

}} AMIEL P. « Éthique de la recherche en psychiatrie », p. 43-52 dans JD GUELFY, F. ROUILLON et L. MALLET, *Manuel de psychiatrie*, 4e édition, Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2021.

Éthique de la recherche en psychiatrie

Philippe Amiel

La réflexion éthique dans le domaine de la recherche en psychiatrie implique, pour le chercheur, de prendre en compte tout à la fois des considérations éthiques générales (1), des éléments propres à la recherche en psychiatrie (2) et une réflexion sur son engagement et son éthique personnels (3).

1) Principes éthiques généraux

L'exigence d'un consentement spécial du sujet de recherche est une notion très ancienne. Son origine, comme celle du consentement aux soins, est pénale. Pour la loi pénale, il y a une différence entre l'atteinte à l'intégrité du corps d'autrui par le moyen d'un coup de scalpel porté dans une rixe, et cette même atteinte par le même moyen dans le cadre de l'exercice médical. Dans le premier cas, la répression légale a vocation à s'appliquer. Dans le second cas, le « fait justificatif » de l'exercice médical permis par la loi neutralise le caractère répréhensible — délictuel ou criminel — de l'atteinte. La permission de la loi consentie au médecin repose sur un ensemble de conditions qui doivent être remplies simultanément et intégralement, parmi lesquelles: être autorisé, dans les conditions prévues par la loi et les règlements, à exercer la médecine (art. 4111-1 du code de la santé publique – CSP) ; que l'acte médical soit nécessaire (art. 16-3 du code civil), qu'il soit conforme aux « connaissances médicales avérées » (art. L 1110-5 du CSP) ; *et que le patient soit consentant* (art. 16-3 code civil et art. L 1111-4 du CSP). En 1859, le tribunal correctionnel de Lyon condamne deux médecins pour avoir expérimenté à l'hôpital sur la transmission de la syphilis au moyen d'une inoculation de pus pratiquée sur un enfant de 10 ans (qui contracta effectivement la maladie) : « Les faits reprochés aux prévenus, juge le tribunal, sont d'autant plus répréhensibles qu'ils se sont accomplis sur un enfant *incapable de tout consentement libre* ». Les prévenus furent condamnés à peine d'amende pour coups et blessures. Les faits, comprend-on, auraient été « moins répréhensibles » s'ils avaient été commis sur un adulte consentant, mais il reste que, en 1859, et cela jusqu'à la loi du 20 décembre 1988 qui les autorise expressément, les expérimentations sur l'homme n'entraient pas dans la permission de la loi en France. Dans les autres pays expérimentateurs, au début du XXe siècle, la situation juridique de la recherche sur l'être humain est variable, mais elle appelle dans tous les cas un consentement spécial distinct du consentement aux soins. En 1900, la Commission de la fièvre jaune qui accompagne l'armée des États-Unis à Cuba organise une série d'expériences et fait signer un contrat aux sujets, qui spécifie qu'ils consentent librement à participer et que les risques encourus ne sont pas supérieurs à ceux qu'occasionnerait une contamination naturelle [1]. La même année, en Allemagne, à la suite d'un scandale, le ministère de la santé rappelle la nécessité de recueillir un consentement spécial lorsqu'il s'agit d'enrôler des patients dans une expérimentation, et de limiter les risques au strict nécessaire. Et encore en Allemagne — ironie

de l'histoire — en 1931 [2]. En France, jusqu'à la loi de 1988, on expérimente autant qu'ailleurs, sous couvert d'activité médicale licite.

Si ces principes éthiques et juridiques généraux sont parfaitement connus depuis le début du XXe siècle, ils ont peu d'effet sur les pratiques tandis que les sanctions sont rares. La révélation, en 1946-1947, lors du « procès des médecins » à Nuremberg, des expériences pratiquées dans des conditions abominables dans les camps allemands, ne change pas immédiatement la donne, mais elle s'impose comme une date clé dans la construction des principes éthiques et juridiques de l'expérimentation sur l'être humain.

Le procès et le code de Nuremberg

Le « procès des médecins » de Nuremberg vise 23 accusés, des médecins pour la plupart, prévenus de divers crimes, mais tous au moins d'avoir pratiqué des expérimentations sur des prisonniers — dont certains souffraient de troubles psychiatriques ou de retard mental [3]. Les juges de Nuremberg agissaient dans le cadre de dispositions internationales qui confèrent à leur décision le caractère d'une jurisprudence pénale internationale. Ils avaient conscience du caractère historique du jugement qu'ils avaient à rendre. Ils prirent soin de demander à deux experts médecins, consultés séparément, une synthèse des principes déontologiques en usage à l'époque des faits d'expérimentation concernés. Les principes dégagés par ces travaux d'experts ont été utilisés pour juger si les faits d'expérimentation présentés au tribunal étaient licites ou non, si les médecins qui les avait pratiqués étaient ou non des bourreaux (seize accusés furent condamnés, dont sept à la peine capitale). La liste des dix critères de licéité des expérimentations sur l'homme, contenue dans le jugement de Nuremberg circula rapidement de manière autonome sous le nom de « code de Nuremberg ». Elle ne prend une place véritablement prépondérante dans les références des « bioéthiciens » que dans les années 1990 [4].

