

COLLECTION
bioéthique
critique

Sous la direction de
Marie-Luce DELFOSSE,
Marie-Hélène PARIZEAU
et **Jean-Paul AMANN**

La recherche clinique avec les enfants : à la croisée de l'éthique et du droit

Belgique, France, Québec



pul

A
ANTHEMIS

Information et consentement en cancérologie dans les essais de phase I

Dominique DAVOUS, Hélène CHAPPUY et François DOZ¹

Introduction

Les progrès thérapeutiques effectués depuis les années 1960 dans le traitement des cancers de l'enfant sont réels et ont permis d'améliorer de façon remarquable le taux de guérison (passé dans cette période de 30 % à presque 80 %). Des enfants soignés aujourd'hui bénéficient des avancées de la recherche clinique conduite précédemment : *l'hôpital est aussi un champ de solidarité.*

D'autres changements majeurs que l'amélioration des taux de guérison sont également intervenus récemment. Le concept d'information et de consentement éclairé s'est progressivement imposé au cours des dernières années. Il est hautement symbolique de l'évolution qui a marqué en quelques décennies la relation médecin-malade et ses conséquences sur le processus décisionnel. Jusque dans les années 1970, dans les pays anglo-saxons, le modèle paternaliste² du « médecin décideur » (*Doctor knows best*) dans lequel

-
1. Le groupe de réflexion « Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie » accueilli au sein de l'Espace éthique Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, créée en 1997, mène une réflexion thématique pluridisciplinaire. D. Davous en est la coordonnatrice parents depuis 1997, et F. Doz en a été le coordonnateur médecin de 1999 à 2005. Le travail ayant trait à la recherche clinique a donné lieu à deux publications. L'une concerne la recherche clinique en général sous la forme d'un livret d'information et d'aide à la décision à l'usage des parents (*Mon enfant et la recherche en cancérologie*) et l'autre les essais de phase I (Davous, Doz, Heard, 2007)
 2. En Amérique du Nord, le paternalisme semble avoir une connotation négative alors que dans l'interprétation française, il est aussi vu comme une qualité (être comme un bon père avec ses

les médecins sont considérés comme les ultimes décisionnaires, prévalait (Brémond, Moumjid, Carrère, 2006). Le modèle du « patient décideur » qui privilégie le principe d'autonomie a remis en cause celui du « médecin décideur » (Moumjid, Brémond, 2006 ; Moumjid, Brémond, Mignotte, Faure, Meunier, Carrère, 2007). C'est autour des années 1990 que se situe l'émergence d'un nouveau modèle de la relation médecin-malade le plus souvent appelé « modèle de processus de décision partagée » en référence au *shared decision-making model* (SDM) développé principalement en Amérique du Nord et en Australie (Moumjid, Gafni, Brémond, Carrère, 2007).

L'accès à l'information, les outils mis en place par les équipes, souvent en concertation avec les malades ou les associations qui les représentent, se sont développés en parallèle. Internet – bien sûr – a radicalement modifié le paysage de l'accès à l'information.

1. L'alliance thérapeutique dans une perspective de fin de vie

1.1. L'alliance, une quête permanente

En cancérologie pédiatrique, un essai de phase I est proposé en situation palliative, définie comme une situation où, dans l'état actuel des connaissances médicales, il n'y a pas de traitement efficace connu pouvant entraîner une guérison : on imagine bien la complexité du dialogue dans un tel contexte, qui s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'une relation « enfant soigné – parents – soignants » déjà ancienne. C'est en fait bien en amont, dès l'accueil de l'enfant à l'hôpital et tout spécialement au moment de l'annonce du diagnostic, que se construit l'alliance. La relation entre parents et soignants étant asymétrique par nature, l'alliance naît du désir d'une meilleure connaissance entre familles et soignants et d'une volonté de partenariat qui implique de la confiance réciproque dans cette relation³. L'alliance thérapeutique, c'est « dire, entendre et s'entendre », c'est une quête

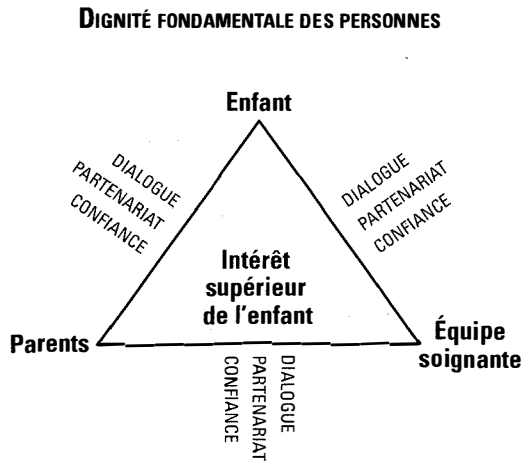
enfants) et ce concept se réfère alors fortement au principe éthique de bienfaisance (Beauchamp, Childress, 2001).

3. Soulignons que la qualité de la relation parents-soignants est en lien étroit avec la qualité de la communication entre les membres de l'équipe soignante, d'où la nécessité d'une équipe structurée et cohérente.

permanente toujours en reconstruction ; c'est croire dans les ressources des parents, de l'enfant, respecter la temporalité et la maturation amenant à la décision (Spinetta, Maserà, Jankovic *et al.*, 2003).

