



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Regard soignant sur les essais cliniques en oncologie pédiatrique



Nurses 'and nonmedical caregivers' perception of clinical trials in pediatric oncology

M.-S. Douçot

Département d'oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes à l'institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

Reçu le 13 janvier 2017 ; accepté le 31 janvier 2017
Disponible sur Internet le 1 mars 2017

MOTS CLÉS

Infirmière ;
Essais cliniques ;
Éthique ;
Oncologie
pédiatrique ;
Consentement

Résumé Dans les services d'oncologie pédiatrique, la recherche biomédicale, qu'elle soit interventionnelle ou non interventionnelle, est de plus en plus présente dans les espaces de soins et la recherche clinique peut représenter une stratégie thérapeutique. Que ce soit pour le recueil de certains échantillons biologiques, pour l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques ou l'administration de nouveaux médicaments à l'essai et la surveillance des jeunes patients concernés, nous, soignants non médicaux, sommes de plus en plus impliqués dans cette activité. En plus de questionner nos connaissances, cette pratique peut faire émerger chez nous des réflexions plus personnelles qui trouvent, parfois, écho dans un champ éthico-philosophique. Quand on évoque la connaissance des soignants en matière de recherche clinique, l'enjeu est d'une part que l'information que nous pourrions être amenés à donner aux patients et à leurs familles soit basée sur des données scientifiques valides et d'autre part, il est question pour nous de nous inscrire dans une dynamique de cohérence d'équipe autour de ce sujet.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : marieso.doucot@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oncohp.2017.01.005>
2213-4670/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Nurse's perception;
Clinical trials;
Ethical issues;
Pediatric oncology;
Consent

Summary In pediatric oncology units, interventional and noninterventional biomedical research studies are increasingly present and clinical trials can become a therapeutic strategy. As nurses and nonmedical caregivers, we are gradually becoming involved in tasks such as collecting patients' biological samples, administering new drugs in clinical trials and monitoring and assessing the effects of those drugs on patients. In addition to questioning our theoretical knowledge, these practices raise personal questions that resonate with philosophical and ethical considerations. One of the issues when referring to caregivers' knowledge in clinical research is that the information that we would provide to patients and their families is appropriate and scientifically based. Another important challenge for us as nurses and nonmedical caregivers is how to be involved as quite care team's members and fully participate in the dynamic process of seeking coherent answers to questions raised in clinical trials.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La circulaire n°161 DHOS/O/2004 du 29 mars relative à l'organisation des soins en oncologie pédiatrique stipule que « La recherche clinique et la recherche épidémiologique sont indispensables à la poursuite des avancées dans les différents domaines de la cancérologie pédiatrique, pour faire progresser les connaissances et améliorer les chances de guérison grâce à des traitements les plus actifs et les moins délétères possibles. L'inscription des patients dans les études et dans les registres est également indispensable en raison de la rareté des cancers de l'enfant, et a fortiori de chaque type de cancer, et du bénéfice démontré en termes de survie pour les enfants inclus dans des études prospectives ».

La particularité de la pédiatrie (prise en charge du duo parents–enfant notamment) favorise une philosophie différente quant à la conception, à l'organisation et à la dispense des soins et fait émerger des questionnements spécifiques. L'innovation thérapeutique en pédiatrie comme dans d'autres spécialités passe obligatoirement par la recherche biomédicale. Si au niveau national et international cette recherche est réglementée et structurée, sa pratique au quotidien peut être matière à questionnement, aussi bien auprès du grand public, des familles, qu'au sein des espaces de soins.

Je souhaite citer trois expériences personnelles qui ont motivé mon intérêt théorique au sujet de la recherche clinique en cancérologie pédiatrique. La première correspond à ma participation, en tant qu'infirmière, à un entretien avec un pédiatre oncologue, consacré à la proposition d'inclusion dans un essai randomisé à un enfant atteint de rhabdomyosarcome. La famille, bien que parlant et comprenant français, était d'origine étrangère et semblait attachée à sa culture d'origine. L'essai a été proposé au diagnostic et prévoyait, si les parents l'acceptaient d'escalader le traitement par l'ajout du bévacizumab. Les parents à qui on a annoncé le diagnostic peu de temps avant semblaient perdus. Alors que cela n'était pas le premier entretien de ce type auquel j'avais assisté, la temporalité de la proposition de l'essai m'avait particulièrement questionnée. À ce moment-là, l'objet principal de mon questionnaire concernait les ressources dont disposaient ces parents, dans

le temps qui leur était imparti, pour donner une réponse qui corresponde à ce qu'ils souhaitaient vraiment. De plus, j'avais le sentiment que tel que l'essai avait été présenté, l'accepter représenterait une vraie chance pour l'enfant.