Le premier principe du « code de Nuremberg » est, logiquement, le consentement du sujet d'expérience. Les autres principes concernent notamment la nécessité de minimiser les risques encourus par les participants, la possibilité de se retirer de l'étude à tout moment et l'obligation pour les investigateurs d'interrompre la recherche en cas de danger pour le sujet. Il est requis que les investigateurs soient du plus haut niveau de compétence sur les plans scientifique mais aussi moral. Les recherches inutiles ou dangereuses sont proscrites, de même, celles dont la qualité scientifique insuffisante ne permettrait pas de conclure et qui exposent de ce fait inutilement les sujets à des risques. Le texte de Nuremberg ne distingue pas entre recherche sur personnes malades et non malades.

Après-guerre, la protection des sujets d'expérimentation se construit à l'échelle internationale et se décline, dans un second temps, à l'échelle nationale. Ce mouvement trouve son expression dans des textes juridiques (des traités internationaux ou des textes nationaux à portée internationale), déontologiques (fixant les devoirs professionnels), éthiques (évoquant la façon bonne ou juste de se comporter), mais aussi techniques (les normes de pratique détaillées par la réglementation, les « bonnes pratiques »). Les relations et renvois entre ces différents types de textes sont constants au point qu'on a caractérisé le domaine comme un ensemble « internormatif ». Mais c'est la réaction aux accidents et scandales — qu'il s'agisse de médicaments insuffisamment testés ou d'expérimentations abusives — qui a été, avec la préoccupation industrielle pour

l'harmonisation des procédures d'autorisation de mise sur le marché, le véritable moteur de l'évolution normative.

Les déclarations d'Helsinki de 1964 et 1975

Après le procès de Nuremberg, les expérimentateurs des nations alliées n'ont pas vu le rapport entre leurs pratiques et celles des bourreaux nazis. Ces expérimentateurs n'étaient pas, à l'évidence, des bourreaux nazis, mais leurs pratiques d'expérimentation dans l'après-guerre (et, en réalité, jusque dans les années quatre-vingt) pouvaient ne satisfaire aucun des critères du « code de Nuremberg » comme l'indiquent les alertes lancées par Beecher en 1966 [5]. En réaction à l'émotion planétaire suscitée par le scandale de la thalidomide – un médicament insuffisamment testé qui provoquait des malformations du fœtus [6] –, révélé en 1961, les États-Unis, puis l'Europe prirent des textes plus exigeants sur la composition des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, imposant des tests d'efficacité (et plus seulement d'innocuité) pratiqués sur l'homme (« *Kefauver-Harris Amendment* », 1962, aux États-Unis ; directive 65/CEE de 1965 en Europe). À cette occasion, la question des essais sur l'homme fut mise en pleine lumière et le monde médical pris les devants dans la crainte que des règles mal adaptées lui soient imposées de l'extérieur : en 1964, la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale réaffirma ainsi les règles de protection des sujets d'expérience. On y retrouve le contenu du « code de Nuremberg », mais dans une version « médicalisée » beaucoup moins contraignante : dans le cas des expérimentations avec des malades, par exemple, le recueil du consentement n'est prescrit que « dans la mesure du possible et compte tenu de la psychologie du patient ».

Le tournant décisif, en matière de protection des sujets est consécutif à un autre scandale, révélé par la presse en 1972 et vécu comme un séisme moral aux États-Unis, celui de la cohorte de Tuskegee (une petite ville d'Alabama) : une cohorte de Noirs américains atteints de la syphilis, pilotée par le ministère de la santé américain, y était à l'étude depuis 1932, les participants étant maintenus hors traitement (même après l'arrivée de la pénicilline) pour étudier l'histoire naturelle de la maladie [7]. En 1974, les États-Unis adoptent une loi fédérale de grande portée sur la protection des sujets d'expérience, le *National Research Act* qui impose le recueil systématique du consentement des sujets et la revue préalable des protocoles de recherche par un comité indépendant. En 1975, la déclaration d'Helsinki est révisée dans le même sens à Tokyo et contient, en outre, un article qui prescrit que les comptes rendus d'essais cliniques non conformes à la Déclaration ne soient plus publiés (art. 8). Cette disposition eut un effet majeur sur les pratiques de recherche quand les éditeurs de grands journaux médicaux décidèrent en 1978 (et commencèrent effectivement) de l'appliquer strictement.

