Néonatologie

Recherche: un chemin de plus en plus escarpé et cahoteux

Hans Ulrich Bucher[a], Riccardo E. Pfister[b]

[a] Klinik für Neonatologie, UniversitätsSpital Zürich; [b] Unité de Néonatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Hans Ulrich Bucher

Riccardo E. Pfister

Une activité de recherche compliquée devant un besoin élevé

De manière générale, la recherche médicale a amélioré les chances de survie et augmenté la qualité de vie. Etant donné que les nouveau-nés nécessitent une protection particulière du fait de leur vulnérabilité, un débat est en cours pour savoir si la recherche sur ces derniers devrait être autorisée. Dans l'article constitutionnel 118b relatif à la recherche sur l'être humain, plébiscité le 7 mars 2010 à 77% par le peuple et entré en vigueur le 8 mars 2010, l'alinéa 2c stipule que: «lorsque le projet de recherche ne permet pas d'escompter un bénéfice direct pour les personnes incapables de discernement, les risques et les contraintes doivent être minimaux.» Cela signifie qu'en Suisse, la recherche sur le nouveau-né est certes autorisée, mais fortement limitée.

Prenons l'exemple de la recherche pharmaceutique. Sur le plan pharmacologique, les nouveau-nés se comportent différemment des enfants et adultes. Néanmoins, de nombreux médicaments qui ont été développés pour les adultes et n'ont pas obtenu d'autorisation pour le nouveau-né sont actuellement utilisés. Pour des sujets de cet âge, la pharmacocinétique de ces médicaments n'est pas connue et leur efficacité reste non prouvée. Des études pharmacologiques cliniques sont donc grandement nécessaires. Toutefois, leur nombre est insuffisant, car elles ne sont pas rentables, du moins financièrement. Les nouveau-nés ont besoin de faibles quantités de substances et offrent, par rapport aux adultes, un marché réduit. En outre, pour démontrer l'efficacité et exclure les effets indésirables, une période d'observation beaucoup plus longue est nécessaire, allant idéalement jusqu'à l'âge scolaire.

Le passé compte de nombreux exemples illustrant comment l'introduction non contrôlée d'un nouveau traitement a causé des dommages irréversibles chez d'innombrables nouveau-nés. Ainsi, une oxygénothérapie libérale pratiquée auprès de centaines de prématurés a entraîné la cécité en raison d'une rétinopathie [1]. De nombreux médicaments (éprouvés chez les adultes) ont été, avec de bonnes intentions, utilisés chez des nouveau-nés sans avoir été testés et ont fait de nombreuses victimes avant qu'un rapport avec des effets secondaires mortels n'ait été établi. Les plus connues de ces complications iatrogènes sont le «grey baby syndrome» dû au chloramphénicol, l'ictère nucléaire dû aux sulfamidés, une acidose métabolique et une toxicité hépatique dues à l'alcool benzylique et la myélinopathie spongiforme du tronc cérébral due à l'hexachlorophène [2].

© Marco Guidi | Dreamstime.com

Nous avons donc dans le monde entier, mais spécialement en Suisse, des obstacles de taille à la recherche sur le nouveau-né d'un côté et de l'autre un besoin élevé. Cet écart s'est accru durant les dernières années, malgré les mesures de promotion telles que la *Orphan Drug Regulation*. Depuis le 1er janvier 2014, la nouvelle Loi relative à la recherche sur l'être humain devait en fait encourager la recherche sur l'être humain en créant pour cela des conditions-cadres favorables. En raison de la multitude des documents, règlements, contrôles et dispositions pénales, l'effet est toutefois inverse.

Figure 1: Documentation pour une étude en double-aveugle randomisée et contrôlée. 1998: Erythropoïétine (EPO) pour le traitement de l'anémie chez les prématurés. 2014: EPO pour la protection neurologique chez les prématurés. Pour le même médicament destiné au même groupe de patients, le volume de la documentation a considérablement augmenté.

Figure 2: Chez un nouveau-né placé en soins intensifs sont actuellement employés de nombreux médicaments qui sont vitaux mais dont la pharmacocinétique et l'efficacité ne sont pas prouvées et qui ne sont pas autorisées. Les parents refusent de plus en plus souvent d'accorder leur consentement aux études tentant de combler le manque de connaissances.

La recherche sur les nouveau-nés est de moins en moins populaire

De manière générale, la réputation de la recherche sur l'être humain, et davantage encore sur le nouveau-né, s'est détériorée de plus en plus ces dernières années. Les abus, qui surviennent très rarement, sont perçus de manière amplifiée par le public. Dans une société qui se fixe pour objectif absolu le «risque zéro», l'opinion selon laquelle la recherche sur l'être humain, en particulier sur le nouveau-né, est risquée et devrait donc être interdite s'impose de plus en plus. Chaque individu souhaite lui-même bénéficier du meilleur diagnostic et du meilleur traitement, mais comment cela est-il possible sans que ceux-ci ne soient testés? Il devient de plus en plus difficile de convaincre les parents de donner leur consentement pour l'inclusion de leur enfant dans une étude randomisée et contrôlée en double-aveugle. Bien que celles-ci comparent généralement des traitements ou médicaments déjà utilisés, les parents sont effrayés par les nombreuses pages d'informations sur l'étude qu'ils doivent signer.

