un accès à l'innovation avec de plus en plus de traitement qui passent rapidement entre la phase I et la phase III ou même avec des autorisations de mise sur le marché ou temporaires d'utilisation plutôt en France et en Europe sur des molécules à l'issue de la phase I. Donc, pour certains en tous cas, on a plus tendance à proposer la phase I de façon de plus en plus précoce, en étant beaucoup plus optimiste sur les bénéfices potentiels du traitement, donc oui oui ça a complètement changé notre approche, ça c'est clair. [...] Donc c'est vrai que le métier de la phase I il s'est quand même énormément transformé dans les dix dernières années, et en fait c'est beaucoup plus des opportunités, on a beaucoup plus l'objectif d'efficacité, alors qu'on n'avait pas forcément cet objectif, enfin moi je me rappelle quand j'étais interne [...], on était vraiment focalisés sur les toxicités et les effets secondaires, aujourd'hui on parle aux patients de taux de réponse alors que jamais ça n'arrivait auparavant » (E5).*

*« Je pense que la phase I a clairement été modifiée par le ciblage moléculaire, parce qu'on est plus convaincus, nous, oncologues, de l'intérêt de chaque traitement. Peut-être qu'on a des faux espoirs parfois, mais on est plus convaincus, et donc je pense que notre discours est plus convaincant aussi. C'est vrai que nous, par exemple, on a accès à la biopsie liquide pour tous nos patients, et donc du coup on a cette idée qu'on peut vraiment orienter, et la phase I devient [...] mais moi j'y crois vraiment, de dire que la phase I peut faire partie des lignes thérapeutiques, et pas de la dernière ligne en bout de course, quoi » (E3).*

Mais ces remarques globales sont sujettes à une grande variabilité, et l'on ne peut tenir de conclusion générale pour les essais cliniques de phase précoces vus comme une entité globale. Plutôt que de parler d'une vision actuelle, on devrait parler de visions actuelles, au pluriel. En effet, il existe une grande variabilité en fonction de la pathologie, de la situation du patient, et des modalités de l'essai. Et cette variabilité de la vision de l'essai, va influencer l'intentionnalité et le discours des médecins.

La première variable conditionnant l'intention et le discours est relative à la situation clinique du patient :

- Selon que l'on soit dans un processus curatif ou palliatif, les situations sont très différentes : ainsi le cadre de la proposition d'une immunothérapie en adjuvant par exemple, qui viendrait s'ajouter à un traitement standard de type chirurgie et/ou radiothérapie, est très différent de la proposition d'un traitement à visée palliative.
- Au sein des traitements palliatifs, les situations sont également diverses : il existe une différence entre une situation palliative précoce (ou le traitement expérimental sera une option parmi plusieurs autres alternatives hors protocole) ou une situation palliative avancée avec une maladie réfractaire (ou l'essai clinique peut représenter la seule opportunité d'accéder à un traitement anti-tumoral).
- En fonction de l'état clinique du patient, le jugement du médecin pourra également être modifié.

*« Si je m'étais rendu compte qu'il était assez fatigué, ou que c'était pas forcément raisonnable pour lui de lui faire entreprendre les allers-retours et cetera je pense que je lui aurais expliqué le protocole mais que je ne l'aurais pas forcément beaucoup encouragé, ou alors que je lui aurais fait part de mes doutes dans le fait qu'il supporte bien le traitement » (E1).*

Un deuxième type de variables conditionnant l'intention et le discours du médecin est relatif aux modalités de l'essai clinique en lui-même :

- En fonction de la phase du développement du médicament : les situations sont différentes entre une escalade de dose (avec des premiers patients à doses souvent infra-thérapeutiques et des toxicités méconnues), une cohorte d'extension (ou des premiers résultats sont connus), ou encore une phase II.
- En fonction de l'existence de médicaments d'une même classe thérapeutique d'action : les attentes peuvent être différentes entre un médicament « *first-in-class* » (avec un mécanisme d'action jamais testé chez l'homme), et un médicament de nouvelle génération d'une classe thérapeutique ayant prouvé son bénéfice.
- En fonction de l'existence de données dans d'autres situations : les attentes peuvent également être différentes entre une administration « *first-in-human* » (première administration de ce médicament chez l'Homme), ou la première administration dans une situation particulière d'un médicament efficace pour d'autres types de cancers.
- En fonction du nombre de médicaments : les attentes sont très différentes entre une monothérapie d'une molécule expérimentale, et une combinaison de traitements (comprenant le traitement standard, auquel on ajoute un traitement expérimental pour étudier la tolérance – et à terme l'efficacité – de la combinaison).

*« Donc le discours qu'on donne au patient oui, en fonction de la molécule, de l'expérience que l'on a avec la molécule, on adapte ce discours basé sur les résultats qu'on a obtenu ici dans le département ou basé sur les résultats dans les autres centres. Voilà, le discours est assez différent quand il s'agit d'un essai avec un médicament qu'on commence à peine à tester, ou avec un médicament qui existe depuis plusieurs mois ou plusieurs années » (E7).*

*« Quand on donnait les résultats forcément on était un peu positif parce que la réalité c'est que ça fonctionnait et qu'on avait envie que les patients y participent. Donc ça dépend vraiment des protocoles, des indications, [...] évidemment c'est très variable en fonction de la molécule. Et puis aussi de la phase, alors ça c'est un autre point important » (E5).*

Cette variabilité n'est pas aussi marquée pour tous les médecins : *« En fait, si tu veux, ma façon de présenter l'étude elle est conditionnée par le cadre [...] quelque soit la molécule, j'adopterai toujours le même discours, et j'essaierai d'être le plus convaincant possible pour faire entrer le patient dans l'étude » (E4).*

En fonction de ces différents critères, l'intentionnalité et le discours des médecins pourra différer concernant différentes thématiques, avec différentes conséquences :

- Variabilité des objectifs : entre des situations où l'objectif du médecin reste proche de l'objectif de l'étude (avec une attention primaire portée aux toxicités dans une escalade de dose d'un nouveau médicament par exemple), et des situations où le médecin a une grande attente en termes de réponses et de bénéfices individuels.
- Variabilité de l'induction du choix par les médecins : en fonction du degré d'attente d'un bénéfice, et de l'ampleur potentielle de ce bénéfice (et éventuellement des contraintes à y opposer en regard) : « Ça dépend du rationnel, et à quel point je crois dans l'essai », si ce rationnel est fort « je me permettrai de dire : "oui, il **faut vraiment** essayer de participer à cet essai". Parfois même, avec trop d'enthousiasme » (E8).
- Variabilité du choix réellement offert : en fonction de la situation et des alternatives disponibles, la notion de choix peut être différente pour le patient. Plus les options sont restreintes, plus le taux de refus pourrait diminuer, avec des contraintes acceptées qui augmentent : « soit il existe des alternatives en général, et là ils font attention aux contraintes, et quand il n'y a pas d'alternative thérapeutique, ils sont prêts à accepter un peu plus de choses... Au début en tout cas » (E2).

« Maintenant, on a plus des essais précoces pour des patients qui ne sont pas forcément en échappement thérapeutique, donc on propose ces études un peu plus tôt dans le parcours du patient, et donc ça donne quelque chose de... on n'est plus au pied du mur. Le patient, je dirais, a vraiment la possibilité de refuser, et donc fait vraiment un choix » (E2).

« Il y a en principe très peu de refus, je ne sais plus exactement mais je pense que pour les patients atteints de glioblastome on avait 5% de refus du protocole, même pas, inférieur à 5% » (E5).

« Donc, je dirais qu'il y a vraiment ces deux types de consultations pour les essais précoces, celles où on évalue nous-même les choses chez les patients réfractaires, et puis les essais précoces pour des situations bien précises où on n'est pas chez les patients qui sont réfractaires, et là c'est plus une discussion de, voilà, comment ça va se passer, qu'est-ce que j'y gagne, qu'est-ce que j'y perds » (E2).

Le discours du médecin n'est pas neutre, mais cela n'est pas problématique. Toute influence ne disqualifie pas le consentement, certaines influences font partie du contexte normal de la décision, la mise en danger de la liberté du consentement n'existant que lorsque les influences

sont intentionnelles, illégitimes, et prépondérantes dans le processus de décision. Quand les influences sont prépondérantes, les risques d'induire un impact négatif sont augmentés, notamment lorsque cela se traduit chez le patient par une méconnaissance des objectifs du traitement expérimental (« *therapeutic misconception* ») ou par un investissement et un espoir qui sont démesurés envers celui-ci (« *unrealistic optimism* »).

## **IV.2 – Accès aux essais cliniques de phase précoce, une question de justice ?**

Les évolutions thérapeutiques des dernières années, en particulier l'essor des thérapies ciblées et de la médecine moléculaire, ont modifié la perception des oncologues concernant les essais de phase précoce, avec des attentes de plus en plus marquées. Cela se ressent dans le discours envers les patients, de plus en plus incités à participer à ces essais, dans une intention pouvant être thérapeutique. Mais si ces essais de phase précoce représentent une partie intégrante de l'arsenal thérapeutique, cela questionne sur l'accès à ces essais pour les patients, avec la nécessité d'un accès équitable à ces essais par respect du principe de justice.

### **IV.2.1 – Modalités de pré-sélection des patients dans les centres observés**

Les médecins ont été interrogés lors des entretiens sur les modalités de pré-sélection des patients pour les essais cliniques de phase précoce.