Le *National Research Act* de 1974 avait institué la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*. La « recherche comportementale », comme on le note, était incluse dans le champ d'investigation de la Commission. La Commission nationale rédigea, à partir d'enquêtes remarquablement documentées, des rapports sur les situations de recherche les plus problématiques : les enfants, les prisonniers, les fœtus, mais aussi les malades mentaux institutionnalisés et la psychochirurgie. Elle donna également un texte fondamental de l'éthique de la recherche : le rapport Belmont (publié en 1978, inscrit au *Federal Register* en 1979).

Le rapport Belmont de 1978

Le rapport Belmont, dénommé d'après le nom du centre de conférence Belmont (Maryland) où se tinrent les réunions, formule les principes applicables à l'éthique de la recherche. Le rapport Belmont distingue :

1. le principe de *respect des personnes* et de leur autonomie, qui se réalise dans le recueil du consentement éclairé ;
2. le principe de *bienfaisance* (au sens de « bien faire » autant que « faire le bien »), qui se réalise dans l'évaluation de la balance entre risques et bénéfices et dans la science « bien faite » (« ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique », rappellera le CCNE, Avis n° 29, 1992) ;
3. le principe de *justice* (distributive) qui se réalise dans la sélection juste des sujets, le partage équitable des chances et les disques, des bénéfices et des contraintes de la recherche (entre pays du Nord et du Sud, notamment).

Ces trois principes du rapport Belmont sont usuellement complétés par le principe de « non-malfaisance », fournissant alors l'approche dite « principliste » en éthique biomédicale, objet aujourd'hui d'un très large consensus. Le manuel classique de Tom Beauchamp et James Childress (qui participèrent par ailleurs à la rédaction du rapport Belmont) détaille cette « *four-principles approach* » qui s'est imposée comme le cadre éthique de référence pour la biomédecine [8].

Les textes normatifs internationaux et européens

Dans la continuité de Nuremberg, le Pacte de New York sur les droits civils et politiques (ONU, 1966), dans son article 7, assimile à la torture ou à des « traitements cruels, inhumains ou dégradants » le fait de « soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique ». Les principes adoptés par les textes européens (Union européenne : directive 2001/20/CE, règlement UE n° 536/2014 ; Conseil de l'Europe : Convention d'Oviedo, 1997, et protocole additionnel de Strasbourg, 2005) et internationaux sont en conformité. Un dispositif d'harmonisation réglementaire a d'ailleurs été mis en place au début des années quatre-vingt-dix, réunissant notamment Europe, États-Unis et Japon (« *International Council for Harmonisation* »).

La loi du 20 décembre 1988 en France

En France, l'expérimentation médicale sur l'être humain n'est autorisée que depuis la loi du 20 décembre 1988, dite « loi Huriet », du nom du sénateur Claude Huriet qui en porta (avec un autre sénateur, Franck Sérusclat) la proposition. La loi a été modifiée à de nombreuses reprises, notamment en 2004, 2012 et 2016. Ses dispositions figurent dans le CSP aux articles L 1121-1 et suivants. Dans la version initiale votée en 1988, le régime d'encadrement des recherches biomédicales était différencié selon que la recherche était « thérapeutique » ou « non thérapeutique », comme le faisait la déclaration d'Helsinki, sous les expressions (à partir de 1990) « avec ou sans "bénéfice individuel direct" » (BID). Cette distinction s'est avérée « source de perplexités depuis que la loi existe » dira le CCNE en 1998 (Avis n° 58). La qualification des recherches n'était pas toujours évidente ; elle brouillait de caractère spécifique de l'acte de recherche par rapport aux soins ; le régime des recherches « sans BID » (incluant les essais sur volontaires

sains) était beaucoup plus contraignant, de sorte que les dispositions de la loi étaient souvent contournées, de nombreuses recherches « sans BID » étant abusivement qualifiées de recherches « avec BID ». Cette distinction fut abandonnée à l'échelle internationale, d'abord par la déclaration d'Helsinki lors de sa révision à Édinbourg en 2000, puis par la législation européenne de 2001. Elle fut, de même, abandonnée en France en 2004.

La loi française en vigueur, issue de la révision de la loi 2012-300 du 5 mars 2012 (loi Jardé) et de l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 qui la fit entrer en vigueur, quant à elle abandonne l'expression « recherches biomédicales » au profit de « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH) sans en changer la définition, soit : « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (art. L 1121-1 CSP). La « personne humaine », pour les juristes, est le titulaire des droits fondamentaux. Ce changement terminologique place ainsi sans ambiguïté la protection des sujets de recherche sous le sceau des droits fondamentaux. Les RIPH sont autorisées sous réserve de satisfaire aux conditions posées par la loi, présentées en cinq chapitres.