La *confiance* est déterminante dans le rapport des trois pôles de la relation de soins en pédiatrie. Elle va permettre de créer les conditions pour une *coopération* au sein du trio propre à la pédiatrie. Le fait que chaque interlocuteur fasse confiance à l'autre, les incite à ne pas faire défection, à rester partenaires, partie prenante de la décision. La coopération, définie comme « œuvrer ensemble à quelque chose », engage fortement les interlocuteurs et chacun est nécessaire pour produire le résultat recherché : prendre le plus grand soin de l'enfant.

Dans ce triangle relationnel, il importe de garder présent à l'esprit que c'est « l'intérêt supérieur de l'enfant » qui occupe le centre, à savoir la nécessité de toujours le considérer comme une personne à part entière, quel que soit son âge et de veiller à prendre les décisions les plus bénéfiques pour lui (Davous, Doz, Heard, 2007).



1.2. Parents et enfant en situation « extrême »

Dans le contexte d'un essai de phase I et, donc, dans une perspective de fin de vie de l'enfant, la connaissance de ce que ressentent les parents et l'enfant, celle de leurs besoins et de leurs attentes, sont une aide à la décision pour les différents partenaires⁴. Elle met en exergue la fragilité de l'alliance thérapeutique dans cette situation « extrême ».

4. Ces points sont développés par Annick Ernoult dans *Les soins palliatifs pédiatriques*, ouvrage coordonné par Nago Humbert (Ernoult, 2004). Ils sont utilement complétés par le document vidéo : « Autour de l'enfant en fin de vie » (2002).

1.2.1. Les parents

Lorsque la maladie grave frappe un enfant, toute la dynamique familiale ainsi que la vie de chacun des membres de la famille sont bouleversées. Cela, pendant des semaines, des mois, voire des années, tant sur les plans matériel que moral, social et spirituel.

Toutes ces perturbations atteignent leur paroxysme dans une perspective de fin de vie de leur enfant alors que les parents sont dans la détresse et l'impuissance.

Ils ressentent de la solitude, de la colère et un sentiment d'injustice, de la culpabilité, une immense tristesse chargée d'angoisse, des peurs diverses : aussi bien celle d'être jugés par les équipes soignantes que celle de la manière dont la mort va se passer ; celle d'entendre leur enfant parler de sa mort ; celle de la vie « d'après »...

Les parents éprouvent aussi un fort sentiment de dévalorisation et de nombreux « décalages » dans le couple et dans la fratrie apparaissent souvent. Les parents sont dans l'ambivalence, à la fois animés du désir de garder leur enfant le plus longtemps possible auprès d'eux, de lui donner toutes les chances de rester en vie, alors que, dans le même temps, l'épuisement – le leur et celui de leur enfant – les conduit parfois à désirer que s'arrête cette vie devenue si éprouvante.

Dans ce contexte, les parents ont besoin de toutes les compétences de l'équipe, technique, relationnelle et d'humanité ; ils ont besoin d'être guidés et soutenus afin de rester pleinement parents et d'être à l'écoute de leur enfant, centrés sur lui tout en envisageant l'éventualité de la mort.

1.2.2. L'enfant

L'enfant, personne à part entière, est le premier concerné par sa maladie. Pendant la maladie et bien plus encore dans un contexte de fin de vie, il développe des « antennes ». Il perçoit et ressent tout, devine les inquiétudes et les angoisses des adultes qui l'entourent ; il cherche à protéger ceux qu'il aime et les soignants.

Il a besoin quel que soit son état de santé et son âge – qu'il s'agisse d'un tout-petit, d'un enfant d'âge scolaire ou d'un adolescent :

- d'être écouté et entendu dans ses doutes, ses inquiétudes, ses peurs et ses désirs, mais aussi dans sa capacité de lucidité et d'acceptation et d'être aidé à les exprimer ;

- d'être respecté et tout particulièrement dans sa demande d'être informé ou non, également dans son rythme pour ne pas « aller plus loin » que ce qu'il souhaite entendre et dire ;
- que l'on tienne compte de sa fatigue irrépessible due à la maladie et aux traitements qui l'épuisent souvent ;
- de sentir que l'équipe et ses parents ont confiance dans ses ressources.

L'enjeu pour lui est de rester vivant jusqu'au bout, c'est-à-dire « un être en relation »⁵.

L'âge, la maturité et son état déterminent la manière de lui parler de son éventuelle participation à un essai de phase I et de l'impliquer – ou non – dans la décision. Autant il est primordial de parler à l'enfant même tout petit, autant, plus encore dans ce contexte, le discernement s'impose quant au contenu de ce dialogue et à la manière de le mener.

1.2.3. L'alliance fragilisée

On comprend bien que, dans une perspective de fin de vie, les risques de malentendus entre les parents, l'enfant et l'équipe soignante et, en conséquence, le risque de rupture de l'alliance thérapeutique augmentent. Les parents « ne sont plus les mêmes » : il faut refaire connaissance. De plus, la situation est différente selon que la proposition d'essai de phase I est faite après bien des traitements, dans un contexte où les partenaires se connaissent parfois depuis longtemps ou bien, si elle doit être faite à une période proche de l'annonce du diagnostic, ce qui est heureusement plus rare.