Il existe plusieurs types de recrutement, plus ou moins formalisés, avec un recrutement important en interne et un recrutement également externe en provenance d'autres établissements.

Concernant le réseau interne, les patients peuvent être adressés :

- Par les Réunion de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) :
  - RCP moléculaires : dans ces RCP, les résultats de biologie moléculaire des patients (identifiées sur les biopsies tumorales ou sur l'ADN tumoral circulant sanguin) sont discutés, afin d'orienter les patients présentant une anomalie moléculaire d'intérêt (« actionnable » ou « cibleable ») vers un traitement adapté, validé ou expérimental (en particulier dans des essais de phases précoces).

- RCP d'organes : dans ces centres, les décisions thérapeutiques sont discutées de façon quasi-systématique dans des staffs de service souvent hebdomadaires, avec un repérage des patients éligibles à des essais de phase précoce.
- De façon moins formelle, les patients sont adressés directement par les confrères intra-hospitaliers informés des essais en cours.

Ensuite, il existe un recrutement via un réseau externe, qui peut être :

- Organisé et institutionnalisé : en particulier via des RCP de recours, des RCP régionales/nationales dédiées aux tumeurs rares, ou par un processus institutionnel reposant sur une demande standardisée (avec une « fiche de screening » propre au Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces de Gustave Roussy, disponible en ligne pour des demandes extérieures et également utilisée en interne).
- Non organisé : en faisant appel à un réseau direct entre confrères, des liens privilégiés existant en fonction des centres et des praticiens.

La « fiche de screening » est un élément intéressant puisqu'elle permet, via un processus institutionnalisé et accessible, la gestion de nombreux avis sur des possibilités d'inclusion dans un essai clinique de phase I, et l'orientation vers les différents essais disponibles. Cette fiche a pour objectif de recueillir des informations relatives au patient (état clinique, comorbidités, symptômes, traitements concomittants, biologie récente) afin d'identifier les principaux critères d'inclusion et d'exclusion communs aux protocoles, et des informations spécifiques à leur maladie (type de cancer, stade, histologie, nombre et types de traitements reçus, données de biologie moléculaire) afin de les orienter vers les essais adaptés. Ces fiches sont réceptionnées par les planificatrices, et les demandes sont discutées deux fois par semaine en staff en présence des investigateurs. Il s'agit donc d'un premier tri permettant d'optimiser les inclusions protocolaires. Une deuxième étape de tri peut être réalisée, avec un appel téléphonique au patient lui expliquant les grandes lignes de la proposition et recueillant d'éventuelles informations complémentaires avant une convocation en consultation. Pour les patients non intéressés ou présentant un critère évident d'inéligibilité : *« ça nous évite déjà de faire venir ces patients là et ne pas leur faire de faux espoirs »* (E6). Cet appel téléphonique n'est pas systématique, mais très utilisé chez les patients habitant loin et pour lesquels un déplacement en consultation est contraignant.

Malgré ces systèmes dédiés au recrutement extérieur, le défaut de visibilité en externe a pu être rapporté lors des entretiens avec les médecins : *« c'est pas très organisé et ça je trouve que c'est*

*dommage, parce que ce serait bien d'avoir une sorte de portail d'essais cliniques pour professionnels et pour les patients par exemple, pour s'informer » (E8).*

Au total, il existe différentes voies pour pré-sélectionner les patients éligibles à un essai de phase précoce, certaines via des procédures standardisées et institutionnalisées, et d'autres plus informelles. Bien que l'accès à ce type d'essais soit ouvert à tous les patients, on peut faire l'hypothèse que la probabilité d'y participer à une étape de son parcours de soin est plus élevée pour un patient s'il est déjà suivi de façon routinière dans un centre dédié.

#### **IV.2.1 – Des inégalités d'accès aux essais cliniques de phase précoce ?**

Des hypothèses peuvent être formulées quant à l'accès aux essais cliniques de phase précoce pour les patients, en fonction de critères socio-démographiques et organisationnels. Cet accès est-il différent en fonction du centre dans lequel le patient est pris en charge ? Est-il différent en fonction de l'origine géographique aux vues du maillage territorial inégal de l'offre de soins ? Est-il différent en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, de la classe socio-professionnelle ?

Selon les données de la littérature internationale, des populations sont sous-représentées dans les essais cliniques. Tout d'abord, les femmes en âge de procréer ont été exclues des essais de phase I/II à une période en raison d'effets tératogènes potentiels, et malgré leur éligibilité ré-affirmée par la suite, et une représentation en hausse, des données sont en faveur d'une sous-représentation des femmes(59). Des conditions socio-économiques basses peuvent également être un frein à une inclusion des les essais cliniques(60). L'origine ethnique joue aussi un rôle au détriment des minorités ethniques aux Etats-Unis(60,61). Enfin, les patients les plus âgés sont également sous-représentés dans les essais cliniques(62–64).

Ces données peuvent être très variables d'un pays à l'autre, et ne sont pas forcément superposables en France. Besle *et al.* s'est intéressé aux facteurs influençant la probabilité d'inclusion pour les patients adressés pour un essai clinique de phase précoce en France, au DITEP de l'Institut Gustave Roussy entre 2008 et 2016(65). Les facteurs suivants ont été analysés : oncologue référent adresseur, facteurs médicaux, facteurs organisationnels, et facteurs socio-économiques. 8694 demandes ont été reçues, dont la moitié provenait de médecins externes à Gustave Roussy, avec une proportion équilibrée d'hommes et de femmes. Le taux d'inclusion moyen était de 37% (mais en diminution de 39% en 2008 à 24% en 2016, avec des essais ayant augmenté en sélectivité). Une part de cette

sélectivité peut être expliquée par l'évolution des essais cliniques, avec la part occupée par les essais de médecine de précision augmentant de 12% en 2008 à 40% en 2016. Les facteurs significativement associés à perte de probabilité d'inclusion étaient : le fait d'être adressé par un médecin extérieur, et l'année de la demande d'inclusion (diminution du taux d'inclusion dans le temps). Pour les patients adressés au DITEP, l'âge n'était pas un facteur influençant la probabilité d'inclusion. Le genre ou les conditions socio-économiques n'influençaient pas non plus la probabilité d'inclusion. Au total, un essai clinique de phase précoce était plus souvent proposé aux patients déjà suivis dans un centre spécialisé, et la probabilité d'inclusion une fois la demande réalisée était plus importante pour ces patients.

Bien que les caractéristiques socio-économiques, et géographiques (distance médiane de vie à 80km de l'hôpital), ne semblent pas influencer pas la probabilité d'inclusion dans un essai clinique de phase précoce une fois la demande réalisée dans ce centre spécialisé français, on peut néanmoins se demander si les caractéristiques géographiques ou socio-économiques influencent la probabilité d'être adressé à un centre spécialisé proposant de tels essais. On peut également se demander si ces données sont identiques sur le reste du territoire. Et au delà de la probabilité d'être orienté ou non vers un centre spécialisé dans la recherche clinique de phase précoce, on peut faire le constat que la distribution géographique des molécules expérimentales n'est pas égale sur le territoire, dépendant de nombreux facteurs, allant de facteurs globaux politico-économiques dans le développement des structures dédiées, à des facteurs locaux comme les relations entre investigateurs et industriels ou entre investigateurs et oncologues adresseurs. Cette question des inégalités d'accès est une des pistes de travail prises en compte par les médecins-chercheurs.

*« C'est de toute façon quelque chose sur lequel il faut continuer à travailler, c'est pour ça que l'INCA d'ailleurs avait favorisé l'ouverture de centres de phase I qui couvraient l'ensemble du territoire et des grands bassins de population pour que les patients aient l'accès aux traitements. Et dans ce cadre-là d'ailleurs, il y a de plus en plus de partenariats qui sont faits entre les établissements de phase I, pour adresser les patients beaucoup plus facilement, c'est-à-dire que... Alors il y a plusieurs initiatives qui sont faites, on a régulièrement des rencontres pour informer les médecins des possibilités de phase I, donc il y a des communications. Il y a aussi des confrères, des collègues à qui on envoie régulièrement des lettres d'informations sur les essais qui sont ouverts, pour quels patients, pour essayer de leur donner l'information au maximum sachant que c'est toujours difficile d'être en temps réel en phase I, parce qu'on va avoir parfois une place du jour au lendemain, donc il y a cette contrainte-là. En tout cas, l'information elle est faite » (E5).*

Si la communication entre médecins est jugée « bonne » par ce médecin, c'est la communication auprès des patients et du grand public qui reste défailante.