Le premier chapitre définit les « principes généraux » de l'autorisation des RBM : direction ou surveillance d'un « médecin justifiant d'une expérience appropriée » (L 1121-3) ; avis préalable d'un comité de protection des personnes (CPP) et autorisation de « l'autorité compétente » (l'Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM), à l'art. L 1121-4 ; impératif de protection des personnes, particulièrement des populations vulnérables (femmes enceintes, personnes privées de liberté, majeurs protégés ou « hors d'état d'exprimer leur consentement ») qui ne peuvent être sollicités de participer que sous certaines conditions (L 1121-5 à -9) ; gratuité de la participation, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, une « indemnité en compensation des contraintes subies », qui ne peuvent être proposées ni aux personnes spécialement protégées ni aux malades placés en soins psychiatriques sans leur consentement (L 1121-11) ni, d'ailleurs, à aucune personne « admise[...] dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche », c'est-à-dire, notamment, à aucun malade déjà hospitalisé.

Le chapitre II est consacré à « l'information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et [au] recueil de son consentement ». Les conditions requises dans les situations spéciales (enfants, majeurs protégés ou hors d'état d'exprimer leur consentement) sont détaillées : indépendamment de l'information et de l'autorisation des représentants légaux ou du tiers de confiance, l'information doit être délivrée à la personne concernée « adapté à [sa] capacité de compréhension », « l'adhésion personnelle doit être recherchée » et « il ne peut être passé outre [au] refus ou à la révocation de [l']acceptation ».

Le chapitre III détaille le rôle et le fonctionnement des CPP et de « l'autorité compétente ». Le chapitre IV, abrogé, détaillait le régime des recherches biomédicales sans « bénéfice individuel direct ». Le chapitre V est consacré aux « dispositions particulières à certaines recherches » et vise notamment les essais de thérapie génique.

La révision de 2012 (« loi Jardé »)

Une révision majeure de la loi est intervenue en 2012 avec la loi Jardé (du nom du député Olivier Jardé qui en porta la proposition), relative aux « recherches impliquant la personne humaine » (RIPH). En mobilisant l'expression « personne humaine » dans le titre de la loi, le législateur a

placé explicitement la participation aux essais cliniques sous le sceau des droits fondamentaux (mais c'était, en réalité, déjà le cas).

L'entrée en vigueur de la loi Jardé – qui dépendait de la publication de textes d'application – est restée en suspens jusqu'à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016. Ce dernier texte apporte différentes modifications à la loi, prenant en compte notamment le bouleversement normatif déterminé par le règlement européen adopté en 2014 (Règlement UE n° 536/2014) appelé à régir tous les essais de médicaments dans l'Union européenne¹

Par rapport au règlement européen, la loi Jardé présente l'intérêt de disposer pour un ensemble de recherches beaucoup plus large que les essais de médicaments. Elle offre un régime homogène aux recherches sur l'être humain en biomédecine et un niveau de protection (et de contraintes administratives) gradué en fonction des risques. La loi de 2012 distingue – c'est l'une de ses innovations – trois catégories de recherches (article L1121-1 CSP) : 1° (on parle de « RIPH1 ») les « recherches interventionnelles », celles « qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle », catégorie de référence incluant les recherches sur le médicament (dans l'attente de la mise en application du règlement européen) et toutes les recherches ne relevant pas des autres catégories de RIPH ; 2° Les recherches, également interventionnelles, ne comportant que des risques et des contraintes minimales dont la liste, précise et restrictive, est fixée par arrêté (RIPH2) ; et enfin, 3° les recherches non interventionnelles dont la liste est également fixée par arrêté et qui ne comprennent que des actes pratiqués sur les personnes ne constituant pas une « intervention » (RIPH3). Selon le protocole, une recherche en psychiatrie pourra se situer dans l'une ou l'autre de ces catégories de recherche : traitement médicamenteux (RIPH1), comparaison de techniques de psychothérapie (RIPH2), passation de questionnaires sans influence des réponses sur la prise en charge de la personne (RIPH3).

2) La recherche en psychiatrie

L'application de la loi de 1988, dans le champ de la recherche psychiatrique comme dans l'ensemble des champs de la recherche, a amené des progrès considérables dans la qualité des recherches. En psychiatrie, des questions touchant l'applicabilité des standards juridiques ou la pertinence éthique des standards méthodologiques ont été, et sont encore, débattues. Elles révèlent d'authentiques conflits de normes ou de valeurs, sources de débats éthiques. Il en va ainsi de la capacité à consentir des personnes atteintes d'affections psychiatriques, d'une part, et du *design* des protocoles de recherche, lorsqu'ils impliquent un placebo, une abstention thérapeutique ou, au contraire, la provocation de symptômes, d'autre part. Ces questions classiques, qu'on évoque plus en détail dans la suite, n'épuisent pas un débat qui se régénère en permanence avec le progrès scientifique et les questions qu'il porte – sur les recherches à l'articulation de la psychiatrie et des neurosciences ou de la génétique, particulièrement.