2. Information et choix

2.1. Connaître la nature de l'essai pour évaluer les enjeux

Les essais de phase I sont rares en oncologie pédiatrique et les critères d'inclusion sont stricts. Ils ne sont proposés, répétons-le, que lorsqu'il n'y a pas de traitement efficace connu en terme de guérison et seulement lorsque

5. C'est aussi se poser la question, avec lui autant que faire se peut, de la qualité, du confort de fin de vie et s'il est hospitalisé, pouvoir envisager son retour à domicile (Bercovitz, Limagne, Senthiles-Mokam, 2001).

- d'être respecté et tout particulièrement dans sa demande d'être informé ou non, également dans son rythme pour ne pas « aller plus loin » que ce qu'il souhaite entendre et dire ;
- que l'on tienne compte de sa fatigue irrépensible due à la maladie et aux traitements qui l'épuisent souvent ;
- de sentir que l'équipe et ses parents ont confiance dans ses ressources.

L'enjeu pour lui est de rester vivant jusqu'au bout, c'est-à-dire « un être en relation »⁵.

L'âge, la maturité et son état déterminent la manière de lui parler de son éventuelle participation à un essai de phase I et de l'impliquer – ou non – dans la décision. Autant il est primordial de parler à l'enfant même tout petit, autant, plus encore dans ce contexte, le discernement s'impose quant au contenu de ce dialogue et à la manière de le mener.

1.2.3. L'alliance fragilisée

On comprend bien que, dans une perspective de fin de vie, les risques de malentendus entre les parents, l'enfant et l'équipe soignante et, en conséquence, le risque de rupture de l'alliance thérapeutique augmentent. Les parents « ne sont plus les mêmes » : il faut refaire connaissance. De plus, la situation est différente selon que la proposition d'essai de phase I est faite après bien des traitements, dans un contexte où les partenaires se connaissent parfois depuis longtemps ou bien, si elle doit être faite à une période proche de l'annonce du diagnostic, ce qui est heureusement plus rare.

2. Information et choix

2.1. Connaître la nature de l'essai pour évaluer les enjeux

Les essais de phase I sont rares en cancérologie pédiatrique et les critères d'inclusion sont stricts. Ils ne sont proposés, répétons-le, que lorsqu'il n'y a pas de traitement efficace connu en terme de guérison et seulement lorsque

5. C'est aussi se poser la question, avec lui autant que faire se peut, de la qualité, du confort de fin de vie et s'il est hospitalisé, pouvoir envisager son retour à domicile (Bercovitz, Limagne, Senthiles-Mokam, 2001).

l'état de santé de l'enfant le permet. Si la proposition doit être faite à un moment proche du diagnostic, il est toujours souhaitable, autant que faire se peut, de ne pas juxtaposer l'annonce du diagnostic avec celle d'une proposition d'essai thérapeutique.

L'objectif principal d'un tel essai est de déterminer la tolérance de l'organisme à un nouveau médicament et donc de mieux en connaître la toxicité, en vue de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) et la dose recommandée d'administration.

Il y a lieu de bien distinguer deux objectifs :

- l'objectif principal de l'étude qui est de nature « scientifique », à savoir la détermination de la dose recommandée pour les études de phase II ;
- l'objectif individuel pour l'enfant malade, sa famille et les soignants – médecins ou non –, à savoir l'espoir d'une réponse à un traitement : la probabilité d'une telle réponse est certes très faible mais non nulle.

En pratique, avant d'envisager un essai de phase I en pédiatrie, on dispose presque toujours des résultats d'études équivalentes faites chez l'adulte (Thouvenel, Geny, Demirdjian *et al.*, 2002). Le plus souvent, il existe plusieurs « paliers » de doses que l'on étudie pas à pas avec une surveillance stricte des effets secondaires. La dose testée dès le premier palier chez l'enfant tient compte de la dose recommandée chez l'adulte : en termes de chimiothérapie cytotoxique, les enfants inclus au premier palier de dose reçoivent en général 80 % de la dose recommandée chez l'adulte, exprimée en mg/m^2 (Smith, Bernstein, Bleyer *et al.*, 1998). Toutefois, ce principe pourra ne plus être vrai dans la perspective du développement précoce de certains traitements de cancers spécifiques de l'enfant. L'analyse de l'efficacité et l'étude de la pharmacocinétique sont des objectifs secondaires de l'étude.

L'éthique impose d'acquiescer la certitude que la logique de traitement individuel est prioritaire par rapport à la logique de recherche utile à la collectivité ; que ces deux perspectives – celle de la recherche et celle du soin – ne sont pas en concurrence et que l'ensemble de l'équipe soignante, les parents et l'enfant en sont convaincus. Or, recherche et soins peuvent paraître contradictoires puisque l'une repose sur l'espoir d'une éventuelle réponse au traitement testé, alors que l'autre pourrait à ce stade ne consister qu'en un accompagnement vers une mort probable. L'impératif de Kant a toute sa pertinence dans ce contexte : « Agis de telle sorte 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 moyen⁶.» Par exemple, comment être toujours certain que la recherche clinique n'est pas, pour le médecin, un moyen de gagner en réputation professionnelle ou en intéressement financier personnel? Sur ce dernier point, il importe de faire en sorte que «l'argent de la recherche» bénéficie toujours à une institution et non à une personne.

