

> La restitution aux participants d'essais thérapeutiques des résultats statistiques globaux de ces essais répond au respect des droits des patients et de la dignité humaine ; elle est une norme éthique de la recherche clinique. Les personnes atteintes d'un cancer qui ont participé à un essai clinique souhaitent connaître les résultats de cet essai. En analysant la littérature sur la restitution des résultats, nous nous interrogeons dans cet article sur la signification que les participants donnent à la notion de résultats et sur leurs attentes. En illustrant quelques dilemmes et enjeux de l'articulation soins/recherche, cette revue souligne les difficultés et les risques pour la relation médecin-malade d'un dispositif qui figerait de manière univoque les modalités de restitution des résultats globaux des essais thérapeutiques aux participants. <

La restitution des résultats statistiques globaux des essais thérapeutiques aux participants de ces essais est inscrite dans la législation française depuis la loi relative aux droits des malades du 4 mars 2002 comme un droit du malade [1]. Cette loi considère que les participants doivent avoir le choix d'accéder aux résultats, mais n'indique aucune modalité précise de restitution des résultats. Au-delà du cas français et afin d'établir des recommandations pour les investigateurs, la communauté scientifique s'interroge sur les meilleures modalités de cette restitution, sur les perceptions des participants de la recherche et sur l'impact de ces résultats sur l'expérience de la maladie [2].

Il existe un consensus pour considérer que la majorité des personnes atteintes d'un cancer qui ont participé à un essai clinique souhaitent connaître les résultats de cet essai [1-3], ou pensent avoir le droit d'en être informées [4]. Seule une minorité de patients - entre 2 % [5] et 10 % [3] - préféreraient ne pas avoir accès aux résultats. L'objectif de notre analyse de la littérature sur ce sujet est d'interroger précisément le sens que prend pour les patients la notion de résultats. Cette notion s'intègre

Que signifie pour les participants la notion de « résultats » d'un essai thérapeutique ?

Aline Sarradon-Eck^{1,2}, Julien Mancini^{3,4},
Dominique Genre^{5,6}, Juliette Sakoyan¹,
Alice Desclaux⁷, Claire Julian-Reynier^{3,5}



¹ Aix-Marseille Univ, UMR 8562, 13094 Aix-en-Provence, France ;

² APHM, hôpital Sainte-Marguerite, Pôle Psychiatrie sud, 13009 Marseille, France ;

³ Inserm/IRD/Aix-Marseille Univ ; UMR 912 (sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés), 13009 Marseille, France ;

⁴ APHM, hôpital de la Timone, service de santé publique et d'information médicale, 13005 Marseille, France ;

⁵ Institut Paoli Calmettes, Marseille, France ;

⁶ CRCM-UMR 891, Marseille, France ;

⁷ IRD, UMI 233, Dakar, Sénégal.

aline.sarradon@wanadoo.fr

julien.mancini@univmed.fr

genre@arseille.fnclcc.fr

sakoyan.juliette@orange.fr

alice.desclaux@ird.fr

claire.julian-reynier@inserm.fr

dans leur expérience des essais cliniques, et plus généralement dans leur expérience de la maladie cancéreuse et des traitements. En d'autres termes, il s'agit de se demander si les études qui rapportent les « souhaits » des patients d'être informés des résultats des essais cliniques reflètent bien les attentes de ces derniers.

Résultat : un mot, plusieurs interprétations

Résultats individuels versus résultats statistiques

Dans les études publiées, plusieurs sens sont donnés au mot « résultat » dans le contexte des essais thérapeutiques. Pour certaines participantes d'un essai évaluant l'efficacité du trastuzumab utilisé comme adjuvant du traitement de référence dans le cancer du sein, le terme résultat est bien interprété dans un sens collectif : rapport efficacité/toxicité globale pour l'ensemble des participantes et progression des connaissances médicales permettant d'améliorer ultérieurement le traitement de la maladie. Pour d'autres femmes, le terme résultat renvoie à leur situation personnelle, c'est-à-dire aux effets du protocole expérimental sur leur propre santé et sur le risque de rechute de leur maladie [6].