¹ Le *règlement* est, en droit de l'Union, une loi d'application directe, c'est-à-dire qui ne réclame pas, à la différence de la *directive*, une loi de transposition en droit interne à adopter dans un délai donné (de quelques années). Le Règlement UE 536/2014 « relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain » abroge un texte antérieur (la directive 2001-20-CE) et organise les essais de médicaments dans une logique qu'avait anticipé la loi Jardé. La mise en application du règlement « médicaments », appelé à se substituer à la loi nationale, reste dans l'attente de l'ouverture d'un portail européen de déclaration des essais qui a pris plusieurs années de retard. Dans l'entretemps, les dispositions de notre code de la santé publique en vigueur s'appliquent.

Le consentement

« Le consentement est un acte de volonté qui présuppose un acte intellectuel », dit une formule classique de Thomas d'Aquin (1224-1274). Lorsque l'acte intellectuel est vicié – par l'ignorance ou par l'erreur (par la tromperie ou par la ruse qui y conduisent) –, l'acte de consentir, le consentement, l'est aussi.

La question se pose en psychiatrie de façon plus aiguë que dans d'autres spécialités, de savoir si l'exigence du consentement éclairé peut être respectée lorsque les patients sont atteints de troubles altérant la compréhension, le jugement et l'autonomie, rendant le consentement sujet à caution. C'est tout particulièrement le cas de patients souffrant d'un état psychotique aigu ou d'une psychose chronique comme la schizophrénie : l'apathie, l'ambivalence, le retrait social, l'impulsivité, les distorsions de la perception et du jugement et les perturbations de la motivation et des émotions peuvent, au moins en théorie, altérer la capacité de prendre des décisions [9]. Il en est de même des patients atteints de démence, avec son cortège de troubles cognitifs, émotionnels et caractériels. La question se pose également de savoir si des patients souffrant d'une dépression avec aboulie, perte d'énergie, indécision, pensées négatives, sont autonomes pour décider de participer à une recherche [10]. Les études empiriques apportent des éléments de réponse.

Les études empiriques

La façon dont les patients atteints de troubles psychiatriques comprennent l'information délivrée et donnent leur consentement a fait l'objet de différentes recherches empiriques (revue dans [11]) à partir de méthodes ou d'échelles d'évaluation de la capacité de prendre une décision [12]. Le modèle d'évaluation sous-jacent distingue entre différentes compétences pratiques qui ne sont pas affectées de manière homogène. Les échelles les plus utilisées (MacCAT-CR et UBACC) évaluent quatre dimensions : capacité à exprimer un choix ; à comprendre l'information ; à évaluer la pertinence de l'information au regard de sa propre situation ; à construire un raisonnement sur les options présentées [9]. Dans la schizophrénie [9,13–17], il ressort que les patients souffrant de troubles chroniques et sévères sont nombreux à garder une capacité relativement préservée de donner un consentement éclairé (48 % dans l'étude de Grisso et al.) [18]. Les malades qui présentent une altération de cette capacité, la doivent davantage aux troubles cognitifs qu'aux symptômes psychotiques dont ils souffrent [19]. Mais la capacité de donner un consentement éclairé s'améliore notablement quand l'information sur la recherche est complétée ou répétée [13]. Des résultats semblables ont été obtenus chez des patients âgés, notamment ceux atteints de la maladie d'Alzheimer [20,21]. Ainsi, des méthodes d'évaluation de la capacité de donner un consentement peuvent (et devraient) être utilisées pour identifier les patients aptes à consentir, mais également ceux susceptibles de bénéficier d'une information complétée ou répétée.

Ces travaux indiquent également que la décision des patients, qu'ils soient atteints de troubles psychiatriques ou d'une maladie somatique, dépend non seulement de variables cognitives objectives, mais également de facteurs subjectifs tels que les valeurs personnelles positives (optimisme, générosité, altruisme) ou négatives (pessimisme, hostilité), les désirs et les motivations, l'influence de la famille et de l'entourage, et la qualité de la relation unissant le patient au

médecin traitant et à l'investigateur [16,22] – influence que le chercheur a tendance à sous-estimer [15,16].