2.2. Comprendre l'alternative

La mise en place des soins palliatifs implique une concertation et une prise en charge multidisciplinaire. C'est un moment où l'échange et la préparation au futur redouté dans un contexte de haut risque doivent être privilégiés. Il est très difficile pour les parents d'un enfant en situation palliative de comprendre que la proposition d'essai de phase I n'est qu'une option possible. Et pourtant, l'essai se présente bien comme l'une des branches possibles d'une alternative puisque d'autres choix sont possibles sans recours à un nouveau traitement. Dans tous les cas, une attention permanente doit être portée à la douleur et aux symptômes d'inconfort de l'enfant : les traitements symptomatiques doivent être entrepris de la façon la plus efficace possible, alors que le recours à des traitements spécifiquement cancérologiques n'est pas une nécessité constante. Un traitement cancérologique spécifique déjà connu peut être associé aux traitements symptomatiques, car il peut permettre d'espérer un certain degré de réponse transitoire, de participer au contrôle des symptômes et d'apporter un soutien psychologique.

Le recours à un nouveau traitement, dans le cadre d'un essai de phase I, n'est donc qu'une autre option possible, envisageable à ce moment de la maladie. Le caractère innovant accentue l'espoir d'une réponse au traitement mais accentue également l'inquiétude, légitime en raison de l'incertitude sur sa tolérance.

2.3. Tenir un subtil équilibre

La vigilance s'impose aux médecins afin de ne pas valoriser une option par rapport à une autre et de rechercher ardemment le point de vue des

6. Dans *Le Fondement de la métaphysique des mœurs*.

parents et de l'enfant s'il est grand. Si l'enfant venait à mourir, le risque majeur d'une décision inappropriée, prise sous une influence médicale excessive, serait de compliquer le processus de deuil et la reconstruction de la famille. Cela pourrait entraîner pour les parents dans « l'après » la dévalorisation, la culpabilisation et le sentiment de regret.

Une « sous-motivation » médicale exposerait à ne pas proposer de nouvelle tentative thérapeutique alors que l'enfant peut la supporter et qu'il y a une demande; bien des traitements, autrefois administrés de manière expérimentale en situation de rechute, sont aujourd'hui des traitements de première ligne au moment du diagnostic. Et les parents pourraient regretter de n'avoir pas tout tenté. Une « surmotivation » médicale pourrait être comprise comme du « jusqu'au-boutisme », une mise en avant de « la vie à tout prix » avec ce que cela suppose d'acharnement. Et ce sont là, précisément, dans ce contexte de recherche clinique, la crainte et l'inquiétude des parents.

L'équilibre est fragile et délicat à atteindre et à maintenir: un pas de plus et cela risque d'être un pas de trop, mais un pas de moins et c'est alors le risque que les parents et l'équipe soignante aient le sentiment de ne pas avoir « tout fait, tout tenté ». Cela nécessite beaucoup d'humanité, de tact, de sensibilité, de subtilité et d'humilité aussi de la part des médecins – c'est-à-dire la capacité à se défaire d'un pouvoir. Le discours médical doit être suffisamment ouvert pour que les familles puissent s'y loger et faire percevoir leurs désirs aux soignants. Certains parents souhaitent que les médecins soient capables de s'effacer pour leur laisser entendre les propositions comme des questions. D'autres parents souhaitent au contraire que le discours des médecins leur permette de se retrancher derrière la décision médicale (Davous, 2004). Mais dans tous les cas, l'équipe médicale endosse la pleine responsabilité de la décision.

2.4. Ce que dit la littérature

Les publications concernant les essais phase I sont assez nombreuses en médecine adulte. Une récente revue de la littérature (Cox, Fallowfield, Jenkins, 2006) indique que les personnes malades qui donnent leur accord pour participer à un essai de phase I comprennent difficilement le but de l'étude, surestiment les bénéfices et les risques et ne connaissent pas toujours leur possibilité de refuser ou d'arrêter à tout moment leur participation.

En pédiatrie par contre, la littérature récente est pauvre et il n'existe que très peu d'articles qui décrivent la compréhension qu'ont les familles des essais de phase I. Nous pouvons citer celle de E.J. Estlin au Royaume-Uni (Estlin, Cotterill, Pratt, Pearson, Bernstein, 2000) dans laquelle des pédiatres investigateurs évaluent à l'aide de questionnaires les perceptions des parents. Les raisons pour lesquelles les parents acceptent de participer sont, selon eux, l'altruisme, l'espoir d'une réponse au traitement, pouvant même être celui d'une guérison et également le bénéfice psychologique de laisser vivre une lueur d'espoir. La majorité des pédiatres interrogés disent l'importance de l'existence d'un support d'information multidisciplinaire pour les familles dont l'enfant participe à un essai de phase I.