*« Il faut qu'il y ait une information au grand public qui soit meilleure. Et on voit de plus en plus aujourd'hui des patients qui remplissent parfois eux-mêmes leur fiche de screening qui se trouve sur internet, ou qui nous contactent directement via e-mail, et ça je trouve que ça arrive de plus en plus fréquemment et que c'est une tendance qui va très clairement augmenter. C'est déjà le cas aux États-Unis d'ailleurs, parce que les Américains là-dessus ils sont meilleurs avec leur Patient Advocacy, mais probablement qu'il faut qu'on ait une réflexion sur la visibilité auprès du grand public, en tout cas des patients ou des associations de patients, donc ça on est en train de travailler dessus c'est pas si simple » (E5).*

Deux médecins de centres différents ont abordé ce problème et proposé un modèle théorique reposant sur un site internet avec un moteur de recherche, permettant de centraliser les essais et d'orienter les patients volontaires, dans un modèle « où à la fin il y a des essais potentiels, avec les contacts, et en fait ils vont pouvoir nous contacter. Ça je pense que c'est quelque chose qui doit se développer. Donc oui, ok, ça veut dire qu'il y a de facto des gens qui peuvent être un peu plus exclus, je pense aux personnes âgées par exemple qui ont moins accès à l'informatique, mais au fur et à mesure du temps ça va changer puisque les futurs seniors, c'est les baby boomer, et maintenant ils utilisent tous internet donc en fait il n'y aura plus de barrières comme l'âge et cetera » (E5).

#### **IV.2.2 – Modification des critères d'éligibilité pour un plus large accès à la recherche clinique ?**

En dehors des questions de lutte contre les éventuelles inégalités géographiques et socio-économiques, une autre façon de rendre l'accès plus large aux essais cliniques serait d'élargir les critères d'éligibilité. Les critères d'inclusion sont le plus souvent stricts, et les critères d'exclusion nombreux, afin d'obtenir une population homogène facilitant l'interprétation des résultats, et afin d'avoir une population sélectionnée ne présentant pas un certain nombre de fragilités ou comorbidités. En effet, ces fragilités majoreraient le risque d'effets indésirables (et peut-être même le risque d'inefficacité), représentant une menace pour la molécule à l'essai. Cette protection est double, d'une part pour le développement du médicament, d'autre part pour le patient, le risque de toxicités des traitements expérimentaux pouvant être majoré chez des patients plus fragiles. Le prix à payer pour ce gain de sécurité est une restriction de l'accès aux essais cliniques pour les patients, cette perte

d'éligibilité étant parfois protectrice et au bénéfice du patient, mais également parfois injustifiée (avec la question de la notion de perte de chance pour le patient).

Dans une étude publiée dans Nature en 2021, les auteurs ont analysé les critères de sélection de 10 essais cliniques de phase III concernant des patients pris en charge pour un cancer bronchique en phase avancée, mis en parallèle avec les données de vie réelle de 61094 patients présentant la même pathologie(66). Il est marquant de noter que seulement 30% des patients traités en vie réelle, auraient été éligibles dans les essais cliniques évaluant ces traitements. Ensuite, les différentiels d'efficacité (représentés par les Hazard Ratio sur la survie globale et sur la survie sans progression) entre le traitement expérimental et le traitement standard, n'auraient été que peu modifiés entre la population de ces essais cliniques et la population de vie réelle. Parfois, le différentiel d'efficacité était même augmenté, laissant penser que des critères d'éligibilité plus larges permettraient d'apporter un bénéfice à plus de patients. D'après les auteurs, leur algorithme permettrait d'optimiser la sélection des critères d'éligibilité, afin de doubler en moyenne la population éligible aux essais de phase III, sans en modifier les risques. Les critères les plus souvent remis en cause étaient les critères biologiques (en particulier la fonction hématologique et la fonction hépatique), parfois énumérés de façon automatique sans rationnel biologique (dans le cas d'un traitement non hématotoxique, ou non métabolisé par le foie par exemple). Au total, des critères de sélection moins stricts permettraient un plus large accès aux essais de phase III pour les patients, sans impact négatif nécessairement en termes de bénéfices espérés et de risques encourus. Le concept n'est pas automatiquement applicable aux essais de phase précoces, concernant des molécules dont le profil de toxicité est à préciser, mais il s'agit néanmoins d'un point de réflexion.

Cet élargissement des conditions d'accès aux essais cliniques est également une volonté des usagers, s'organisant grâce aux associations de patients afin de revendiquer un meilleur accès aux traitements innovants, en allant jusqu'à des revendications judiciaires pour l'Abigail Alliance aux Etats-Unis par exemple(67).

#### **IV.2.3 – Des modèles de développement de la recherche clinique plus justes ?**

Au-delà de la réflexion sur les critères d'inclusion et d'exclusion dans les essais cliniques de phase précoce, une réflexion globale peut être menée sur le développement des nouveaux médicaments et sur les modèles des essais cliniques.

Ainsi, les anciens modèles peuvent être discutés et de nouveaux modèles peuvent être proposés, sur la base de ces questions de justice. Le modèle d'escalade de dose classique repose sur le modèle du « 3 + 3 ». Dans ce modèle, trois patients sont inclus à un premier niveau de dose, et la sécurité de cette dose est évaluée. Après un certain recul :

- si aucune dose limitante toxique (DLT) n'est observée chez les 3 patients : l'escalade est réalisée, avec inclusion de 3 nouveaux patients à la dose supérieure
- si une DLT est observée chez 1 patient : 3 patients supplémentaires sont inclus au même palier
- si une DLT est observée chez 2 ou 3 patients : on arrête l'escalade et on teste à nouveau le palier inférieur sur 3 patients
- La dose maximale tolérée (DMT) est la dose de cet avant dernier palier, et sert de référence pour les phases ultérieures.

Ce schéma traditionnellement utilisé est éthiquement discutable, avec une balance bénéfices-risques inéquitable entre les patients selon leur palier d'inclusion :

- Un patient du premier palier de dose aura une probabilité de bénéfice extrêmement faible, avec une dose très probablement infra-thérapeutique.
- Un patient du dernier palier aura à l'inverse un risque encouru et une probabilité de toxicité plus élevés.

De nombreux schémas alternatifs d'escalade de dose existent, modifiant la méthodologie employée dans l'objectif de mieux évaluer la relation dose-toxicité, mieux estimer la dose maximale tolérée, tout en tentant de diminuer le nombre de patient exposés à une dose infra-thérapeutique : méthode d'escalade accélérée, méthode de réévaluation continue (CRM), méthode d'escalade guidée par la pharmacocinétique(68,69). Une autre méthode, nommée « *rolling-six* », a eu pour objectif de raccourcir le temps nécessaire à l'essai clinique pour identifier la DMT, cette méthode étant décrite initialement pour les essais pédiatriques où la DMT était déjà connue chez l'adulte(70).

Il existe également un modèle basé sur une augmentation de dose intrapersonnelle, avec une augmentation progressive des doses chez le même patient, permettant théoriquement de minimiser le risque d'être à dose infra-thérapeutique et de maximiser la probabilité de bénéfice(37). En revanche, l'interprétation des données de toxicité peut être plus complexe, puisque les toxicités cumulatives ou retardées peuvent être attribuées à un mauvais niveau de dose. Le schéma d'augmentation de dose est ainsi délicat, une augmentation rapide pouvant être un facteur de confusion pour l'analyse des toxicités, et une augmentation lente pouvant être problématique quant à la perte de temps avant obtention d'une dose thérapeutique.

De plus, les progrès scientifiques et l'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques ont pu modifier la façon de modéliser certains essais cliniques de phase précoce. Nous pouvons prendre comme exemple les immunothérapies, qui ne présentent pas la même courbe de relation dose-efficacité ou de relation dose-toxicité qu'une chimiothérapie. Ainsi, le modèle visant à identifier une dose maximale tolérée ne paraît pas aussi bien adapté que dans le cas d'une chimiothérapie, et de nouveaux critères apparaissent combinant toxicité et efficacité afin de déterminer une dose biologique optimale. Des essais de phase I-II ont également fait leur apparition, afin de combiner les premières phases de développement, et de rechercher rapidement des données d'efficacité.

La présence de biomarqueurs prédictifs de la réponse à certains traitements, et d'anomalies moléculaires ciblables par des thérapies ciblées, ont également modifié la façon de penser la recherche clinique, avec la volonté de désormais mieux cibler les patients, et d'augmenter les chances de réponse aux traitements expérimentaux. Les patients sont alors vus pour réaliser une pré-sélection, un « pré-screening », afin de chercher ces marqueurs d'intérêt et les orienter vers un essai thérapeutique ciblé.

Dans certains cas, le pré-screening est dédié à la recherche d'une anomalie spécifique, et cela doit conduire à une réflexion éthique. Si l'anomalie en question est fréquente, et le moyen de la rechercher est non contraignant, on peut se retrouver avec une balance favorable pour le patient et adaptée à la pratique clinique. En revanche, si l'anomalie est rare, et le moyen de la rechercher est contraignant, par biopsie tissulaire par exemple, on augmente le risque de soumettre des patients à des contraintes qui n'aboutiront pas sur le plan thérapeutique. Des modèles de pré-screening élargis sont ainsi développés. En contrepartie de la participation des patients à leur essai, certains laboratoires financent l'établissement d'un profil moléculaire élargi qui offrira au patient d'éventuelles autres perspectives en cas d'inéligibilité pour le premier marqueur d'intérêt recherché par ce laboratoire. Les pré-screening étendus tentent ainsi de maximiser l'utilité pour le patient d'un geste contraignant. Ces techniques, non utilisables en pratique courante, peuvent être proposées aux patients dans les services de recherche clinique.

