



(FANNY MICHAELIS POUR LE TEMPS)

Les thérapies expérimentales de la dernière chance

SANTÉ

Face à des patients qui ne répondent plus aux thérapies standard, des traitements de la dernière chance sont parfois envisagés, qui peuvent se révéler particulièrement efficaces. Ces pratiques nécessitent cependant un encadrement éthique



SYLVIE LOGEAN
@sylvielogean

Le cas était pratiquement désespéré. Atteint de graves anomalies du rythme cardiaque, le patient d'Etienne Pruvot, professeur et médecin adjoint en cardiologie au CHUV à Lausanne, voyait son état se dégrader rapidement. Le traitement standard des arythmies ventriculaires, à savoir l'ablation manuelle par radiofréquence, ne donnait plus de résultats suffisants et l'homme de 76 ans, intubé depuis douze jours aux soins intensifs, était au seuil de la mort. Jusqu'à cette intervention de la dernière chance.

Nous sommes alors en octobre 2017, et le malade et sa famille donnent leur accord pour tenter un traitement expérimental, utilisé quelques semaines auparavant sur un premier patient moins lourdement atteint. Le réaliser sur un cas aussi difficile relève de la première mondiale, dont la procédure est aujourd'hui décrite dans la revue *Radiotherapy and Oncology*. En étroite collaboration avec le service de radio-oncologie du professeur Jean Bourhis, il est décidé d'utiliser un appareil servant habituellement à traiter les tumeurs – le Cyberknife –, capable d'envoyer de fortes doses de rayons X de manière extrêmement ciblée, afin d'éradiquer les foyers tissulaires à l'origine des arythmies les plus importantes présentes sur le septum du patient, une zone séparant les deux ventricules du cœur particulièrement difficile à traiter.

Le résultat dépasse toutes les attentes des médecins: «Nous avons pu extuber le patient trois jours après. Lorsqu'il est sorti de réanimation, il n'avait pratiquement plus de tachycardie ventriculaire [lorsque le cœur bat trop rapidement, ndlr] détectable, se réjouit Etienne Pruvot. Il a même pu rentrer chez lui trois mois plus tard.» Depuis, plusieurs personnes atteintes de troubles du rythme cardiaque ont pu être traitées avec la même méthode, qui a également été testée avec succès aux Etats-Unis sur une poignée de malades. Une étude clinique devrait donc bientôt être mise en place, conjointement avec l'Hôpital de l'île à Berne, afin d'évaluer si cette technique peut, à l'avenir, remplacer la thérapie standard par cathéter dans certaines indications complexes.

Exigences éthiques

Pour pouvoir tenter cette thérapie, dont seul le principe de faisabilité avait été étudié jusque-là, les médecins lausannois ont dû répondre à de nombreuses exigences éthiques. «Nous avons, par exemple, dû démontrer que nous n'avions pas mis de pression sur le patient dans le but qu'il accepte le traitement pour des raisons autres que son bien, explique Jean Bourhis. Cela a été un long processus, qui a notamment contribué à la mise en place d'une directive institutionnelle définissant le cadre des futurs traitements expérimentaux conduits dans l'hôpital, l'une des conditions étant que le patient se trouve dans une impasse thérapeutique, ou alors atteint d'une maladie mortelle ou pouvant créer de graves complications.»

Alors que le Congrès américain a approuvé, fin mai, une loi controversée permettant à des patients en phase terminale d'essayer des traitements expérimentaux encore non autorisés par les autorités sanitaires américaines (FDA) – avec le risque d'exposer les malades à des charlatans peu scrupuleux –, il faut savoir qu'en Suisse il n'existe pas de normes spécifiques régissant de manière exhaustive, au niveau fédéral, l'usage d'interventions expérimentales pour tenter d'aider un malade hors du cadre d'une recherche clinique. En clair? «Cela recoupe les cas de patients où toutes les méthodes démontrées comme efficaces ont été épuisées, mais pour lesquels on a de bonnes raisons de croire qu'un traitement inédit pourrait fonctionner, détaille Samia Hurst, médecin et bioéthicienne. Lorsque le seul but démontré est le bien du malade, les garde-fous légaux sont moins importants.»