L'étude de A. Deatrck (Deatrck, Angst, Moore, 2002), quant à elle, porte sur les parents. Le fait marquant est l'absence de choix que ressentent bien des parents lors d'une proposition d'essai de phase I (62 % des personnes interrogées). Leurs attentes sont de gagner du temps avec l'espoir d'une autre thérapie, espérer un miracle, aider d'autres enfants (être altruiste), prolonger la vie ou plutôt retarder la mort. Ces conclusions rejoignent en partie les perceptions des pédiatres rapportées par Estlin. Annick Ernoult, quant à elle parle de « prendre un ticket pour la chance » (Ernoult, 2004).

Nos précédents travaux (Chappuy, Doz, Blanche, Gentet, Pons, Tréluyer, 2006, 2007) concernant les essais de phase III – et donc dans un contexte en général plus proche de l'annonce du diagnostic – indiquent clairement que le plus difficile à comprendre pour les parents concerne la notion même d'alternative thérapeutique. Ils rejoignent en cela les conclusions d'autres auteurs (Lévi, Marsiek, Drotar, Kodish, 2000). La confiance accordée à l'équipe médicale et à sa capacité d'écoute est jugée déterminante pour les parents dans leur décision d'accepter – ou non – que leur enfant participe à un essai. Nous menons actuellement une étude en France en vue de mieux cerner ce qui se joue pour les familles lors d'une proposition d'essai de phase I. Il sera intéressant de comparer les résultats selon la nature de l'essai.

La sévérité de la maladie, la complexité des soins, les effets secondaires et les risques inhérents au traitement lui-même, la perception de l'absence de choix par les parents, l'intensité émotionnelle, le stress intense des familles, le risque vital rendent la proposition de participation à un essai de phase I complexe et délicate. Dans ces conditions, il est aisé de comprendre combien

elle peut être à la fois source d'espoir et d'angoisse pour les parents comme pour l'enfant (Oberman, Frader, 2003; Horng, Emanuel, Wilfond *et al.*, 2002; Estlin, Ablett, 2001). En conséquence, il est très important de tout mettre en œuvre pour favoriser la compréhension de la nature et des enjeux de l'essai et de préciser que les parents et l'enfant ont le choix d'accepter ou de refuser la proposition d'essai de phase I.

2.5. Le consentement : une modalité supplémentaire de l'information dans le respect d'un principe éthique

Dans le cadre d'une recherche clinique, le recueil du consentement représente une obligation légale au même titre que lorsqu'il s'agit d'informer la personne malade en général. La loi ne permet pas d'inclure un enfant dans une recherche sans le consentement signé des parents. Le non-respect de cette obligation porte une atteinte grave aux droits de la personne malade. Là, comme ailleurs, la proposition d'essai de phase I engage totalement la responsabilité du médecin ; en aucun cas il n'en est déchargé.

Concernant l'enfant : « Le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement » (art. L.1122-2.). Le consentement du mineur n'a donc pas de valeur juridique, mais sa révocation et son refus de participer à un essai sont « valides ». Son consentement écrit n'est pas obligatoire, mais il peut lui être proposé d'apposer sa signature soit à côté de celle de ses parents, soit sur un formulaire établi à son intention. Même si cette signature n'a aucune valeur juridique, elle peut aider les enfants, notamment les grands, à se sentir actifs dans les décisions thérapeutiques qui les concernent.

Ainsi, le processus de consentement constitue-t-il une modalité supplémentaire de l'information qui s'inscrit dans la logique d'une alliance thérapeutique de qualité. C'est un moment spécifique dans l'information, soumis à des contraintes propres et variables pour chacune des personnes concernées, une situation « vivante » et non formelle qui confirme avec force le statut de la personne malade comme sujet à part entière. Mais c'est aussi, comme le dit très justement Jean-Paul Amann, « précisément le rôle du principe de consentement éclairé que de rétablir l'équilibre éthique : par lui, on s'assure que les sujets de la recherche – *et nous ajoutons, par l'intermédiaire de leurs parents* – ont fait de cette fin collective leur fin

propre et par là qu'ils ne sont pas traités seulement comme des moyens» (Amann, 2006).

3. Pour qu'une proposition d'essai de phase I soit éthiquement acceptable

3.1. Informer sans violence et sans trahison

Informé, c'est autant écouter que dire. Cela implique pour les médecins d'avoir conscience du dilemme éthique auquel ils sont confrontés entre le devoir d'informer et le respect de l'éventuel désir de ne pas savoir des parents et/ou de l'enfant.

« Informer, c'est d'abord donner une forme à une épreuve, modifier la situation de celui que ces données concernent dans le monde. Ce peut être aussi favoriser la possibilité de redevenir acteur de sa propre existence » (Draperi, 2004). C'est aussi maintenir une dynamique d'échange d'informations et aider l'autre – parent ou enfant – à accéder à ses propres ressources⁷.

Concernant la proposition d'un essai de phase I, les enjeux sont de garantir le choix réel – celui d'accepter ou de refuser de participer à l'essai – en connaissance de cause des options « thérapeutiques », sans que le médecin ne valorise une option plus qu'une autre. Pour les présenter, il est fait souvent appel à la « balance bénéfique/risques ». Or cette notion peut être une source de malentendu, puisque le bénéfique n'est qu'espéré, alors que les risques sont, eux, authentiquement encourus. Par contre, comparer les risques dus aux traitements à ceux de la maladie a du sens. En situation de phase I, les risques de la maladie sont majeurs, puisqu'il n'existe pas de traitement connu comme actif en termes de guérison : ils autorisent une proposition qui implique par définition un grand inconnu sur les risques liés au nouveau traitement.