Mon autre expérience marquante par rapport aux essais concernait le protocole LTI, essai de phase I–II proposé en traitement d'entretien aux enfants atteints de neuroblastome métastatique. Début 2011, notre équipe a inclus pour la première fois une jeune patiente dans ce protocole. Alors que nous étions excités à l'idée de participer à cette innovation thérapeutique qui a été présentée comme porteuse d'un réel espoir pour ces enfants dont la maladie est l'une des plus graves, nous avons été d'emblée confrontés à la gestion d'une très forte douleur chez cette enfant. Chloé était en « *total pain* » malgré les antalgiques majeurs. Je me souviens de discussions entre collègues nous demandant si finalement cela valait le coup parce que cette enfant qui avait fini son traitement conventionnel et qui s'était remise des toxicités de la chimiothérapie haute dose allait plutôt bien avant le début de cet essai.

Enfin, en 2011–2013, j'ai quitté l'hôpital pour exercer en tant qu'infirmière coordinatrice dans le réseau Île-de-France d'hématologie oncologie pédiatrique (RIFHOP). À ce titre, j'allais au domicile des familles dont les enfants étaient pris en charge pour des pathologies malignes afin de faire le point sur leur parcours de soins. J'ai été interpellée à plusieurs reprises par des parents à qui on avait remis des notes d'information préalable au consentement d'inclusion dans des essais. Certains de ces parents soulignaient la complexité de ces notes d'information concernant aussi bien le contenu que la forme du document. Cela m'a amené à en lire quelques-unes afin de me faire une opinion.

Ces expériences ont nourri mes questionnements à l'égard des essais cliniques et de la recherche biomédicale en général ; avec en toile de fond un sentiment de malaise finalement assez mal documenté. Pour un mémoire de DU d'Éthique en 2012–2013, j'ai choisi d'approfondir ces interrogations et de les confronter à celles d'autres soignants aussi bien médicaux que non médicaux. Ce travail, pour lequel j'ai bénéficié de l'accompagnement bienveillant du Dr F. Bourdeaut, a porté sur « le regard soignant sur la recherche clinique en oncologie pédiatrique ; le consentement éclairé et la possibilité de refus »[1].

Étant donné le peu de personnes interrogées et son caractère monocentrique, mon étude n'a pas la prétention de dire ce que pense toute une équipe soignante non médicale ; elle traduit la perception de certains à un instant donné. Je suis consciente que ces résultats ne sont pas généralisables ; ils expriment néanmoins une vision des essais qui existait chez certains soignants à ce moment-là. Signalons aussi que mon travail s'est fait dans un contexte de renouvellement assez important au sein de l'équipe soignante. Pour cet article travail, je n'aborderai que la perception des soignants non médicaux des essais cliniques.

Méthodologie

Sept soignants non médicaux (5 infirmières/infirmiers, 2 auxiliaires de puériculture dont l'ancienneté dans le service est de 18 ans, 6 ans, 5 ans, 4 ans, 2 ans, 23 mois et 6 mois) et 6 pédiatres oncologues ont été interrogés sous forme d'entretiens semi-directifs de 25 minutes à 1 heure.

Objectifs

Outre de savoir si les soignants non médicaux avaient une représentation particulière des essais cliniques et de leurs enjeux, l'objectif de mon étude a été aussi de faire un état des lieux de nos connaissances en la matière.

Résultats

La première révélation de ces interviews a été que les soignants non médicaux que j'ai interrogés n'étaient pas du tout indifférents à ce qui se joue autour de la recherche biomédicale et plus particulièrement autour des essais cliniques et qu'ils ont beaucoup de choses à dire sur le sujet.

Ce travail a par ailleurs mis en évidence nos lacunes en matière de connaissances plus théoriques notamment et aussi en ce qui concerne la conception et le design des essais.

À titre d'exemple, les 5 infirmiers de l'échantillon ont dit savoir qu'il y avait trois phases dans les essais cliniques alors que 4 d'entre eux ne connaissaient pas les objectifs de chacune des 3 principales phases à savoir :

- phase I : détermination de la dose recommandée et étude de toxicité d'un nouveau médicament ;
- phase II : démonstration de l'efficacité d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle association de médicaments ;
- phase III : étude de la possible supériorité (ou de l'équivalence) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique en comparaison au traitement de référence.