Ce premier malentendu autour de la notion de résultat de la recherche clinique ne doit pas être interprété comme une erreur ou une mauvaise compréhension par les patientes de l'information médicale qui leur a été délivrée. Certains auteurs suggèrent qu'il s'agit d'une interprétation alternative [7] sous-tendue par l'attente des participants à un protocole de recherche clinique d'une personnalisation des résultats et de la relation avec le chercheur-clinicien [6]. Cette interprétation de la notion de résultat traduit également la difficulté qu'ont les participantes à différencier soins et recherche [8-10]. Celle-ci intervient dès le stade du recueil du consentement du patient à participer à un essai clinique, et les auteurs anglo-saxons la décrivent sous le terme de « *therapeutic misconception* » [11, 12]. Ce concept recouvre la surestimation qui est faite par les patients et les médecins des bénéfices directs de l'essai clinique pour la santé de la personne, et la sous-estimation de l'objectif premier de la recherche clinique qui est d'abord de produire des connaissances scientifiques généralisables à l'échelle d'une population [13, 14].

Nous avons montré dans une étude qualitative [6] que le brouillage des frontières entre soins et recherche crée des attentes particulières à l'égard de l'essai et peut susciter l'interprétation des femmes. En effet, les participantes interviewées, dans leur grande majorité, ont eu le sentiment d'avoir bénéficié d'une chance supplémentaire de rémission, voire de guérison, soit parce qu'elles étaient tirées au sort dans le bras correspondant à l'administration de la molécule testée (qui était perçue comme un traitement supplémentaire et non comme une expérimentation), soit parce qu'elles pensaient avoir bénéficié d'un meilleur suivi du fait de leur participation à l'essai thérapeutique [6]. Cette perception de l'essai clinique comme le seul moyen d'accéder à un traitement innovant et performant et de bénéficier d'un meilleur suivi est d'ailleurs soulignée par de nombreux auteurs [8, 10, 15, 16], particulièrement dans des contextes sociaux d'inégalités face à l'accès aux soins [9].

Des résultats concernant un traitement connu et/ou connoté positivement

Lors de la restitution des résultats globaux d'un essai thérapeutique qui évalue une molécule déjà connue, les participants peuvent confondre ces résultats avec ceux d'un essai précédent, ciblant d'autres populations et d'autres indications médicales. Ainsi, nous avons montré dans le contexte du traitement du cancer du sein [6] que plusieurs des participantes à un essai qui évaluait l'efficacité du trastuzumab administré comme adjuvant, ont confondu les résultats de cet essai -non significatifs [17] - avec ceux d'essais précédents montrant une avancée thérapeutique significative [18, 19].

De plus, ces patientes pensaient avoir été confortées dans cette interprétation par leurs médecins, qui étaient particulièrement favorables à cette molécule. Certains auteurs soulignent que la tendance des oncologues à estimer de façon trop optimiste des résultats de la recherche pouvait être à l'origine d'une sélection de l'information donnée et reçue [20]. L'absence de signification statistique dans un essai des bénéfices du traitement testé peut les conduire à considérer que l'étude elle-même n'a pas de valeur

clinique ou scientifique. Cela se traduit par un biais résultant de la sélection des essais dont les résultats seront publiés et occuperont ensuite la scène médiatique [21]. Des résultats non significatifs confrontent les chercheurs-cliniciens à un dilemme éthique : s'ils sont recevables dans un contexte de recherche, car ils font progresser la connaissance scientifique, des résultats non significatifs peuvent être connotés comme une intervention thérapeutique « pour rien » dans le contexte clinique. Cette intervention se situe dès lors à la limite des normes éthiques médicales, car elle n'a pas apporté de bénéfice au patient tout en lui faisant perdre son temps et en l'ayant éventuellement exposé aux risques de toxicité du traitement évalué. Pour résoudre ce dilemme éthique, les oncologues sont amenés à adopter une attitude de « purs cliniciens » [22], ce qui peut les conduire à une torsion dans l'interprétation des résultats pour les rendre « positifs » en mettant l'accent sur les « bons résultats » de l'intervention sur le patient qu'ils ont en face d'eux, afin de respecter la norme, implicite en cancérologie, de maintenir l'espoir [23].