La proposition d'essai thérapeutique passe, pour les parents et l'enfant, par une information claire (employer des mots simples), loyale et

7. Ressources morales, psychologiques et spirituelles, mais aussi concrètement connaître et faire connaître les aides tant administratives et financières que celles qu'offre le réseau associatif (soulignons le rôle clef de l'assistante sociale et également celui du site de l'association française *Junior Solidarité Cancer* par les nombreuses informations qu'il apporte : www.jscforum.net).

respectueuse : *informer sans violence et sans trahison*. Aussi exhaustive soit-elle, l'information ne donne pas toutes les réponses ; il y a des pans entiers qui échappent à ce qui peut ou devrait être formulé, expliqué ; elle ne permet pas de couvrir, de dire, de laisser entendre par exemple la réalité et l'intensité de certaines souffrances. L'important pour le médecin est qu'il soit animé par le désir et la volonté de ne rien dissimuler : non pas tout dire, mais ne rien vouloir cacher !

Informé, c'est dire et redire autrement pour que soient entendues plusieurs voix plusieurs fois ; l'équipe soignante a un rôle de relais de l'information donnée par le médecin. Une étude de 2007 (Eder, Yamokoski, Wittmann, Kodish) montre que les suggestions les plus fréquentes des parents pour améliorer le processus de consentement sont de prendre le temps d'expliquer, de prévoir des supports d'informations supplémentaires, mais aussi d'avoir une communication ouverte avec le médecin qui leur permette de poser des questions. Même si le temps est toujours compté, même si tout ne peut être compris, le temps passé à informer n'est jamais du temps perdu ; prendre son temps, c'est du temps gagné sur les questions et sur les malentendus qui créent de l'inquiétude et qui peuvent engendrer de la défiance. Et si la mort arrive, c'est du temps gagné pour la reconstruction.

Il s'avère qu'il est très difficile pour les parents d'entendre et, à plus forte raison, d'intégrer les informations sur les risques. Bien souvent, le risque vital associé à l'absence de choix face à une proposition d'essai de phase I, masque les autres risques. Annoncer les risques peut avoir pour objectif de consolider la fragile alliance thérapeutique par un partage de l'incertitude avec les parents (Doz, Davous, Seigneur, Heard, 2007).

C'est précisément en raison de cette grande difficulté pour tous d'envisager l'éventualité de la mort de l'enfant, qu'il est important de pouvoir en parler sans aller plus loin que ce que l'autre souhaite ou peut entendre ; laisser venir tout en sollicitant et toujours accueillir ce que disent les parents et l'enfant. Malgré la qualité des partenaires, celle des soins dispensés et des moyens investis pour soulager la douleur, il est toujours difficile pour les pédiatres d'aborder le sujet de la mort de l'enfant qui si souvent leur fait peur et les renvoie à leur impuissance⁸.

8. Les travaux de l'équipe suédoise de Kricbergs (2004), relatifs aux points de vue de parents d'enfants atteints de cancer en phase terminale peuvent enrichir la réflexion sur « parler de la mort ». Ils révèlent qu'après le décès de leur enfant, les parents qui ont pu parler avec lui de sa mort ne le regrettent pas – 34 % des parents interrogés ; à l'inverse, environ un tiers de ceux

3.2. Instaurer un processus délibératif à deux niveaux en vue d'une décision

La délibération collégiale au sein de l'équipe suppose une discussion contradictoire jusqu'à l'émergence d'une décision partagée. Ce n'est que dans de telles conditions de délibération que les risques de sur- ou de sous-motivation médicale peuvent être correctement évalués. Cela pose la question de la capacité d'une équipe soignante à délibérer, à savoir que chacun de ses membres puisse, de là où il est, exprimer et faire entendre sa voix.

Instaurée au sein de l'équipe, la délibération se poursuit avec les parents et l'enfant selon son âge. Ce travail mutuel de compréhension peut conduire à une décision qui paraisse moralement fondée à tous les partenaires et mutuellement acceptée, c'est-à-dire acceptée pleinement par chacun.

Conclusion

Ainsi, en phase palliative, quand il n'y a pas de traitement efficace connu et selon des critères d'inclusion stricts, pour qu'une proposition d'essai thérapeutique de phase I puisse être faite et que les parents, voire l'enfant, puissent choisir en connaissance de cause d'accepter ou de refuser cette proposition, c'est la *réciprocité du dialogue et du partenariat* qui se révèle décisive pour aider à penser sur cette proposition. Pour que chaque personne impliquée puisse élaborer sa décision, il importe de la concevoir comme le fruit d'une *délibération collective*, où l'on peut ne prendre que la part quel'on est capable d'assumer – part qui peut fluctuer avec les besoins et la temporalité de chacun face à la décision. Ce sont la *confiance*, la qualité de la relation nouée entre une famille et une équipe médicale, autrement dit l'alliance, qui permettront à chacun d'oser s'exprimer et de trouver sa