Les études empiriques montrent également que la notion de capacité à donner un consentement éclairé est un phénomène dynamique complexe, impliquant de multiples processus psychologiques, culturels, sociologiques, et dépendant éminemment des fluctuations des troubles psychiatriques, du contexte et de l'objectif de la recherche, de l'information délivrée, ainsi que de l'histoire personnelle et familiale du patient et de la relation qu'il entretient avec le chercheur.

Ces études montrent enfin que de nombreux patients souffrant de troubles psychiatriques sont capables de donner un point de vue très élaboré et pertinent sur leur intérêt pour la recherche psychiatrique, les espoirs qu'elle soulève et les motivations altruistes qui les conduisent à y participer [16,23].

La position subjective du patient participant à une recherche

Les questions sur la qualité du consentement recueilli ne sont pas propres à la psychiatrie. Les malades sollicités atteints de maladies somatiques comprennent souvent mal l'information qui leur est donnée, se méprennent sur sa portée (jusqu'à 70 % des malades du cancer interrogés dans l'étude de Joffe et al. [24]). En tout état de cause, la demande même de consentement à la recherche, y compris lorsqu'elle est adressée à des patients non vulnérables, induit une modification des positions : le chercheur devient le demandeur et le malade le détenteur de l'information utile à la recherche. Le patient attend que le savoir médical et scientifique l'aide à guérir ; et il comprend dans le même temps que si l'on cherche, c'est qu'on ne sait pas. La situation présente un caractère paradoxal. En psychiatrie, la difficulté est redoublée par le fait que les maladies touchent les patients dans leur subjectivité, dans leur relation à eux-mêmes et à autrui, et notamment au psychiatre. La question se pose alors de la répercussion du protocole de recherche sur la position subjective du patient et, le cas échéant, sur la pathologie

Appréhender les répercussions de la participation au protocole de recherche

La participation à la recherche est susceptible de retentir sur la position subjective des patients. Ainsi, une simple prise de sang, en apparence banale, peut susciter des inquiétudes lorsque la recherche concerne un domaine particulièrement sensible pour le patient en raison de son histoire personnelle ou familiale, tel que, par exemple, la génétique ou l'étude du comportement. Dans le cadre d'une recherche de psychopathologie cognitive, les tâches de mémoire, de résolution de problème ou de dénomination d'objets renvoient à des modèles théoriques qui sont autant de représentations des troubles étudiés. Les références théoriques du chercheur retentissent, à travers leur mise en acte dans le concret de la recherche, sur la subjectivité du patient ; des questionnements angoissants peuvent s'en suivre dès que le patient comprend, par exemple, que la recherche vise à vérifier l'hypothèse que la maladie dont il souffre altère de fonctionnement cognitif et cérébral. La réflexion épistémologique sur les catégories de pensée engagées dans la recherche est essentielle pour que le chercheur ne soit pas aveugle sur ce qui se joue avec le patient lors de sa participation à la recherche. L'expérience pratique montre que la communication sur les enjeux de connaissance peut être bénéfique, donnant au patient le sentiment justifié qu'il contribue au progrès des connaissances sur les maladies et leur traitement. La réflexion éthique n'est pas séparable, en ce sens, de la réflexion épistémologique.

En pratique, il semble indispensable de donner au patient la possibilité, à tout moment au cours de la recherche et au-delà, de poser les questions qui lui importent. Dans certaines situations, notamment lorsque le patient est atteint d'une schizophrénie, l'information pourra être également donnée à un membre de la famille, en accord avec le patient. Le psychiatre traitant est, de même, un interlocuteur privilégié du chercheur : le patient doit pouvoir reprendre avec lui, dans le cadre même de la relation thérapeutique, les questions qui ont pu se poser à l'occasion de sa participation à la recherche, notamment celles suscitées par la façon dont le chercheur se représente les troubles psychiatriques. Le psychiatre traitant est également le mieux à même d'informer le patient et sa famille des résultats de la recherche.

Conception du protocole et protection des personnes

L'évaluation de l'équilibre entre bénéfices et risques associés à la participation à une recherche peut s'avérer délicate dans trois situations particulières, s'agissant de malades souffrant de troubles psychiatriques : les essais cliniques contrôlés contre placebo, les recherches nécessitant une abstention thérapeutique et celles reposant sur la provocation de symptômes psychiatriques. Ces types de recherches sont toujours aujourd'hui l'objet de débats.