Il apparaît aussi dans ces interviews qu'alors même que les soignants voyaient dans un premier temps les essais en général comme « une chance, un acte généreux de la part des familles, un espoir, quelque chose de positif », ils mettent assez rapidement en évidence deux points de crispation majeure dans leur perception des essais : les essais précoces et la notion de randomisation dans les essais comparatifs.

En ce qui concerne le consentement libre et éclairé, les soignants questionnent surtout le tragique des situations dans lesquelles les essais sont proposés en se demandant dans quelle mesure ces situations ne privent pas les patients et leur famille de la liberté de consentir. Concernant les notes d'information préalable au consentement, aucun des soignants interrogés n'en avait lu une de manière exhaustive.

Perception des essais précoces

Pour 6 des 7 soignants interrogés, évoquer les essais cliniques revenait en priorité à évoquer les essais de phase I. Les deux auxiliaires de puériculture ont dit ignorer qu'il existait plusieurs phases dans les essais et que des enfants pouvaient être inclus dans des essais en dehors de situations palliatives ou d'échecs thérapeutiques.

Étant donné que les soignants que j'ai interrogés semblaient assimiler les essais cliniques dans leur globalité aux essais précoces, ils ont dit éprouver un certain malaise face à cela et ont posé la question de la justification des essais cliniques en phase palliative. Ils ont rapporté qu'il y avait une inadéquation entre les contraintes liées aux essais—allers/retours fréquents au centre investigateur, effets secondaires parfois importants, difficultés de prise des nouveaux médicaments (gros comprimés, mauvais goûts des sirops, nécessité d'observer un jeûne avant et après les prises, etc.), examens biologiques et/ou d'imagerie fréquents- et les bénéfices visibles pour l'enfant. De plus, certains soignants ont pensé que parfois, « on allait trop loin ». Une infirmière a parlé notamment de son malaise quand a été évoquée l'éventualité de la pose d'une sonde naso-gastrique à un enfant en phase palliative pour l'administration du médicament à l'essai.

Certains soignants ont exprimé clairement que pour qu'un essai précoce soit acceptable, il devait, à défaut d'apporter un bénéfice direct pour l'enfant malade, être au minimum dépourvu d'effets secondaires importants. Une certaine qualité de vie des enfants en phase palliative serait donc pour eux l'instrument de mesure de l'acceptabilité de ces essais.

Perception des essais randomisés

Dans les essais comparatifs, l'idée de la randomisation, du tirage au sort, paraît assez déroutante pour les soignants. Outre le malaise face au fait qu'on doit se remettre au « hasard » pour savoir dans quel groupe sera traité un enfant, la randomisation soulève pour les soignants non médicaux la question d'une supposée perte de chance. Il y a comme une présomption de résultat positif a priori pour le nouveau médicament ou la nouvelle association. Forts de cette présomption, certains soignants ont exprimé que, par exemple, ne pas permettre l'accès au médicament en plus à tous les enfants représentait une forme d'inégalité face aux traitements. Une infirmière a dit en se mettant à la place des parents et des patients « comment accepter d'être choisi dans le bras sans alors qu'on vient de vous vanter les bénéfices attendus du médicament en plus ? ». Le principe de l'incertitude qui est à l'origine de ces essais comparatifs semblait donc souvent mal compris par les soignants que j'ai interrogés : si on savait déjà que le bras nouveau était

meilleur que le bras « standard », l'essai comparatif ne serait bien entendu pas réalisé.

Les propositions d'essais randomisés se font le plus souvent à une période proche du diagnostic. Les soignants que j'ai interrogés trouvaient que, dans cette temporalité, les parents et les enfants étaient déjà submergés d'informations et de mauvaises nouvelles. Qu'on attende d'eux qu'ils prennent une décision avant le début du traitement et que, en plus, il puisse résulter de leur consentement que le traitement en question soit tiré au sort avec la possibilité que leur enfant soit dans le groupe sans « le médicament en plus » leur paraissait une situation particulièrement complexe.