qui n'en ont pas parlé exprime du regret. La conscience ressentie par les parents qu'avait l'enfant de sa propre mort semble déterminante autant dans la décision d'en parler avec lui que dans le regret, le cas échéant, de ne pas en avoir parlé. L'histoire de *Falikou* représente un bel exemple de coopération entre un médecin et une maman qui peut aider les parents à se préparer à parler avec leur enfant de l'éventualité de sa mort (Loëdec, 2006). Et si la mort arrive, il existe un petit livret, *Repères pour vos parents en deuil*, qui peut servir de base au dialogue entre l'équipe soignante et les familles en donnant un cadre, un outil de médiation encourageant l'échange. Il comporte des références bibliographiques et des adresses d'associations venant en aide aux parents en deuil qui sont régulièrement mises à jour (Lévêque, Ernoul-Delcourt, Canoui, Hubert, 2001).

place dans la discussion : celle de parents auprès des soignants et auprès de leur enfant ; celle de l'enfant avec ses parents en qui il faut espérer qu'il ait suffisamment confiance pour ne pas se croire tenu de les protéger au-delà de ce qui le soutient lui-même ; celle, enfin, de l'enfant devant des soignants suffisamment modestes et lucides pour qu'il puisse exprimer ses désirs et ses peurs sans craindre de paraître douter d'eux.

Les parents ne pourront s'engager dans ce processus décisionnel que s'ils comprennent le cadre légal de la recherche et les différents aspects du consentement ; s'ils ont acquis la certitude que la logique de soin est prioritaire par rapport à la logique de recherche : *un essai thérapeutique avec et pour l'enfant.*

À la question : « Comment faire pour bien faire ? », il n'existera probablement jamais de réponse unique, sauf peut-être : « Continuer à se poser des questions. » Tout au plus, peut-on proposer des repères en vue de favoriser des bonnes pratiques.

Nous soulignons enfin la nécessité d'intégrer la part d'ignorance et d'inconnu, et insistons sur l'importance de la notion du temps, temps de l'histoire commune qui s'écrit entre un enfant, sa famille et l'équipe qui le soigne, temps de la réflexion pour évaluer les contraintes et les risques par rapport au bénéfice espéré, temps pour parvenir à une compréhension mutuelle et à *une décision à laquelle se rallient tous les partenaires.*

Les parents, voire l'enfant, en particulier les adolescents ou préadolescents, peuvent alors accepter de tenter un nouveau traitement et, dans le même temps, contribuer à l'amélioration des traitements pour les futurs malades. Cela peut même devenir porteur de sens, après la mort de l'enfant : si cela n'a pas pu être utile pour lui, cela le sera peut-être pour d'autres, grâce à lui.

Dans ces conditions, cette décision quelle qu'elle soit, d'acceptation ou de refus de participation à un essai de phase I, pourvu qu'elle semble moralement fondée pour tous, permet à l'enfant de rester « vivant » : quand il n'y a plus rien à faire, il est encore possible d'être. Ainsi, parents et soignants pourront-ils avoir une bonne image d'eux-mêmes. Et, si la mort arrive, c'est en gardant l'estime d'eux-mêmes que s'ancre le deuil des parents et que les soignants peuvent se réinvestir dans une autre histoire.

Bibliographie

- Autour de l'enfant en fin de vie* (2002). Document vidéo, 37 min : témoignages de soignants, parents et bénévoles confrontés à la fin de vie d'un enfant. Diffusion : Little Bear. 7-9 rue Arthur Groussier, 75010 Paris, Tél. : 01 42 38 06 55 : lb@littlebear.fr.
- Amann, JP. (2006). « Aspects éthiques des essais cliniques de l'enfant » dans *Épilepsie, connaissance du cerveau et société*, Amann, JP., Chiron, C., Dulac, O., Fagot-Largeaut, A., (dir.) Les presses de l'Université de Laval, collection « bioéthique critique », p. 112-121.
- Beauchamp, TL., Childress, JF. (2001). *Principles of biomedical ethics*. Oxford university Press, New-York (5^e édition).
- Bercovitz, A., Limagne, MP., Sentilhes-Monkam, A. (2001). « Retour au domicile d'un enfant en fin de vie », *Archives Pédiatriques*, 8:1175-1177.
- Brémond, A., Moumjid, N., Carrère, MO. (2006). « Décision médicale et révélation des préférences des patients : de l'expérimentation à la routine », *Journal d'Économie Médicale*, 24(5) :203-212.
- Chappuy, H., Doz, F., Blanche, S., Gentet, JC., Pons, G., Tréluyer, JM. (2006). « Parental consent in pediatric clinical research », *Archives of Disability in Children*, 91 :112-116.
- Chappuy, H., Doz, F., Blanche, S., Gentet, JC., Pons, G., Tréluyer, JM. (2007). « Children's views on their involvement in clinical research », *Pediatric Blood cancer*, 1-4.
- Code de Santé Publique, article L.1122-2.
- Cox, AC., Fallowfield, LJ., Jenkins, VA. (2006). « Communication and informed consent in phase I trials: a review of the literature », *Support Care Cancer*, 14 (4) :303-309.
- Davous, D. (2004). « L'implication des parents dans la décision en cas de maladie grave de leur enfant », dans *Faces aux fins de vie et à la mort, éthique et pratiques professionnelles au cœur du débat*, Hirsch E, (dir.), Paris, Vuibert.
- Davous, D., Doz, F., Heard, M. (2007). Pour « Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie » : « Fin de vie de l'enfant et recherche clinique : l'essai thérapeutique de phase I représente-t-il une alternative éthiquement acceptable? » *Archives Pédiatriques*, 14 (3) :227-318.
- Deatrick, A., Angst, DB., Moore, C. (2002). « Parents'views of their children's participation in phase I oncology clinical trials », *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 19:114-121.
- Doz, F., Davous, D., Seigneur, E., Heard, M. (2007). « L'annonce des risques en cancérologie pédiatrique : consolider l'alliance thérapeutique », *Archives Pédiatriques*, 15 (3) :229-354.
- Drapéri, C. (2004). « Dire la maladie : regard philosophique et anthropologique », *Éthique & Santé*, 1 (1) :24-25.