Le sens de la restitution

Vouloir et ne pas vouloir connaître les résultats de la recherche

La littérature suggère que la restitution des résultats de la recherche clinique peut avoir de nombreux bénéfices psychologiques pour les participants : induire satisfaction et soulagement [2] ; (re)donner aux participants un rôle central ; et réduire le risque d'une perception de leur part d'être exploités par les chercheurs [24]. Cependant, des conséquences psychologiques délétères ne sont pas à écarter : angoisse pour les familles des participants décédés ; culpabilité des « survivants », s'ils ont été randomisés dans un bras de traitement plus performant, et, *a contrario*, souffrance ou anxiété pour les autres [24]. De plus, la restitution des résultats, qui intervient parfois plusieurs années après le diagnostic, peut entraîner un désagréable retour en arrière [1, 25, 26]. En outre, selon l'évolution naturelle de la maladie, selon le moment où se produit la restitution dans la trajectoire de maladie du patient, et selon le bras d'inclusion auquel il a été assigné, l'annonce des résultats peut être soit une « bonne » soit une « mauvaise » nouvelle. Celle-ci induit alors ici l'anticipation d'une possible rechute qui plonge les participants dans l'incertitude. Dès lors, des auteurs préconisent un accompagnement psychologique pour les individus confrontés aux mauvais résultats d'un essai auquel ils ont participé [3].

Cette anticipation explique que, dans l'étude de J. Mancini *et al.* [27] seules 47 % des femmes interrogées qui avaient un accès à Internet et avaient été informées de la mise en ligne – sur un site Web dédié – des résultats de l'essai auquel elles avaient participé, ont consulté ces résultats. Leur refus ou leur oubli de la consultation du document électronique d'information correspondait à une démarche de mise à distance de l'épisode « maladie » visant à atténuer la charge émotionnelle liée à une remémoration de la phase des traitements anticancéreux vécue douloureusement par l'ensemble des femmes, et à atténuer l'angoisse d'une survenue possible de la rechute [6].

Un temps d'échange qui s'inscrit dans la relation médecin-malade

Que les résultats suscitent un retour en arrière ou une anticipation chez la patiente, dans les deux cas c'est bien *via* le prisme du vécu temporel et personnel de la maladie que les résultats sont appréhendés. Le registre du vécu, à la différence du registre intellectuel, se déploie dans l'expérience singulière du patient. Ainsi, l'enquête qualitative menée par Dixon-Woods *et al.* [26] auprès de vingt femmes enceintes ayant participé à un essai clinique sur des antibiotiques au cours de la grossesse, montre que lorsque les participantes sont peu désireuses de recevoir les résultats globaux de la recherche, la raison invoquée renvoie à l'intérêt qu'elles accordent préférentiellement à leur histoire personnelle de la maladie. De même, les participants à une recherche clinique interrogés par Dorsey *et al.* [28] préféraient que la restitution des résultats leur soit donnée lors d'une consultation, qui permettait une interaction avec le clinicien et une individualisation des résultats. Ces constats rejoignent ceux de Mancini *et al.* [27] montrant que 74 % des participantes d'un essai souhaiteraient être informées des résultats à l'occasion d'une consultation. Notre étude [6] insiste sur les attentes des participantes, qui souhaitent que les résultats de l'essai clinique auquel elles ont participé soient individualisés, en d'autres termes, la transmission d'une information sur leur propre maladie (efficacité du traitement, effets secondaires). Elles souhaitent que cette restitution s'inscrive dans un dispositif privilégiant la relation personnalisée avec leur oncologue référent qui connaît leur histoire, qui a une vision globale de la personne, qui peut prévoir et s'ajuster aux réactions de la patiente. De plus, elles estiment qu'une restitution en face à face est une marque du respect et de la reconnaissance qu'elles attendent du médecin comme un « contre-don » à leur participation à la recherche.

L'autonomie, oui mais...

Fernandez *et al.* [24] suggèrent qu'une restitution complète suppose un document écrit et la possibilité d'aller consulter des informations techniques. Les participants eux-mêmes approuvent dans certains cas le support écrit qui permet une consultation qui n'est pas limitée dans le temps et peut se faire en privé, tandis que d'autres regrettent son manque d'information personnalisée et préféreraient une restitution lors d'une conversation téléphonique ou lors d'une consultation [26]. Une restitution *via* Internet (site web dédié) est peu appréciée par les participants à la recherche clinique [4, 27]. Ceux qui y sont favorables le sont pour l'autonomie que cette modalité de restitution

leur donne (mêmes arguments pour le courrier postal), car ils peuvent accéder à l'information quand ils en ont le temps et le désir. Ceux qui la refusent dénoncent le risque de mauvaise interprétation, le caractère impersonnel de l'information délivrée parce qu'elle n'apporte que des informations générales et non singulières [6], et la charge émotionnelle qu'elle comporte, notamment par l'inquiétude qu'elle suscite chez les patients qui ne peuvent pas poser de questions [29].