Les parents ne sont pas les seuls à être de plus en plus sceptiques face aux projets de recherche. Les médecins sont eux aussi de moins en moins motivés pour mener des recherches, car l'effort administratif et financier ne cesse de croître et la preuve d'un éventuel bénéfice semble en comparaison démesurée. Enfin, il manque à l'industrie pharmaceutique l'attrait financier pour évaluer et faire enregistrer un médicament en vue de son utilisation chez le nouveau-né. Au bout du compte, seuls des produits prometteurs sur le plan financier font encore l'objet de recherches. En d'autres termes: les traitements «à bas prix» présentant un important bénéfice potentiel ne sont plus étudiés.

Scénario 1997

Une étude en double-aveugle examine si la caféine réduit la fréquence des apnées chez les prématurés. Le directeur d'étude rédige un protocole de 12 pages et le présente devant la commission d'éthique, qui, après de brèves délibérations, autorise le protocole.
Les parents sont informés de l'étude par le médecin traitant et reçoivent une fiche comprenant les informations essentielles sur une page. Le lendemain, les parents acceptent oralement la participation, ce qui est consigné.

Scénario 2014

Une étude en double-aveugle examine si l'érythropoïétine prévient des dommages à long terme chez les prématurés atteints d'hémorragie cérébrale. Le directeur d'étude rédige un protocole de 54 pages, un résumé, un formulaire de base et d'autres documents, qu'il envoie d'abord à la commission cantonale d'éthique, puis à swissmedic. En raison de plusieurs demandes de précisions, l'ensemble du procédé dure au moins trois mois. Les parents reçoivent à ce sujet une documentation de plusieurs pages et doivent, après un temps de réflexion, signer un formulaire indiquant qu'ils ont compris cette documentation et que leur enfant peut être inclus dans l'étude.

Registre des nouveau-nés: contrôle de qualité ou recherche versus contrôle de qualité et recherche

Depuis 1996, sur la propre initiative de tous les centres périnataux suisses, des données concernant les prématurés nés avant la 32e semaine de grossesse sont recueillies pour autocontrôler et améliorer l'accompagnement médical (www.neonet.ch). Depuis, d'autres groupes à risque s'y sont ajoutés. Toute une série de publications scientifiques, qui mettent en évidence des approches concrètes d'amélioration à l'aide de comparaisons nationales et internationales, est issue de ces données collectées dans l'ensemble du pays. Ce registre a été autorisé pour une durée illimitée et dans toute la Suisse par une commission fédérale d'experts.

Avec l'entrée en vigueur de la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain au 1er janvier 2014, cette autorisation est désormais levée. Au lieu de cette autorisation générale, deux nouvelles autorisations sont nécessaires, une pour poursuivre l'utilisation des données recueillies et une deuxième pour collecter de futures données. Les demandes sont d'abord examinées par une commission d'éthique directrice, mais doivent ensuite être approuvées par chaque commission d'éthique locale. Cela signifie un effort de travail beaucoup plus important pour les demandeurs et les examinateurs par rapport à la procédure précédente. Il reste à espérer que les commissions d'éthique mettent à profit leur liberté d'appréciation et maintiennent les procédures aussi légères que possible.

La question encore en suspens de savoir si le registre peut être poursuivi sous la même forme est bien plus inquiétante, puisqu'il repose sur le fait que *tous* les enfants de *tout* le pays soient intégrés. En tant que registre pour une catégorie de la population, le registre des prématurés dépend, contrairement à un registre de maladie, d'une collecte de données transversale à travers le pays. Une difficulté supplémentaire réside dans l'établissement d'un lien entre le traitement à l'âge de nouveau-né et les informations recueillies plus tard concernant la croissance et le développement. Ainsi, des études standardisées à l'âge de deux ans, quatre à six ans et, selon les possibilités, dix ans et jusqu'à l'âge adulte sont incontournables. Chez le nouveau-né, les résultats à court terme sont en effet peu parlants.

Jusqu'à présent, le registre a été mené avec des données dépersonnalisées, ce qui signifie que les données ne sont pas attribuables à des individus, mais peuvent toutefois être connectées avec les données de suivi au moyen d'une clé locale. Conformément à la nouvelle Loi relative à la recherche sur l'être humain, il n'existe que des données entièrement anonymes ou cryptées, dont l'utilisation requiert le consentement des personnes concernées, soit de leurs parents ou tuteurs. Pour les parents dont l'enfant a survécu avec un lourd handicap ou est même décédé, la demande d'un tel consentement écrit et l'information associée ne sont guère acceptables [3]. D'un autre côté, les données concernant ces enfants sont justement essentielles pour les analyses basées sur la population.

Un moyen possible d'échapper à ce dilemme pourrait émaner du contrôle de qualité exigé dans la Loi sur l'assurance-maladie. Etant donné que celui-ci ne nécessite aucun consentement des personnes concernées, le registre des nouveau-nés pourrait être poursuivi sous cette directive. Puisque ni le contrôle de qualité, ni la limite entre contrôle de qualité et recherche ne sont définis précisément, il existe un domaine intermédiaire pouvant être utilisé. Toutefois, des difficultés pourraient survenir si les résultats des contrôles de qualité devaient être publiés dans des revues scientifiques.

Correspondance:
Prof. H. U. Bucher
ärztliche Direktion
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
buh[at]usz.ch

Conflits d'intérêts
Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

1 Silverman WA. A Cautionary Tale about Supplemental Oxygen: The Albatross of Neonatal Medicine, Pediatrics 2004;113(2):394–396.
2 Robertson AF. Reflections on Errors in Neonatology: III. The 'Experienced' Years, 1970–2000. J Perinatology 2003; 23:240–249.
3 John D. Lantos JD. (2013) The Weird Divergence of Ethics and Regulation With Regard to Informed Consent. The American Journal of Bioethics 2013;13(12):31–33.