*« On a un principe, c'est qu'on fait un profil moléculaire chez tous les patients, sur sang et tissu. Donc ça se fait systématiquement pour tous nos patients qui entrent dans des essais de phase I, et on essaie de le proposer aussi pour les patients qui nous sont adressés pour avis sur un essai et qui ne peuvent pas en bénéficier, on les voit pour faire des profils moléculaires » (E5).*

Dans un dernier temps, une façon juste d'augmenter la connaissance scientifique, sans augmenter la contrainte pour les patients, est de collecter un maximum de données parallèlement à ces essais, et parallèlement au soin courant, afin de répondre à d'autres questions de recherche dans le cadre d'études translationnelles, en croissance exponentielle depuis les années 1990.

#### **IV.2.4 – Accès à l'innovation thérapeutique : un « droit fondamental » ?**

Au total, ces différentes réflexions relatives aux questions de justice gravitant autour des essais cliniques, interrogent sur un éventuel **droit** des patients à l'accès à l'innovation thérapeutique.

Le droit d'information vis-à-vis de la recherche clinique, le droit de participation à ces essais expérimentaux, le droit d'accéder à l'innovation thérapeutique relèvent-ils d'un « droit fondamental » ?

La législation entourant les essais cliniques, et les modèles de conception des essais de phase précoce, se basent sur un principe de protection des individus. Ce principe de protection repose sur le « modèle de Nuremberg », avec des études expérimentales ayant pour objectif un bénéfice collectif, mais où les patients sont des potentielles victimes à l'échelle individuelle, et où les expérimentateurs sont des potentiels bourreaux. Or, les évolutions scientifiques et sociologiques peuvent bousculer ce modèle : si l'on conçoit la recherche clinique comme apte à apporter des bénéfices significatifs sur le plan individuel, à des patients ne présentant pas de grandes alternatives, cela pose la question de l'ouverture de droits pour les individus à accéder à cette innovation<sup>(71)</sup>.

Par extension, on peut s'interroger sur la conduite à tenir vis-à-vis des populations dites vulnérables, souvent exclues de la recherche afin d'être « protégées ». Pourrait-on, dans ce cadre d'un droit d'accès à l'innovation, les considérer « lésées » plutôt que « protégées » quand elles sont exclues des études expérimentales ? Ce droit à l'innovation pour les personnes est permis en regard de risques encourus dans le cadre d'un consentement éclairé, qu'en est-il pour les personnes incapables d'exprimer un tel consentement ?

En conclusion, comme nous l'avons vu au cours des entretiens, la vision de la recherche par les médecins n'est pas figée et peut être modifiée au cours du temps. La recherche clinique doit être considérée de façon dynamique, et une réflexion sur les essais cliniques de phase précoce doit se

poursuivre en fonction des évolutions techniques et sociétales, réflexion sur le plan scientifique, sur le plan éthique, et sur le plan juridique.

## **IV.3 – Vers un modèle de recherche intégrée au soin, et de soin intégré à la recherche**

### **IV.3.1 – Risques liés à une inclusion dans un essai de phase précoce**

*« Je pense qu'en synthèse, il y a quand même du bon et du moins bon. Il y a du bon parce que, de toute façon, on n'a pas trouvé mieux aujourd'hui. C'est indispensable, c'est l'innovation, c'est les traitements de demain, c'est beaucoup de choses. Après, moi je pondérerais quand même vachement [...]. Parce qu'en fait il faut voir qu'en contrepartie, paradoxalement, parfois tu fais perdre du temps aux patients, dans leur cheminement, vis-à-vis de leurs proches. Parce que c'est des patients qui gagneraient, et ça je le pense pour la majorité des patients, qui gagneraient à être prise en charge par des équipes de soins de support, et qui en tireraient davantage de bénéfices » (E4).*

Les bénéfices individuels ont été beaucoup mis en avant par les médecins lors des différents entretiens. Mais une des hypothèses avant de réaliser cette enquête était d'explorer si la participation à un essai clinique pouvait se faire aux dépens du patient, avec une influence négative sur la qualité de la fin de vie. Et cela pourrait être une des faces de la recherche clinique, dans des situations où elle serait réalisée de façon inadaptée. Dans l'extrait ci-dessus, le médecin parle de certains patients qui « *tireraient davantage de bénéfices* » d'une prise en charge par une équipe de soins de support que par une équipe de recherche clinique, opposant ces deux types de prise en charge et regrettant leur manque de complémentarité au cours de l'entretien.

Ce risque de perte de qualité de vie pourrait être à la fois :

- De nature physique : avec une possible dégradation de la qualité de vie en lien avec les toxicités induites par les traitements expérimentaux, quand ils ne sont pas contre-balancés par une efficacité
- De nature organisationnelle : avec de lourdes contraintes liées à une participation à un protocole expérimental, imposant parfois de multiples venues à l'hôpital y compris en dehors

de l'administration du traitement, dans le cadre d'examens de surveillance (pouvant bénéficier au patient) mais également de dosages pharmacologiques (ne bénéficiant pas individuellement au patient mais à la collectivité via l'apport de données scientifiques robustes). Or ces patients peuvent venir de loin pour avoir accès à ces études, et ces allers-retours répétés peuvent réellement avoir un impact négatif sur leur qualité de vie, se faisant aux dépens d'autres temps de vie.

- De nature psychologique : par l'espoir induit par la participation à un essai clinique, les discussions et prises de conscience sur un pronostic défavorable à court terme pourraient être en partie occultées, pouvant créer un décalage avec la réalité, et avoir des conséquences néfastes en cas d'échec thérapeutique (avec un retour dur et brutal à la réalité lors de l'annonce de la sortie d'étude). Pourrait-on être nuisible sur ce travail psychologique progressif réalisé avec les patients en phase palliative avancée ? D'autant plus que ce travail est souvent réalisé sur la longueur avec l'oncologue référent (qui bien souvent ne voit plus son patient pendant la participation à l'essai clinique), qu'en est-il de ce travail avec les médecins-investigateurs ?

Au total, dans des situations de grande incertitude, les risques encourus par les patients à intégrer un essai de phase précoce ne sont pas nuls, et sont à prendre en compte en regard des bénéfices escomptés. La balance bénéfices-risques doit être discutée clairement avec le patient, afin que la décision de participer à l'essai soit réellement partagée et consentie de façon éclairée.

*« On leur dit qu'il faut tenir, et pendant ce temps ils ne se préparent pas à l'inéluctable et au fait qu'ils vont décéder, et cetera. Et ça, je trouve que ça a un coût [...] et qu'il faut bien mettre ça en balance avec l'innovation, les traitements de demain, et cetera » (E4).*

Un autre facteur pourrait intervenir dans cette balance : *« Il y a un conflit d'intérêts. L'investigateur principal il a un conflit d'intérêts dans son essai oui, c'est clair. Si c'est pas mon essai, je présente l'essai, et je vois le patient au screening, ça ne me gêne pas. Si je suis le PI (principal investigator), que je présente l'essai, que je m'occupe du screening, ça me met éthiquement un peu mal à l'aise ça » (E8).*

#### **IV.3.2 – La recherche ne doit pas s’opposer à la logique de soins : critères utilisés par les médecins dans les décisions d’inclusion**

Pour que la participation du patient à un essai clinique de phase précoce concernant un traitement anti-tumoral soit éthiquement justifiée, il faut qu’il existe un besoin médical pour ce patient et qu’il existe une probabilité (même faible) qu’il en bénéficie. Il existe un principe de primauté de l’individu sur la recherche. Et ce principe de primauté de l’individu doit continuer de s’appliquer une fois l’essai débuté, c’est seulement dans ce cadre qu’on peut appliquer le protocole et satisfaire les besoins rigoureux d’une recherche scientifiquement bien menée. Une façon de protéger les individus est de ne les envisager comme sujets volontaires de recherche que lorsque cette recherche ne s’oppose pas à la logique de soins requis par leur situation.

Afin de limiter le risque d’impact négatif chez les patients (ou que ce risque soit acceptable en regard d’un bénéfice), une première étape est de sélectionner les patients chez lesquels on pense pouvoir apporter un bénéfice, et pour lesquels le travail de recherche ne va pas à l’encontre de cette logique de soins.

Derbez a mené une étude sociologique sur le travail de démarcation et d’appariement des malades réalisé par les équipes soignantes, entre recherche clinique et soins palliatifs, au moyen d’une enquête ethnographique dans les services de recherche clinique d’un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) et d’un Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) en région parisienne entre 2008 et 2010(72). Cet appariement mobilisait différents critères pour construire une figure du patient éligible à l’essai clinique, par distinction avec celle du patient « en fin de vie ». Ceux-ci comprenaient des critères formels et des critères informels. Les critères formels étaient représentés par les critères d’éligibilité fixés par le promoteur de l’étude, mais certains pouvaient être sujet à une interprétation, comme l’état général défini par l’échelle du Performance Status (PS) traduisant un état fonctionnel général noté de 0 (asymptomatique) à 4 (grabataire). Beaucoup de patients peuvent avoir un état général « moyen » ou « borderline », et selon que le médecin les classe PS 1 ou PS 2, ils vont pouvoir sceller une inclusion ou non-inclusion dans l’étude (la plupart des études n’étant ouvertes qu’aux patients PS 0 ou 1). Une première part de subjectivité apparaît ici, complétée par d’autres critères informels comme la « compliance » et la « motivation ». Bien que des soins palliatifs exclusifs puissent être envisagés, par le médecin et par le patient, il peut exister une motivation plus ou moins grande à tenter un traitement expérimental, pouvant guider la décision d’intégrer ou non un protocole expérimental. Parfois, ces situations sont précaires et à risque de basculer vers des soins palliatifs exclusifs. Pour cette raison, en

plus du travail de démarcation qui construit une frontière entre recherche et soins palliatifs, il existe un travail d'articulation de l'expérimental et du palliatif, opéré par les professionnels afin d'invisibiliser cette frontière.