Les études contrôlées contre placebo constituent le « *gold standard* » de l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un nouveau traitement. Certains médecins, en psychiatrie comme dans d'autres spécialités, estiment cependant que de telles études sont contraires à l'éthique lorsqu'il existe un traitement de référence ayant fait la preuve de son efficacité, car elles privent alors les patients dans le bras placebo du bénéfice procuré par le « *verum* », le traitement à l'étude. Le Comité national d'éthique (CCNE) a donné, en 1993, un avis sur le cas des essais thérapeutiques d'antidépresseurs (Avis n° 34). Il rappelle qu'il « *n'est pas admissible de commercialiser dans l'indication des syndromes dépressifs, comme de toute autre pathologie, un produit qui n'aurait pas fait preuve d'une activité offrant un intérêt thérapeutique* », que « *les protocoles d'études cliniques les plus aptes à prouver qu'une nouvelle molécule a un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés sont des essais contre placebo* ». Il admet donc ce type d'essai assorti de conditions restrictives. En phase de développement de la molécule, en milieu hospitalier : des sujets pleinement consentants ; des inclusions limitées au strict nécessaire ; une exposition de courte durée (quatre semaines, au plus). Pour les essais au long cours, en ambulatoire : une évaluation globale du risque (notamment, de recrudescence symptomatique) ; une surveillance médicale particulière. Ces prescriptions sont conformes aux règles restrictives encadrant l'utilisation du placebo comme comparateur dans tous les essais cliniques, notamment l'article 33 de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Il reste que, dans les essais contre placebo tout particulièrement, tout doit être mis en œuvre pour que la protection des malades soit assurée [15,25]

Des questions similaires sont posées par les recherches nécessitant une abstention thérapeutique, telles que celles s'intéressant à des variables étiologiques ou physiopathologiques pouvant être perturbées par l'effet des médicaments. Comme les essais thérapeutiques avec placebo, ces études comportent un risque de prolongation, d'aggravation ou de réapparition des troubles psychiatriques [13].

Les recherches reposant sur la provocation de symptômes psychiatriques consistent, quant à elles, à utiliser une substance pharmacologique ou une intervention psychologique pour induire

chez des patients, de façon contrôlée, les symptômes cliniques ou les modifications neurobiologiques d'un trouble psychiatrique. Ces recherches ont pour objectif de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables de l'expression de ces symptômes ; elles peuvent dans certains cas permettre de prédire la réponse à un traitement ou d'identifier de nouvelles thérapeutiques. Ces études posent à l'évidence la question de savoir si le bénéfice attendu est justifié face au risque et à la souffrance que représente la recrudescence des symptômes [20].

Ces trois types de recherche ont en commun de poser la question de la frontière entre recherche et soins. Conceptuellement, la recherche se distingue du soin en ce que sa visée essentielle, précisément, n'est pas le soin de la personne, mais la production de connaissances généralisables. C'est le cas, évident, dans la recherche sur volontaires non malades. Mais c'est le cas également dans le cas de la recherche clinique avec des malades. En pratique, les recherches avec les malades sont le plus souvent combinées avec des soins, mais les visées propres de la recherche et du soin sont essentiellement différentes. C'est la raison pour laquelle l'activité de recherche médicale est autorisée au médecin par des dispositions légales spéciales et qu'un consentement spécifique du sujet de recherche est requis. Le plus souvent, le bénéfice de la recherche est collectif plutôt qu'individuel et vaut pour les malades à venir plutôt que pour le malade qui s'y prête. La protection des sujets, en revanche, est toujours parfaitement individuelle, de sorte que les recherches reposant sur la provocation de symptômes psychiatriques ne devraient être conduites, pensons-nous, qu'exceptionnellement et avec les plus grandes précautions.

3) Éthique personnelle du chercheur et délibération éthique

« L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir », affirme le Comité national d'éthique en 1984 dans son *Avis n° 2 sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme*. Plus généralement, la contribution au progrès des connaissances médicales par la réalisation de recherches biomédicales est reconnue aujourd'hui comme une démarche éthiquement bonne. Mais la pratique est semée de situations incertaines où les principes – parfois les valeurs – entrent en tension, appelant à des décisions difficiles et à une délibération préalable faite en raison et en conscience, dans son for intérieur ou, préférablement, à plusieurs, par une discussion, un débat, qui peut mobiliser les collègues, – éventuellement, un comité d'éthique externe dans les cas les plus difficiles, et chaque fois qu'il est possible, la personne concernée ou ses proches. Cette délibération pèse tout à la fois le degré d'autonomie du patient, le bénéfice individuel qu'il peut tirer de la recherche, et la façon dont sa participation à la recherche s'articule à son histoire personnelle et familiale, sa situation présente, ses valeurs et ses motivations, sa psychopathologie et sa relation au psychiatre. Elle intègre au plus haut point que l'intérêt de la personne qui se prête à la recherche « prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société » selon la formulation de l'art. L 1121-2 du CSP. Cette délibération s'appuie aussi sur la réflexion que le chercheur aura engagée sur sa relation à autrui et, tout autant, sur son désir de faire de la recherche et sur son rapport au savoir et aux modèles théoriques auxquels il se réfère. Elle prend en considération, chaque fois qu'elles existent, les études empiriques et, de même, le cas échéant, l'état des débats antérieurs sur la question qui se pose.