Les réticences des participants à la recherche clinique sont importantes à prendre en compte, alors que la restitution des résultats par le truchement d'un site web dédié est envisagée pour en faciliter l'organisation, alléger le coût financier et la charge de travail des médecins [4].

Les travaux de Partridge *et al.* [1, 3, 29] suggèrent que la majorité des participantes à un essai randomisé relatif au traitement du cancer du sein accepteraient de recevoir les résultats par courrier. Toutefois, notre étude [6] montre que les participantes estiment que la restitution des résultats par le biais d'un courrier postal ou électronique, *via* un site web dédié, ou un appel téléphonique, n'est pas à la hauteur de l'expérience des traitements qu'elles ont subis au cours de l'essai auquel elles ont participé. Pour ces personnes, le caractère unilatéral et impersonnel de ces modes de restitution, apparentés à des procédures administratives, les disqualifient pour une démarche qui, si elle n'est pas réductible à un contre-don, s'inscrit dans une relation soignant-soigné au long cours qui nécessite un contact direct prenant valeur de reconnaissance.

Peu de travaux ont évalué les préférences ou réticences des participants à ce que la restitution ait lieu lors d'une réunion collective. Dans l'étude de Avins *et al.* [30], moins de 10 % des participants à un essai randomisé d'un traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate sont venus à la réunion de restitution proposée. L'étude de Mancini *et al.* [27] montre que seulement 23 % des participantes à un essai randomisé d'un traitement adjuvant du cancer du sein y sont favorables. Notre étude [6] souligne que la plupart des femmes ne sont pas favorables à une restitution lors d'une réunion pour des raisons pratiques, mais surtout psychologiques (stratégies de mise à distance de la maladie et de la période des traitements, refus d'une généralisation).

Conclusion

Cette revue de la littérature montre quelques dilemmes et enjeux de l'articulation soins/recherche, souligne les difficultés et les risques pour la relation

médecin-malade d'un dispositif qui figerait de manière univoque les modalités de restitution des résultats globaux des essais thérapeutiques aux participants.

Elle montre aussi que la restitution de l'information sur les résultats des essais thérapeutiques s'inscrit dans les mécanismes qui régissent la relation médecin/malade en tant que relation sociale. Les patients préfèrent une restitution en face à face avec leur oncologue, soulignant la fonction d'échange que doit constituer, de leur point de vue, le retour des résultats. Privilégier la consultation comme dispositif de retour des résultats, c'est privilégier la dimension de transaction symbolique de don et contre-don et la reconnaissance mutuelle, au cœur de la relation soignante. C'est aussi souligner que seule la durée d'un tête-à-tête avec un soignant est en mesure de rendre ce qu'au travers de leur maladie les patients ont donné en participant à un essai clinique, et d'honorer la confiance qu'ils ont accordée à leur médecin. Les participants mesurent le respect que leur portent les médecins à l'aune du temps que ces derniers passent avec eux. Ce dernier point est en contradiction avec les contraintes actuelles d'accélération des cadences de travail des soignants imposée par la gouvernance hospitalière. ♦

SUMMARY

How to share results of clinical trials with study participants?