#### IV.3.3 – Modèle de prise en charge globale

Si la première étape pour ne pas nuire au patient est que la recherche ne s'oppose pas à la logique de soins, la deuxième étape est que la recherche s'intègre au maximum au soin (et que le soin s'intègre à la recherche).

Les transformations des essais cliniques de phase précoce en cancérologie, et leur perception majoritaire actuelle, entraînent un phénomène d'intégration, faisant des traitements expérimentaux des « quasi-traitements » lorsque les principaux traitements validés ont échoué, malgré des incertitudes concernant la balance bénéfices-risques. Les traitements expérimentaux viennent ainsi s'articuler à la prise en charge standard, avec une frontière devenue plus floue entre soin et recherche(73).

*« Les patients sont régulièrement évalués, en général au bout de 2 mois de traitement on voit si ça va dans le bon sens ou pas et si ça va pas dans le bon sens on arrête [...] **un peu comme une chimio** [...] donc oui il y a une part d'inconnu, mais on ne va pas traiter ou maintenir quelque chose qui n'est pas efficace » (E2).*

Le soin s'intègre à l'exercice de la recherche, et un soin spécifique à ce type de services peut même être ressenti par les patients, lié à la proximité et à l'attention rigoureuse qui leur est portée : *« Lorsque l'essai s'arrête, et qu'il faut quitter l'unité, beaucoup de patients regrettent, enfin ne veulent pas quitter l'unité, donc il y a aussi cette notion de suivi extrêmement rapproché d'équipe dédiée que les patients apprécient » (E2).*

Ce modèle de prise en charge globale permet un équilibre des objectifs de soins et de recherche, avec l'idée d'obtenir un double bénéfice, à la fois individuel pour le patient (y compris si le traitement ne fonctionne pas, en ne le privant par des soins palliatifs qu'il nécessite), et collectif à travers les données apportées à la connaissance scientifique.

L'onco-pédiatrie est un domaine où les tensions à la frontière entre recherche et soins peuvent être maximales, et donc particulièrement intéressant dans ce modèle d'intégration des soins palliatifs à la recherche clinique, générant des données scientifiques tant sur les questions éthiques que pratiques en termes de prise en charge clinique(74–76). Cette réflexion est élargie à d'autres champs de la pédiatrie, notamment dans le cadre des maladies neuro-dégénératives qui peuvent connaître des problématiques parallèles(77).

Au total, pour que la recherche scientifique soit acceptable et qu'elle soit bénéfique au patient de façon individuelle, les soignants ne doivent pas s'écarter de la logique de soins du patient, et cette recherche ne doit pas retarder ou empêcher le recours à des soins palliatifs adaptés si ceux-ci sont nécessaires. Les bénéfices apportés ne se limitent pas à l'impact direct d'une molécule expérimentale (qui reste par ailleurs incertain), et l'importance d'une prise en charge palliative adaptée demeure fondamentale. Il serait intéressant d'évaluer de façon systématique et prospective les besoins des patients à leur inclusion dans un essai de phase précoce, et d'évaluer l'impact d'un suivi conjoint avec une équipe de soins palliatifs, dans une large cohorte française. Ce type d'étude a été jugé faisable sur une petite cohorte de 14 patients anglais(78). Une étude qualitative nord-américaine a également été conduite auprès d'une petite cohorte de 10 patients inclus dans des essais de phase I, concluant à un impact significatif du cancer sur le plan physique et psychologique (avec des symptômes accessibles donc à des soins de support), mais avec des patients n'estimant pas avoir besoin de rencontrer une équipe de soins palliatifs, par une perception tronquée des soins palliatifs vus comme limités à la fin de vie et en conflit avec le projet thérapeutique expérimental(79). Mener un travail d'information et d'éducation, à la fois auprès des médecins et des patients, dans l'objectif de favoriser une acceptabilité et une intégration plus précoce des soins palliatifs, pourrait aider à dépasser certaines barrières à ce modèle de prise en charge globale et simultanée.

#### **IV.4 – Biais de l'étude**

Cette étude consistait en un travail exploratoire, basé sur un faible effectif, pouvant questionner la représentativité et la subjectivité de l'échantillon.

Les observations réalisées ont été conduites en CLCC. Ces centres sont entièrement dédiés à la prise en charge du cancer, et à la recherche contre le cancer. Une vision optimiste de la recherche peut donc y être attendue. Il n'a pas été possible de mener cette étude dans d'autres structures, devant un calendrier restreint par le cadre du Master 2 en éthique, et un rythme d'inclusion dans les essais

cliniques important en CLCC favorisant les observations menées sur une période courte entre avril et mai 2021. Il aurait néanmoins été intéressant d'observer les pratiques au sein de CHU de l'Assistance Publique.

De plus, pour explorer le ressenti des médecins vis-à-vis des essais cliniques de phase précoce, les entretiens ont été menés auprès des médecins investigateurs des services dédiés aux essais précoces de ces CLCC. Ces entretiens représentent donc les avis de ces médecins de façon spécifique, avec de possibles conflits d'intérêts et la subjectivité propre à leur pratique quotidienne. Il serait intéressant de connaître l'avis des oncologues exerçant en CLCC dans d'autres services, ainsi que celui des oncologues exerçant dans des structures publiques, ou encore dans des conditions libérales.

Il peut exister d'autres biais, dans l'analyse et l'interprétation des données, en particulier en lien avec ma subjectivité en tant que chercheur. Bien que ce travail ait été mené dans le cadre d'un Master 2 en éthique, et qu'une attention particulière ait été portée à une diminution maximale de la subjectivité de la conception du projet à l'analyse des données, mon expérience personnelle marquée par cinq ans d'internat en oncologie médicale provoque un risque de surinterprétation de certains discours et attitudes des oncologues observés et interrogés. A l'inverse, j'ai le sentiment que cette expérience personnelle médicale a rendu ma présence naturelle aux yeux des participants, et a permis d'accéder à une parole assez libérée et spontanée, notamment lors des entretiens avec les oncologues.

## Conclusion

---

En conclusion, l'information médicale à délivrer aux patients à l'inclusion dans un essai clinique de phase précoce est variée et conséquente, dans un cadre spécifique sur le plan médical, législatif, et organisationnel. La majorité du temps des consultations était dédié au discours médical, et à la délivrance d'informations relatives à la recherche clinique. Un socle commun d'informations a été délivré comprenant des éléments relatifs au contexte et au rationnel motivant la proposition de l'essai clinique en question, des informations logistiques relatives aux contraintes organisationnelles, des informations à propos des effets secondaires possibles. Il pouvait exister une ambiguïté et une pluralité des objectifs, certains médecins ne mentionnant que l'objectif individuel de soins pour le patient, d'autres expliquant également l'objectif principal de l'essai clinique dédié à l'évaluation de la sécurité du médicament expérimental. La notion de bénéfice individuel à tirer de ces essais était largement discutée avec les patients, les discours des médecins pouvant osciller entre une grande incertitude et des réponses plus incitatives dans une intention thérapeutique franche. Le processus décisionnel d'orientation vers la recherche clinique avait été initié avant ces consultations par les oncologues référents, et les patients observés étaient donc déjà par nature pré-selectionnés et intéressés par une participation à la recherche. Cela peut expliquer en partie que les alternatives thérapeutiques n'aient pas été systématiquement discutées, ou qu'elles étaient relayées au deuxième plan, et que les questions relatives au pronostic oncologique global n'aient pas été abordées. Les modalités du recueil du consentement suivaient un schéma commun : les informations étaient délivrées oralement, et si le patient n'émettait pas de réserve sur sa volonté de participation à l'étude, la signature du consentement était réalisée directement sur la base de ces informations orales, afin de ne pas retarder des processus organisationnels déjà contraignants chez des patients en situation d'attente thérapeutique. Les patients étaient invités à lire l'intégralité des informations écrites (notices d'informations et formulaires de consentement pouvant être de plus en plus longs et complexes) à domicile, et invités à revenir vers l'oncologue en cas de question, en étant informés de la possibilité de retirer leur consentement à tout moment.

Une variabilité dans l'incitation des patients à participer à ces essais cliniques était observée, notamment par la variabilité des thèmes présents dans le discours des médecins. Ces discours comportaient des thèmes optimistes relatifs à l'efficacité, à la chance, et à l'espoir ; et des thèmes négatifs relatifs aux contraintes et à l'incertitude ; ces deux valences étant toujours présentes mais dans des proportions pouvant être variables. Le thème de la liberté était également très présent.

L'intentionnalité des médecins, et les discours tenus envers les patients, semblaient s'inscrire dans le cadre dynamique des progrès scientifiques, avec une perception évolutive de la recherche influencée par les innovations thérapeutiques des dernières années, notamment dans le domaine des immunothérapies et des thérapies ciblées. Dans l'ensemble, cela se traduit par une vision de plus en plus optimiste des essais cliniques de phase précoce, avec des attentes plus marquées en termes de réponse et de contrôle tumoral, et de bénéfice clinique individuel pour les patients (dans le cadre d'essais cliniques dont l'objectif primaire est scientifique et basé sur une analyse des toxicités pour les essais de phase I), renforçant l'ambiguïté présente dans le rôle du médecin-chercheur, à la frontière entre recherche et soin.