La plupart des soignants interrogés pensaient de façon inexacte que, dans les essais comparatifs, la présomption de réussite était très clairement du côté des bras escaladés. Ils avaient le sentiment que l'efficacité était corrélée au nombre de médicaments. Les essais de désescalade sont passés plus sous silence. Pour certains soignants, remettre en question le traitement de référence des maladies curables introduit une certaine dose d'incertitude. Les réflexions de cette soignante résument ces questionnements « J'ai entendu un jour une maman exprimer sa déception parce que le traitement de sa fille a été tiré au sort dans le bras sans le médicament expérimental. Elle semblait très déçue, comme si c'était le médicament de la dernière chance. Du coup, je me suis demandée comment ils [les médecins] leur vendent le truc pour que ça ait autant d'importance sachant qu'on ne sait pas sur le long terme ce que ça fait [. . .]. Quand votre enfant a une maladie grave, et qu'on vous propose un essai clinique, vous avez envie d'y aller, pour avoir toutes les chances de votre côté. Dans quelle mesure vous êtes libre de refuser ? ».

Bien que la randomisation soit le seul moyen de faire des groupes homogènes de patients, son acceptation ne se fait pas sans soulever des questions qui peuvent défier les principes de bienfaisance, de non-malfaisance, d'autonomie et de justice bien connus en éthique. Les soignants ont questionné notamment :

- la valeur d'un consentement recueilli si tôt dans le temps de la maladie ;
- la solidité de l'assurance que, s'agissant aussi bien d'essais où l'on augmente l'intensité du traitement que les essais de « désescalade », l'incertitude est bel et bien contrôlée ; cette notion d'incertitude contrôlée connue sous le terme « équilibre clinique » dans la médecine anglo-saxonne constitue un des fondements éthiques et méthodologiques des essais comparatifs.

Discussion

Il semble qu'il se joue pour les soignants interrogés à minima une tension sinon un conflit éthique autour des essais précoces. La visée première des essais de phase I est la détermination de dose maximale tolérée d'un médicament et l'étude de ses toxicités ; le mieux être du patient concerné en serait une conséquence presque fortuite alors que le soin traditionnel a pour objectif premier la recherche d'un mieux être. Il y a comme un changement de paradigme pour les soignants qui doivent concilier les deux situations. Quand la recherche devient soin et que les soignants doivent

en respecter le cadre exigeant et en même temps continuer à dispenser des soins les plus « personnalisés » et les plus adaptés possibles aux patients en fonction de leur état, il y a intuitivement quelque chose de difficile à concevoir. Parce que l'infirmière est le professionnel en charge de l'administration du médicament à l'essai et participe aussi au recueil des effets secondaires, les essais précoces peuvent devenir un enjeu personnel pour elle. Ces interviews avec des soignants ont révélé que certains avaient du mal, en règle générale, à se distancier des soins difficiles qu'ils prodiguent. Ils pensent porter personnellement la responsabilité des désagréments liés à ces soins. Dans ces conditions, il semble difficile pour eux de percevoir dans la temporalité des soins qui entourent les essais cliniques la visée d'utilité collective intergénérationnelle des essais précoces d'aujourd'hui et l'espoir qu'ils représentent souvent pour les parents et, selon son âge, l'enfant soigné. Une infirmière a dit à ce propos « je ne sais pas si les parents accepteraient de signer si on leur disait que le seul but de l'essai est de permettre la mise au point des médicaments pour les futurs enfants malades », en ne distinguant donc pas l'objectif de l'essai de l'objectif pour le patient lui-même, ses proches et les soignants, à savoir l'espoir d'une possible réponse tumorale au nouveau traitement.

Même si ce travail a porté sur un petit nombre de soignants, il a permis de mettre en lumière la nécessité de plus de formation continue et de plus de communication en matière d'essais cliniques ; d'autant plus dans un contexte de turn-over de l'équipe soignante. Les soignants interrogés ont confié aussi souhaiter être plus associés à la proposition des essais précoces. À la suite de ce travail, des enseignements ont été faits par les pédiatres pour l'équipe soignante sur les essais cliniques et le sujet est régulièrement abordé aux réunions de département par exemple. Une réflexion est menée dans l'équipe en ce moment sur la pertinence d'associer aux travaux du « groupe soins palliatifs » de notre équipe pluridisciplinaire, une réflexion sur les essais précoces.