Informing research participants of the results of clinical trials in which they were enrolled is in agreement with patients' rights and human dignity; such feedback is considered an ethical standard applied to clinical research. Cancer patients who participate in a clinical trial usually want to know the results. Here we analysed the literature about the different ways of disclosure of clinical trial results to participants, questioning their expectations and the meanings they give to the results. We describe some of the dilemma and intertwining between clinical care and clinical research. We highlight how the standardisation of sharing such results to participants could raise difficulties particularly for the relationship between doctor and patients. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Partridge AH, Winer EP. Informing clinical trial participants about study results. *JAMA* 2002 ; 288 : 363-5.
2. Shalowitz D, Miller F. Communicating the results of clinical research to participants: attitudes, practices, and future directions. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e91.
3. Partridge AH, Wong JS, Knudsen K, et al. Offering participants results of a clinical trial: sharing results of a negative study. *Lancet* 2005 ; 365 : 963-4.
4. Fernandez CV, Gao J, Strahlendorf C, et al. Providing research results to participants: attitudes and needs of adolescents and parents of children with cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 878-83.
5. Johnson L, Barret-Lee P, Ellis P, Bliss JM. How do patients want to learn of results of clinical trials? A survey of 1431 breast cancer patients. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 34-8.
6. Sarradon-Eck A, Mancini J, Sakoyan J, et al. Restitution des résultats d'un essai clinique aux participantes : malentendus, significations multiples et attentes plurielles, *Workshop CanBios Innovation en génomique et recherche clinique en cancérologie : enjeux de sciences humaines économiques et sociales*. Marseille, 8 avril 2011.
7. Dixon-Woods M, Ashcroft RE, Jackson CJ, et al. Beyond misunderstanding: written information and decisions about taking part in a genetic epidemiology study. *Soc Sci Med* 2007 ; 65 : 2212-22.

8. Easter MM, Henderson GE, Davis AM, et al. The many meanings of care in clinical research. *Soc Health Illn* 2006 ; 28 : 695-712.
9. Timmermans S, McKay T. Clinical trials as treatment option: Bioethics and health care disparities in substance dependency. *Soc Sci Med* 2009 ; 69 : 1784-90.
10. Hallowell N, Cooke S, Crawford G, et al. Distinguishing research from clinical care in cancer genetics: theoretical justifications and practical strategies. *Soc Sci Med* 2009 ; 68 : 2010-7.
11. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW. The therapeutic misconception in clinical research: Informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psychiatry* 1982 ; 5 : 319-29.
12. Lidz CW, Appelbaum PS, Grisso T, Renaud M. Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. *Soc Sci Med* 2004 ; 58 : 1689-97.
13. Henderson GE, Easter MM, Zimmer C, et al. Therapeutic misconception in early phase gene transfer trials. *Soc Sci Med* 2006 ; 62 : 239-53.
14. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e324.
15. Featherstone K, Donovan JL. Why don't they just tell me straight, why allocate it? The struggle to make sense of participating in a randomised controlled trial. *Soc Sci Med* 2002 ; 55 : 709-19.
16. Julian-Reynier C, Genève J, Dalenc F, et al. Assessment of care by breast cancer patients participating or not participating in a randomized controlled trial: a report with the patients' committee for clinical trials of the Ligue nationale contre le cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3038-44.
17. Spielmann DJ, Roche H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS04 trial. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 6129-34.
18. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1659-72.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1673-84.
20. Löwy I. *Cancer de chercheurs cancer de cliniciens. Trajectoire d'une innovation thérapeutique*. Paris : Édition des Archives Contemporaines, 2002.
21. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 252-60.
22. Miller FG, Rosenstein DL, DeRenzo EG. Professional integrity in clinical research. *JAMA* 1998 ; 280 : 1449-54.
23. DelVecchio Good MJ, Good B, Schaffer C, Lind SE. American oncology and the discourse on hope. *Cult Med Psychiatry* 1990 ; 14 : 59-79.
24. Fernandez CV, Kodish E, Shurin S, Weijer C. Offering to return results to research participants: attitudes and needs of principal investigators in the children's oncology group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 ; 25 : 704-8.
25. Wang L. Researchers push for sharing of trial results with participants. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 1049-50.
26. Dixon-Woods M, Jackson C, Windrige KC, Kenyon S. Receiving a summary of the results of a trial: qualitative study of participants' views. *Br Med J* 2006 ; 332 : 206-10.
27. Mancini J, Genre D, Dalenc F, et al. Participants' uptake of trial results: a randomised experiment. *Br J Cancer* 2010 ; 102 : 1081-4.
28. Dorsey ER, Beck CA, Adams M, et al. Communicating clinical trial results to research participants. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 1590-5.
29. Partridge AH, Wolff AC, Marcom PK, et al. The impact of sharing results of a randomized breast cancer clinical trial with study participants. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 115 : 123-9.
30. Avins AL, Bent S, Padula A, et al. Initial experience with a group presentation of study to research participants. *Trials* 2008 ; 9 : 16.

TIRÉS À PART

A. Sarradon-Eck