L'intentionnalité des médecins, et les informations délivrées aux patients, pouvaient varier en fonction de certains critères relatifs à la situation clinique du patient ou aux spécificités de l'essai clinique. Parmi les critères de variabilité cliniques, on peut citer l'état clinique du patient et la phase de la maladie comme facteurs primordiaux pris en compte par les médecins. Parmi les critères de variabilité spécifiques à l'essai, le discours pouvait varier en fonction de la phase de développement du médicament, de l'absence ou de la présence de données antérieures et de leur robustesse (résultats pour l'administration de la molécule chez les premiers patients de l'essai, même molécule dans une autre indication, autres molécules de la même classe thérapeutique), et en fonction du design de l'étude et du nombre de molécules (monothérapie, ou combinaisons dans le but de renforcer le traitement standard).

La variabilité de ces situations peut conduire à une variabilité des objectifs (l'importance de la place du soin ou de la recherche pouvant fluctuer), une variabilité de l'induction du choix par les médecins (en fonction du degré d'attente d'un bénéfice et de l'ampleur potentielle de ce bénéfice), et une variabilité du choix réellement offert aux patients (les contraintes acceptées augmentant au fur et à mesure que les alternatives diminuent).

La participation à un essai clinique de phase précoce ne reste éthiquement justifiée que sur les bases d'une contrepartie pour le patient, et d'une balance acceptable entre les bénéfices attendus (qui ne se limitent pas à l'impact médical direct mais résident également dans les soins associés à la recherche), et les risques encourus (tant que le plan physique en lien avec les toxicités du traitement expérimental, que sur le plan psychologique, et sur le plan moral avec les risques d'entrave à l'autonomie en cas d'invalidité du consentement, lorsqu'une influence extérieure prépondérante et illégitime est exercée dans les informations délivrées). Cette balance est à réévaluer pour chaque patient en fonction de sa situation clinique, et potentiellement en fonction du type d'essai proposé.

Ces évolutions en lien avec les essais cliniques de phase précoce sont à prendre en compte dans la poursuite d'une réflexion autour de ces essais, sur le plan éthique, scientifique, et juridique. En effet, le modèle juridique basé sur les risques liés à la recherche et le principe de protection des individus, pourrait-être questionné devant les attentes croissantes en termes de bénéfice individuel des patients-sujets, ouvrant la discussion sur un modèle basé sur le droit à l'accès à l'innovation thérapeutique pour les individus, et posant la question des inégalités d'accès actuelles. Ces évolutions conduisent également à un processus de démocratisation de la recherche clinique et d'intégration des essais de phase précoce dans la prise en charge globale, avec un effacement de plus en plus marqué de la frontière entre recherche et soin. Un modèle de prise en charge globale, où la recherche s'intègre au soin, et où le soin s'intègre à la recherche, de façon complémentaire plutôt qu'exclusive, est nécessaire pour satisfaire la dualité des objectifs des médecins-chercheurs, vis-à-vis des patients et de la recherche scientifique. Et ceci dans des conditions éthiquement, médicalement, et scientifiquement satisfaisantes.

## Bibliographie

---

1. Amiel P. Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice. 2011.
2. Les Principes de l'éthique biomédicale - Tom Beauchamp, James Childress. 2020. Disponible sur: <https://www.lesbelleslettres.com/livre/4382-les-principes-de-l-ethique-biomedicale>
3. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.  
Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000508831/>
4. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1).  
Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/>
5. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1).  
Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441587/>
6. Jansen L. A Closer Look at the Bad Deal Trial: Beyond Clinical Equipoise. The Hastings Center report. 1 sept 2005;35:29-36.
7. Rid A. Risk and Risk-Benefit Evaluations in Biomedical Research. In: Roeser S, Hillerbrand R, Sandin P, Peterson M, éditeurs. Handbook of Risk Theory [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. p. 179-211. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-1433-5\\_8](http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-1433-5_8)
8. Estey E, Hoth D, Simon R, Marsoni S, Leyland-Jones B, Wittes R. Therapeutic response in phase I trials of antineoplastic agents. Cancer Treat Rep. sept 1986;70(9):1105-15.
9. Decoster G, Stein G, Holdener EE. Responses and toxic deaths in phase I clinical trials. Ann Oncol. 1990;1(3):175-81.
10. Von Hoff DD, Turner J. Response rates, duration of response, and dose response effects in phase I studies of antineoplastics. Invest New Drugs. févr 1991;9(1):115-22.
11. Itoh K, Sasaki Y, Miyata Y, Fujii H, Ohtsu T, Wakita H, et al. Therapeutic response and potential pitfalls in phase I clinical trials of anticancer agents conducted in Japan. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;34(6):451-4.
12. Smith TL, Lee JJ, Kantarjian HM, Legha SS, Raber MN. Design and results of phase I cancer clinical trials: three-year experience at M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol. janv 1996;14(1):287-95.
13. Spire A, Poinot R. L'annonce en cancérologie. Questions de communication. 1 juill 2007;(11):159-76.
14. Code de déontologie médicale, édition février 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/codedeont.pdf>
15. Plan cancer 2003-2007 [Internet], disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007>

16. Bettevy F, Dufranc C, Hofmann G. Critères de qualité de l'annonce du diagnostic : point de vue des malades et de la Ligue nationale contre le cancer. 2006;6.
17. Recommandations nationales pour la mise en oeuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé, INCA, Ligue contre le cancer [Internet]. Disponible sur : <https://www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/rec-cancer>
18. Annoncer une mauvaise nouvelle, Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle_vf.pdf).
19. Letourmy A, Naiditch M. L'émergence de la démocratie sanitaire en France. Santé, Société et Solidarité. 2009;8(2):15-22.
20. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée [Internet]. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/synthese\\_avec\\_schema.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/synthese_avec_schema.pdf)
21. Koay K, Schofield P, Jefford M. Importance of health literacy in oncology. Asia Pac J Clin Oncol. mars 2012;8(1):14-23.
22. Kieffer Campbell J. Health Literacy in Adult Oncology: An Integrative Review. Oncol Nurs Forum. 1 janv 2020;47(1):18-32.
23. Carretier J. Qualité de l'information des patients atteints de cancer et prise en compte du savoir profane: de la théorie à la pratique: à propos du programme SOR SAVOIR Patient de la Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer. :290.
24. Béranger A, Bouazza N, de Haut de Sigy A, Foubert-Wenc A-C, Davous D, Aerts I, et al. Parents' and children's comprehension and decision in a paediatric early phase oncology trial: a prospective study. Arch Dis Child. oct 2019;104(10):947-52.
25. Daugherty C, Ratain MJ, Grochowski E, Stocking C, Kodish E, Mick R, et al. Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 21 sept 2016. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.1995.13.5.1062>
26. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. Lancet. 24 nov 2001;358(9295):1772-7.
27. Yoder LH, O'Rourke TJ, Etnyre A, Spears DT, Brown TD. Expectations and experiences of patients with cancer participating in phase I clinical trials. Oncol Nurs Forum. juin 1997;24(5):891-6.
28. Miller M. Phase I cancer trials. A collusion of misunderstanding. Hastings Cent Rep. août 2000;30(4):34-43.
29. Kodish E, Stocking C, Ratain MJ, Kohrman A, Siegler M. Ethical issues in phase I oncology research: a comparison of investigators and institutional review board chairpersons. J Clin Oncol. nov 1992;10(11):1810-6.
30. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C. The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research. Int J Law Psychiatry. 1982;5(3-4):319-29.
31. Horng S, Grady C. Misunderstanding in Clinical Research: Distinguishing Therapeutic Misconception, Therapeutic Misestimation, & Therapeutic Optimism. IRB: Ethics and Human Research. janv 2003;25(1):11.

32. Crites JS, Kodish ED. Unrealistic Optimism and the Ethics of Phase I Cancer Research. *J Med Ethics*. juin 2013;39(6):403-6.
33. Jansen LA, Mahadevan D, Appelbaum PS, Klein WMP, Weinstein ND, Mori M, et al. Perceptions of control and unrealistic optimism in early-phase cancer trials. *J Med Ethics*. févr 2018;44(2):121-7.
34. Jansen LA, Mahadevan D, Appelbaum PS, Klein WMP, Weinstein ND, Mori M, et al. Variations in Unrealistic Optimism Between Acceptors and Decliners of Early Phase Cancer Trials. *J Empir Res Hum Res Ethics*. oct 2017;12(4):280-8.
35. Kim SYH, Holloway RG, Frank S, Wilson R, Kiebertz K. Trust in early phase research: therapeutic optimism and protective pessimism. *Med Health Care Philos*. déc 2008;11(4):393-401.
36. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, et al. Risks and Benefits of Phase 1 Oncology Trials, 1991 through 2002. *New England Journal of Medicine*. 3 mars 2005;352(9):895-904.
37. Roberts TG, Goulart BH, Squitieri L, Stallings SC, Halpern EF, Chabner BA, et al. Trends in the risks and benefits to patients with cancer participating in phase 1 clinical trials. *JAMA*. 3 nov 2004;292(17):2130-40.
38. Lee DP, Skolnik JM, Adamson PC. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. *J Clin Oncol*. 20 nov 2005;23(33):8431-41.
39. Waligora M, Bala MM, Koperny M, Wasylewski MT, Strzebonska K, Jaeschke RR, et al. Risk and surrogate benefit for pediatric Phase I trials in oncology: A systematic review with meta-analysis. *PLoS Med*. févr 2018;15(2):e1002505.
40. Tao DL, Kartika T, Tran A, Prasad V. Phase I trials and therapeutic intent in the age of precision oncology: What is a patient's chance of response? *European Journal of Cancer*. nov 2020;139:20-6.
41. Italiano A, Massard C, Bahleda R, Vataire A-L, Deutsch E, Magné N, et al. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. *Ann Oncol*. avr 2008;19(4):787-92.
42. Livret d'accueil DITEP, Gustave Roussy, 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/ditep-essais-precoces-2018.pdf>
43. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 5 avr 2001;344(14):1031-7.
44. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 15 mars 2001;344(11):783-92.
45. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. juin 2019;20(6):816-26.
46. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European Journal of Cancer*. juin 2018;96:17-24.

47. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *European Journal of Cancer*. 1 avr 2020;129:60-70.
48. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
49. Gauci M-L, Lanoy E, Champiat S, Caramella C, Ammari S, Aspeslagh S, et al. Long-Term Survival in Patients Responding to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy and Disease Outcome upon Treatment Discontinuation. *Clin Cancer Res*. 1 févr 2019;25(3):946-56.
50. Fraisse J, Dinart D, Tosi D, Bellera C, Mollevi C. La dose biologique optimale comme objectif des essais cliniques de phase précoce en oncologie ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 sept 2020;68:S137.
51. Amsellem N, Bataille P. Le cancer : un regard sociologique. Biomédicalisation et parcours de soins [Internet]. Paris: La Découverte; 2018. 352 p. (Recherches). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-cancer-un-regard-sociologique--9782707195784.htm>
52. Epstein S. Impure science: AIDS, activism, and the politics of knowledge. Vol. 7. Univ of California Press; 1996.
53. Bateman S. De l'expérimentation comme norme thérapeutique [Internet]. La gouvernance des innovations médicales. Presses Universitaires de France; 2007. Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-gouvernance-des-innovations-medicales--9782130562627-page-97.htm>
54. Baszanger I, Gaudillière J-P, Löwy I. Avant-propos. *Sciences Sociales et Santé*. 2000;18(2):5-10.
55. Bourret P, Le Moigne P. Essais cliniques, production de la preuve et mutations de la biomédecine [Internet]. Disponible sur: <http://journals.openedition.org/lectures/15652>
56. Easter MM, Henderson GE, Davis AM, Churchill LR, King NMP. The many meanings of care in clinical research. *Sociology of Health & Illness*. 2006;28(6):695-712.
57. Derbez B. Les paradoxes du care dans les essais cliniques de phase I en oncologie. *Sciences sociales et sante*. 3 avr 2018;Vol. 36(1):5-29.
58. Henry J. D'une éthique des protocoles vers une éthique des pratiques de recherche. *Commentaire. Sciences sociales et santé*. 2018;36(1):31-8.
59. Pinnow E, Sharma P, Parekh A, Gevorkian N, Uhl K. Increasing Participation of Women in Early Phase Clinical Trials Approved by the FDA. *Women's Health Issues*. mars 2009;19(2):89-93.
60. Mohd Noor A, Sarker D, Vizer S, McLennan B, Hunter S, Suder A, et al. Effect of patient socioeconomic status on access to early-phase cancer trials. *J Clin Oncol*. 10 janv 2013;31(2):224-30.
61. Chalela P, Suarez L, Muñoz E, Gallion KJ, Pollock BH, Weitman SD, et al. Promoting Factors and Barriers to Participation in Early Phase Clinical Trials: Patients Perspectives. *J Community Med Health Educ*. 24 avr 2014;4(281):1000281.
62. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. *N Engl J Med*. 30 déc 1999;341(27):2061-7.

63. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol*. 1 mai 2005;23(13):3112-24.
64. Zafar SF, Heilbrun LK, Vishnu P, Jasti P, Venkatramanammoorthy R, Ding L, et al. Participation and survival of geriatric patients in Phase I clinical trials: the Karmanos Cancer Institute (KCI) experience. *J Geriatr Oncol*. 1 janv 2011;2(1):18-24.
65. Besle S, Schultz E, Hollebecque A, Varga A, Baldini C, Martin P, et al. Organisational factors influencing early clinical trials enrollment: Gustave Roussy experience. *Eur J Cancer*. juill 2018;98:17-22.
66. Liu R, Rizzo S, Whipple S, Pal N, Pineda AL, Lu M, et al. Evaluating eligibility criteria of oncology trials using real-world data and AI. *Nature*. avr 2021;592(7855):629-33.
67. 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). *Harvard Law Review*. 2008;121(6):1685-92.
68. Tranchand B. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie - Design of clinical trials in oncology. 2008;22:13.
69. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst*. 20 mai 2009;101(10):708-20.
70. Skolnik J, Barrett J, Jayaraman B, Patel D, Adamson P. Shortening the Timeline of Pediatric Phase I Trials: The Rolling Six Design. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1 févr 2008;26:190-5.
71. Gateau V, Amiel P. Essais précoces en cancérologie, éthique et justice. 2012;11.
72. Derbez B. Entre essai clinique et soins palliatifs : travail de démarcation et d'appariement en oncologie. *Sociologie du travail* [Internet]. 24 mai 2018;60(Vol. 60-n° 2). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/sdt/2026>
73. Besle S. 9. Évolution des essais cliniques précoces en cancérologie : quels effets sur la frontière entre soins et recherche ? In: *Le cancer : un regard sociologique* [Internet]. Paris: La Découverte; 2018. p. 134-48. (Recherches). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-cancer-un-regard-sociologique--9782707195784-p-134.htm>
74. Davous D, Doz F, Heard M. Fin de vie de l'enfant et recherche clinique en cancérologie pédiatrique. *Archives de Pédiatrie*. 1 mars 2007;14(3):274-8.
75. Lord S, Weingarten K, Rapoport A. Palliative Care Consultation Should Be Routine for All Children Who Enroll in a Phase I Trial. *J Clin Oncol*. 10 avr 2018;36(11):1062-3.
76. Martinez H, Frappaz D, Schell M. Essais thérapeutiques précoces en oncologie pédiatrique : enjeux et interface avec les soins palliatifs. *Médecine Palliative*. 1 sept 2019;18(4):210-2.
77. Claire Mehler Jacob, Anne Lise Poulat, Alice Ribault, Agathe Roubertie, Sandra Frache, Caroline Sevin, et al. Essais thérapeutiques et soins palliatifs : sortir de l'alternative. *Médecine palliative*. oct 2018;5975(5):247.

78. Sun V, Cooke L, Chung V, Uman G, Smith TJ, Ferrell B. Feasibility of a palliative care intervention for cancer patients in Phase I clinical trials. *J Palliat Med.* déc 2014;17(12):1365-8.
79. Bellhouse S, Galvin L, Turner L, Taylor S, Davies M, Krebs M, et al. Phase I cancer trials: a qualitative study of specialist palliative care. *BMJ Support Palliat Care.* juin 2020;10(2):234-41.

## Table des figures et tableaux

---

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Les différentes phases de la recherche clinique .....                            | 13 |
| Tableau 1 : Liste des consultations observées .....   | 34 |
| Tableau 2 : Analyse du discours des médecins, thèmes spécifiques et contenu implicite ..... | 53 |
| Tableau 2 (A) : Thèmes d'orientation positive .....   | 53 |
| Tableau 2 (B) : Thèmes d'orientation positive .....   | 54 |

# Annexes

---

## Annexe 1 : Grille d'entretien avec les médecins

### **Inclusion dans les essais cliniques de phase précoce en cancérologie : étude de l'information**

#### **délivrée par les médecins aux patients.**

- 1) Pouvez-vous vous présenter, et m'expliquer votre expérience dans le domaine la recherche clinique ?
- 2) Comment se réalise la pré-sélection des patients auxquels vous proposez la participation aux essais cliniques de phase précoce ?
- 3) Réalisez-vous souvent ce type de consultation et comment les vivez-vous ? Est-ce différent des consultations habituelles et dans quelle mesure ?
- 4) Quels sont les thèmes clefs à aborder avec le patient à l'inclusion dans un essai de phase précoce ? (si nécessaire, relances concernant spécifiquement les questions pronostiques, les alternatives thérapeutiques, et dans quelles situations aborder ou ne pas aborder ces sujets)
- 5) Questions supplémentaires selon réponses naturellement données dans les questions précédentes :
  - Dans quel(s) objectif(s) proposez-vous la participation à ce protocole pour votre/vos patient(s) ?
  - Quel bénéfice individuel attendez-vous pour ce patient / vos patients ?
  - Les progrès thérapeutiques actuels et l'évolution des essais cliniques de phase précoce (essor des thérapies ciblées et de l'immunothérapie) ont-ils modifié votre discours auprès des patients lors de la proposition d'inclusion protocolaire ? Si oui de quelle façon ?
- 6) Voulez-vous revenir sur certains points, avez-vous des remarques ou quelque chose à ajouter ?