- Eder, ML., Yamokoski, AD., Wittmann, PW., Kodish, ED. (2007). «Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukaemia», *Pediatrics*, 119:849-859.
- Ernoul, A. (2004). «Le point de vue des parents», dans *Les soins palliatifs pédiatriques*, Humbert, N., (dir.) Editions de l'Hôpital Sainte Justine, collection «Intervenir». Diffusion France: casteilla@wanadoo.fr.
- Estlin, EJ., Ablett, S. (2001). «Practicalities and ethics of running clinical trials in paediatric oncology – the UK experience», *European Journal of Cancer* 37:1394-1398.
- Estlin, EJ., Cotterill, S., Pratt, CB., Pearson, AD., Bernstein, M. (2000). «Phase I trials in pediatric oncology: perceptions of pediatricians from the United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Pediatric Oncology Group», *Journal of Clinical Oncology*, 18(9):1900-1905.
- Loëdec C – Jörg (2006). *Falikou*. Paris, Le buveur d'encre.
- Horng, S., Emanuel, EJ., Wilfond, B. et al. (2002). «Descriptions of benefits and risks in consent forms for phase I oncology trials», *New England Journal of Medicine*, 347:2134-2140.
- Kreicbergs, U., Valdimarsdóttir, U., Onelöv, E. et al. (2004). «Talking about death with children who have severe malignant disease», *New England Journal of Medicine*, 351:1175-1186.
- Lévêque, I., Ernoul-Delcourt, A., Canouï, P., Hubert, P. (2001). *Repères pour vous parents en deuil*. avec le soutien de la Fondation de France, mises à jour régulières de la bibliographie et des adresses d'aide. Association Sparadrapp: www.sparadrapp.com.
- Levi, R., Marsick, R., Drotar, D., Kodish, E. (2000). «Diagnosis, disclosure and informed consent: learning from parents of children with cancer», *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22 (1):3-12.
- Mon enfant et la recherche en cancérologie*, (2005). livret d'information et d'aide à la décision à l'usage des parents, «Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie», Diffusion: Association Sparadrapp: www.sparadrapp.org; disponible au: http://www.sfpediatrie.com/fileadmin/users/ccoze/SFCE_patients/Livret_SFCE_recherche_clinique_version_finale.pdf.
- Moumjid, N., Brémond, A. (2006). «Révélation des préférences des patients en matière de décision de traitement en oncologie: un point de vue actuel». *Bulletin du Cancer*, 93 (7):691-697.
- Moumjid, N., Brémond, A., Mignotte, H., Faure, C., Meunier, A., Carrère, MO. (2007). «Shared decision making in the physician-patient encounter in France: a general overview», *Z.ärztl. Fortbil. Qual.Gesundh.wes. (ZaeFQ)*, 101:223-228.

- Moumjid, N., Gafni, A., Brémond, A., Carrère, MO. (2007). « Shared decision making in the medical encounter: are we talking about the same thing? » *Medical Decision Making*, 101 :223-228.
- Oberman, M., Frader, J. (2003). « Dying children and medical research: access to clinical trials as benefit and burden », *American Journal of Law and Medicine*, 29:310-317.
- Simon, C., Eder, M., Raiz, P., Zyzanski, S., Pentz, R., Kodish, ED. (2001). « Informed consent for pediatric leukemia research: clinician perspectives », *Cancer*, 92 (3):691-700.
- Smith, M., Bernstein, M., Bleyer, WA. *et al.* (1998). « Conduct of phase I trials in children with cancer », *Journal of Clinical Oncology*, 16 :966-978.
- Spinetta, JJ., Masera, G., Jankovic, M *et al.* (2003). « Valid informed consent and participative decision-making in children with cancer and their parents: a report of the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology », *Medical Pediatric Oncology*, 40 :244-246.
- Thouvenel, C., Geny, MS., Demirdjian, S. *et al.* (2002). « Autorisation de mise sur le marché et information pédiatrique pour les médicaments de chimiothérapie des cancers: état des lieux et propositions », *Archives Pédiatriques*, 9 :685-693.