Les soignants non médicaux que j'ai rencontrés savent qu'ils sont des acteurs importants dans la mise en œuvre des essais. Ils sont réellement conscients de l'importance de contribuer à faire avancer les thérapeutiques en oncologie pédiatrique. Par ailleurs, parce qu'ils n'ont qu'une visibilité partielle du processus d'élaboration des essais, de l'arbre décisionnel, des conditions d'éligibilité des patients, des conditions de faisabilité et des objectifs des essais notamment, ils peuvent être amenés à les vivre comme quelque chose de contre-intuitif. Le fait que ces essais aient lieu à des étapes critiques de la vie des patients, par exemple, au diagnostic et/ou en fin de vie rajoute de la complexité à la réflexion. Il m'a semblé qu'il était question pour les soignants interrogés d'une recherche de sens pour être dans un rapport de cohérence vis-à-vis d'eux-mêmes et aussi vis-à-vis des patients et de leurs familles.

Plus personnellement, ce travail a été pour moi l'occasion d'aller au-delà des évidences qui paraissent simples et de considérer autrement les essais cliniques en oncologie pédiatrique. J'ai pu comprendre que, le plus souvent, les réponses aux questions à caractère éthique concernant ces essais sont à chercher du côté de la justification des dits essais et dans leurs fondements moraux. On peut affirmer qu'il est immoral aujourd'hui dans les

pays développés de ne pas faire de recherche clinique car cela priverait les jeunes patients de l'innovation thérapeutique. En ce qui concerne la justification de la recherche clinique, on peut considérer la quête de l'intérêt supérieur de l'enfant à qui la Convention des Nations Unies pour les droits de l'enfant confère le droit au meilleur état de santé et au meilleur traitement possibles. De plus, la recherche clinique dans un cadre réglementaire clair permet de protéger les enfants des expérimentations sauvages ou de faire peser sur une catégorie d'enfants (en faisant des critères injustes) le poids de la solidarité et de l'altruisme.

Je suis tentée de considérer que le processus de recueil de consentement est un héritage et un projet ; un projet d'autoréalisation de l'homme impliqué dans une dynamique d'innovation thérapeutique. En 1988, la France se dote de la loi Huriot-Sérusclat avec le projet d'organiser une société dans laquelle la recherche biomédicale sera basée sur le consentement de la personne sujet de la recherche. Comme l'écrivent JP. Caverni et R. Gori à la préface du consentement, droit nouveau du patient ou imposture [2], « le savoir total n'existe pas hors le monde céleste des idéalités et son inséparable corrélat qu'est le discours totalitaire. Le savoir est citoyen lorsqu'il est partagé, et il n'est partagé qu'à l'aveu d'un manque. C'est peut-être cela consentir, soit irrémédiablement avouer que quelque chose ou quelqu'un manque ». La recherche du consentement renferme donc le projet de voir advenir pleinement l'homme dans son autonomie au sein d'une société plus juste, surtout dans des circonstances de vulnérabilité.

Pour la soignante que je suis, il est également question d'accepter les règles de la société dont je suis membre en respectant la décision des familles et des patients qui consentent à participer aux essais. Le respect de l'autonomie, des principes de bienfaisance, de non-malfaisance et de justice bien connus du monde des soins sont sous-tendus dans la recherche du consentement. Cette conception de l'homme capable de produire lui-même les lois de son action (donc de s'autodéterminer) est un héritage du Siècle des lumières avec notamment E. Kant qui

formule cet impératif « Agis de telle manière que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre toujours en même temps comme une fin et jamais simplement comme un moyen ». Kant admet que l'être humain peut être considéré comme un moyen (de rechercher des traitements innovants par exemple), mais à condition de le considérer toujours en même temps comme une fin en soi, c'est-à-dire de voir en lui une dignité consubstantielle.

Dans les services de pédiatrie, le projet d'autodétermination par le consentement peut être mis à mal parce qu'il est demandé aux parents de « consentir » à la place de leur enfant dans un contexte de maladie grave. Comme le dit le Pr Zucker dans la préface d'Anthropologie d'un service de cancérologie. De la parole aux choix [3] à propos de la validité du consentement de l'enfant, « [...] de fait, la valeur éthique du consentement ne réside pas dans son contenu, mais dans son existence ».

Remerciements

Pr François Doz, Institut Curie.

Dr Franck Bourdeaut, Institut Curie.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Douçot MS. Regards soignants sur la recherche clinique en oncologie pédiatrique ; le consentement éclairé et la possibilité de refus. (mémoire de DU d'Éthique). Paris: Université Paris-Sud et espace éthique AP-HP; 2013.
- [2] de Caverni JP, Gori R. Le Consentement. Droit nouveau du patient ou imposture. Paris: In Press Editions; 2005.
- [3] Bonnet M. Anthropologie d'un service de cancérologie pédiatrique. De la parole au choix. Paris: l'Harmattan; 2011.