## **INFORMATION AUX SUJETS (MEDECINS ONCOLOGUES) CONCERNANT LE PROTOCOLE DE RECHERCHE :**

### **Inclusion dans les essais cliniques de phase précoce en cancérologie : étude de l'information délivrée par les médecins aux patients.**

Cette recherche est menée par le Docteur DE MOURA Alexandre et dirigée par le Professeur MAMZER Marie-France dans le cadre d'un Master 2 en éthique médicale au sein de l'équipe ETREs (Ethique, Recherche, Translations), Université de Paris, 15 rue de l'Ecole de médecine – 75006 PARIS, qui est responsable du traitement.

Il vous est proposé de participer à une recherche concernant la consultation en oncologie médicale, plus spécifiquement dans le cadre de la proposition au patient de participation à un essai clinique de phase précoce. Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire, il est important de lire cette note d'information, et si besoin de demander des explications complémentaires, avant de prendre votre décision.

#### **Quel est l'objectif de la recherche ?**

La participation aux essais cliniques de phase précoce, qui représente une option thérapeutique pour les patients atteints de cancer, est une étape particulière et spécifique au cours de la prise en charge de ces patients. Cette situation soulève de nouveaux enjeux, à la fois pour le médecin et pour le patient. Cette recherche a pour objectif d'étudier la façon dont se déroulent ces consultations singulières, et les informations échangées par médecins et patients à cette occasion.

#### **En quoi consiste cette recherche ?**

Pour mener cette recherche, je souhaiterais, avec votre accord, étudier les modalités de communication lors d'une consultation avec un patient pour lequel vous envisagez la proposition d'inclusion dans un essai clinique de phase précoce. Dans un premier temps, je souhaiterais assister à la consultation comme observateur et à l'aide d'un enregistrement audio. Dans un second temps optionnel, je souhaiterais réaliser avec vous un entretien en l'absence de patient pour échanger sur ce type de consultation. Les données recueillies feront l'objet d'un traitement informatisé, anonymisé et confidentiel. Aucune information portant votre nom ne sera fournie à quiconque, à l'exception des deux médecins investigateurs responsables de l'étude, garantissant le caractère anonyme de la recherche.

#### **Que vont devenir les données collectées pour la recherche ?**

Il existe une protection de vos données à caractère personnel, conformément au règlement (UE) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Seules les données

strictement nécessaires à la réalisation du projet de recherche seront collectées et traitées, parmi lesquelles les données sensibles suivantes :

- Enregistrement de la voix pour la retranscription
- Nom et Prénom dans le cadre du recueil de votre non-opposition à cette recherche

Votre identité sera dissimulée à l'aide d'un numéro de code dans tous les écrits produits sur la base de vos propos. Seul le responsable de la recherche détient la table de correspondance qui permet de faire le lien entre votre identité et le numéro de code attribué dans les documents issus de la recherche.

#### **Pour quelle durée seront conservées les données ?**

La recherche s'effectuera entre Mars et Mai 2021. L'enregistrement vocal sera supprimé dès que les données auront été retranscrites par écrit. Vos données personnelles seront conservées avec des mesures de sécurité techniques et organisationnelles pour une durée de 1 an, puis seront définitivement supprimées.

#### **Quels sont vos droits ?**

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Vous pouvez accepter ou refuser d'y participer, sans justification. Vous pourrez à tout moment arrêter votre participation à la recherche sans justification, et sans aucune conséquence.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données et de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et ses décrets d'application, vous pouvez accéder et obtenir copie des données vous concernant, vous opposer au traitement de ces données, les faire rectifier ou les faire effacer.

Vous pouvez exercer ces droits ou poser des questions au sujet de cette recherche auprès du responsable de la recherche en vous adressant au Docteur DE MOURA Alexandre à l'adresse suivante : [REDACTED]

[REDACTED] Une réponse vous sera apportée dans les plus brefs délais avec un délai maximal d'un mois à compter de la réception de la demande.

Vous pouvez contacter également le Délégué à la Protection des Données de l'Université de Paris à l'adresse postale suivante : DPD, 18 rue de l'Ecole de Médecine 75006 PARIS – ou à [dpd@u-paris.fr](mailto:dpd@u-paris.fr).

Après nous avoir contactés, si vous estimez que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés, vous avez la possibilité d'introduire une réclamation en ligne auprès de la CNIL ou par courrier postal. CNIL, 3 Place de Fontenoy, TSA 80715 – 75334 Paris Cedex 07 (<https://www.cnil.fr>).

**Après avoir lu toutes ces informations et avoir posé les questions nécessaires aux investigateurs, si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez donner votre accord oral de participation à l'étude.**

## **INFORMATION AUX SUJETS (PATIENTS) CONCERNANT LE PROTOCOLE DE RECHERCHE :**

### **Inclusion dans les essais cliniques de phase précoce en cancérologie : étude de l'information délivrée par les médecins aux patients.**

Cette recherche est menée par le Docteur DE MOURA Alexandre et dirigée par le Professeur MAMZER Marie-France dans le cadre d'un Master 2 en éthique médicale au sein de l'équipe ETREs (Ethique, Recherche, Translations), Université de Paris, 15 rue de l'Ecole de médecine – 75006 PARIS, qui est responsable du traitement.

Le Docteur ..... exerçant à ..... vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie. Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire, il est important de lire cette note d'information, et si besoin de demander des explications complémentaires, avant de prendre votre décision.

#### **Quel est l'objectif de la recherche ?**

Au cours de la prise en charge du cancer, il peut parfois être proposé aux patients la participation à des essais cliniques, qui représentent une des options de traitement. Cette recherche a pour objectif d'étudier la façon dont se déroulent les consultations en oncologie, et l'information délivrée par les médecins aux patients (de façon générale et concernant les essais cliniques), afin d'améliorer la communication et la prise en charge des patients.

#### **En quoi consiste cette recherche ?**

Pour mener cette recherche, je souhaiterais, avec votre accord, étudier les modalités de communication lors de la consultation auprès de votre oncologue, et y assistant comme observateur et à l'aide d'un enregistrement audio. Les données recueillies feront l'objet d'un traitement informatisé, anonymisé et confidentiel. Aucune information portant votre nom ne sera fournie à quiconque, à l'exception des deux médecins investigateurs responsables de l'étude, garantissant le caractère anonyme de la recherche.

#### **Quels sont les bénéfices et les risques liés à votre participation ?**

Cette recherche s'intéresse à la communication entre médecin et patient dans la pratique courante et n'influence pas votre prise en charge qui restera inchangée selon votre participation ou non à l'étude. Le bénéfice potentiellement attendu est un approfondissement des connaissances et une amélioration de la communication à l'issue du travail de recherche. Cette étude ne vous expose à aucun risque ni à aucune contrainte puisqu'il s'agit d'une observation dans le cadre de votre prise en charge habituelle.

### **Que vont devenir les données collectées pour la recherche ?**

Il existe une protection de vos données à caractère personnel, conformément au règlement (UE) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Seules les données strictement nécessaires à la réalisation du projet de recherche seront collectées et traitées, parmi lesquelles les données sensibles suivantes :

- Enregistrement de la voix pour la retranscription
- Nom et Prénom dans le cadre du recueil de votre non-opposition à cette recherche
- Données de la consultation qui portent sur le sujet de recherche

Votre identité sera dissimulée à l'aide d'un numéro de code dans tous les écrits produits sur la base de vos propos. Seul le responsable de la recherche détient la table de correspondance qui permet de faire le lien entre votre identité et le numéro de code attribué dans les documents issus de la recherche.

### **Pour quelle durée seront conservées les données ?**

La recherche s'effectuera entre Mars et Mai 2021. L'enregistrement vocal sera supprimé dès que les données auront été retranscrites par écrit. Vos données personnelles seront conservées avec des mesures de sécurité techniques et organisationnelles pour une durée de 1 an, puis seront définitivement supprimées.

### **Quels sont vos droits ?**

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Vous pouvez accepter ou refuser d'y participer, sans influence sur la qualité des soins prévus par votre médecin. Vous pourrez à tout moment arrêter votre participation à la recherche sans justification, et sans aucune conséquence.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données et de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et ses décrets d'application, vous pouvez accéder et obtenir copie des données vous concernant, vous opposer au traitement de ces données, les faire rectifier ou les faire effacer.

Vous pouvez exercer ces droits ou poser des questions au sujet de cette recherche auprès du responsable de la recherche en vous adressant au Docteur DE MOURA Alexandre à l'adresse suivante : [REDACTED]

[REDACTED] Une réponse vous sera apportée dans les plus brefs délais avec un délai maximal d'un mois à compter de la réception de la demande.

Vous pouvez contacter également le Délégué à la Protection des Données de l'Université de Paris à l'adresse postale suivante : DPD, 18 rue de l'Ecole de Médecine 75006 PARIS – ou à [dpd@u-paris.fr](mailto:dpd@u-paris.fr).

Après nous avoir contactés, si vous estimez que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés, vous avez la possibilité d'introduire une réclamation en ligne auprès de la CNIL ou par courrier postal. CNIL, 3 Place de Fontenoy, TSA 80715 – 75334 Paris Cedex 07 (<https://www.cnil.fr>).

**Après avoir lu toutes ces informations et avoir posé les questions nécessaires à votre médecin, si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez donner votre accord oral de participation à l'étude. Cet accord sera notifié dans votre dossier médical.**