Ainsi, alors que la méthodologie de la recherche biomédicale met nécessairement entre parenthèses la singularité du malade-sujet, la délibération éthique réintroduit, dans la pratique du psychiatre médecin et chercheur, la singularité la plus radicale de la personne.

RÉFÉRENCES

- [1] Lederer SE. Subjected to Science: Human Experimentation in America Before the Second World War. JHU Press; 1997. 222 p.
- [2] Bonah C. Le drame de Lübeck : la vaccination BCG, le « procès Calmette » et les Richtlinien de 1931. La Médecine expérimentale au tribunal. Paris: Editions des Archives Contemporaines; 2003. p. 65-94.
- [3] Amiel P. Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice. Paris: Belles lettres; 2011. 340 p.
- [4] Katz J. The consent principle of the Nuremberg Code. In: Annas GJ, Grodin MA, éditeurs. The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation. Reprint. Oxford University Press; 1992.
- [5] Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 16 juin 1966;274(24):1354-60.
- [6] Carpenter D. Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA (chap. 4). 1^{re} éd. Princeton: Princeton University Press; 2010. 856 p.
- [7] Reverby SM. Examining Tuskegee: The Infamous Syphilis Study and Its Legacy. The University of North Carolina Press; 2009. 416 p.
- [8] Beauchamp T, Childress J. Les Principes de l'éthique biomédicale (1985). 1^{re} éd. Paris: Les Belles Lettres; 2008. 641 p.
- [9] Fovet T, Amad A, Thomas P, Jardri R. Schizophrénie et consentement à la recherche biomédicale. L'Encéphale. oct 2015;41(5):394-402.
- [10] Hindmarch T, Hotopf M, Owen GS. Depression and decision-making capacity for treatment or research: a systematic review. BMC Med Ethics. 13 déc 2013;14:54.
- [11] Dubois J, Bante H, Hadley WB. Ethics in Psychiatric Research: A Review of 25 Years of NIH-funded Empirical Research Projects. AJOB Prim Res. 1 janv 2011;2(4):5-17.
- [12] Appelbaum PS, Grisso T. The MacArthur Treatment Competence Study (I, II, III). Law Hum Behav. avr 1995;19(2):105-74.
- [13] Carpenter WT, Gold JM, Lahti AC, Queern CA, Conley RR, Bartko JJ, Kovnick J, Appelbaum PS. Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. Arch Gen Psychiatry. juin 2000;57(6):533-8.
- [14] Kovnick JA, Appelbaum PS, Hoge SK, Leadbetter RA. Competence to consent to research among long-stay inpatients with chronic schizophrenia. Psychiatr Serv. sept 2003;54(9):1247-52.
- [15] Roberts LW, Hammond KAG, Warner TD, Lewis R. Influence of ethical safeguards on research participation: comparison of perspectives of people with schizophrenia and psychiatrists. Am J Psychiatry. déc 2004;161(12):2309-11.

- [16] Roberts LW, Warner TD, Brody JL. Perspectives of patients with schizophrenia and psychiatrists regarding ethically important aspects of research participation. *Am J Psychiatry*. janv 2000;157(1):67-74.
- [17] Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR, Liberman RP, Mintz J. Informed consent: assessment of comprehension. *Am J Psychiatry*. nov 1998;155(11):1508-11.
- [18] Grisso T, Appelbaum PS. Comparison of standards for assessing patients' capacities to make treatment decisions. *Am J Psychiatry*. juill 1995;152(7):1033-7.
- [19] Palmer BW, Savla GN. The association of specific neuropsychological deficits with capacity to consent to research or treatment. *J Int Neuropsychol Soc*. nov 2007;13(6):1047-59.
- [20] Marson DC, Cody HA, Ingram KK, Harrell LE. Neuropsychologic predictors of competency in Alzheimer's disease using a rational reasons legal standard. *Arch Neurol*. oct 1995;52(10):955-9.
- [21] Moye J, Marson DC, Edelstein B. Assessment of Capacity in an Aging Society. *Am Psychol*. avr 2013;68(3):158-71.
- [22] Roberts LW. The ethical basis of psychiatric research: conceptual issues and empirical findings. *Compr Psychiatry*. juin 1998;39(3):99-110.
- [23] Karazivan P, Dumez V, Flora L, Pomey M-P, Del Grande C, Ghadiri DP, Fernandez N, Jouet E, Las Vergnas O, Lebel P. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med*. avr 2015;90(4):437-41.
- [24] Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *The Lancet*. 2001;358(9295):1772-7.
- [25] Helmchen H. Ethical guidelines in psychiatric research. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. nov 2010;260 Suppl 2:S142-6.