Zones d'ombre

Face aux zones d'ombre subsistant sur le plan juridique, l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM) a tout de même édicté un ensemble de directives reconnues au niveau fédéral, posant les droits et les devoirs des médecins et patients lors de mise en place de thérapies expérimentales. «Il est important d'avoir une forme d'encadrement autour de ces pratiques qui constituent souvent des solutions d'urgence, complète Samia Hurst. Les malades doivent être

conscients que les traitements proposés ne reposent pas forcément sur des évidences scientifiques, mais davantage sur un espoir fondé, et que leur succès n'est donc pas assuré.»

La recherche sur l'être humain est, quant à elle, réglementée de manière stricte au niveau fédéral depuis 2014, et l'autorisation d'une commission cantonale d'éthique est obligatoire pour entamer une étude clinique concernant un traitement expérimental, tout comme le consentement éclairé des personnes y prenant part. «Dans ce cas de figure, on ne cherche pas nécessairement un bénéfice direct pour le patient, mais à faire avancer l'état des connaissances scientifiques, ajoute la directrice de l'Institut éthique histoire humanités de l'Université de Genève. L'objectif principal, ici, étant de vérifier si une procédure, une substance ou une approche fonctionnent ou non.»

Détournement de médicaments

Plus généralement, l'histoire de la médecine est jalonnée d'exemple de thérapies innovantes ayant pour objectif d'améliorer le pronostic de patients résistants aux traitements conventionnels, qu'il s'agisse de procédures inédites comme dans le cas du patient du CHUV, ou d'usage détourné de médicaments prévus pour une tout autre pathologie.

«Cet usage *off-label* concerne toute une série de médicaments, dont on a observé des effets intéressants en dehors de leurs indications initiales, analyse Jules Desmeules, médecin chef du service de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG, à Genève. L'avantage, c'est que l'on a, dans la plupart des cas, déjà une longue expérience de leur utilisation et de leur sécurité, et que le développement d'une nouvelle molécule sur cette base peut donc aller beaucoup plus rapidement.»

«Lorsque le seul but démontré est le bien du malade, les garde-fous légaux sont moins importants»



SAMIA HURST, MÉDECIN ET BIOÉTHICIENNE

Recycler un médicament délaissé, c'est ce qu'ont fait des chercheurs de l'Université de Genève et des HUG, sous la direction du professeur Cem Gabay. En 2015, ils sont ainsi parvenus à sauver la vie d'une petite fille de 3 mois atteinte d'une maladie orpheline inflammatoire qui résistait à tous les traitements, grâce à l'administration expérimentale d'un médicament prévu, à l'origine, pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (une pathologie se traduisant par une inflammation chronique des articulations) et le psoriasis, une affection de la peau.

Développée il y a quelques années sous une forme injectable par une firme pharmaceutique, cette molécule – un inhibiteur de l'interleukine-18 – avait été abandonnée faute d'essais concluants. Depuis, une start-up lémanique, AB2 Bio Ltd, a racheté les droits du médicament et lancé une collaboration avec l'institution genevoise afin de commencer un essai clinique, dont les résultats se sont d'ores et déjà révélés prometteurs, notamment sur la maladie de Still, une autre maladie orpheline grave se manifestant par de fortes fièvres mais aussi des atteintes articulaires et cutanées pouvant aller jusqu'à la paralysie.

Publicité mensongère

Autre exemple, le cas de ce médicament anti-épileptique conçu dans les années 70 dont on a observé qu'il pouvait avoir un effet favorable sur la douleur chronique, et sur lequel travaille actuellement une autre équipe des HUG. Dans sa nouvelle indication, ce traitement pourrait aider les quelque 25 millions de personnes en Europe atteintes de douleurs neuropathiques – à savoir causées par l'irritation ou la lésion d'une structure nerveuse –, souvent résistantes aux antidouleurs classiques.

«Notre idée était de revaloriser le métabolite actif de ce médicament, c'est-à-dire le composé issu de la transformation, par le foie, de la molécule initiale, décrit Marie Besson, médecin adjointe agrégée à l'unité de psychopharmacologie clinique des HUG. Nous avons en effet observé, dans le cadre d'une étude chez l'animal, puis avec des volontaires sains, que ce composant pouvait avoir un effet positif sur la douleur, tout en évitant la

sédation induite traditionnellement par les anti-épileptiques.»

S'il est relativement fréquent aujourd'hui d'utiliser des médicaments pour leurs effets secondaires – on rappelle que le Viagra était, à l'origine, conçu pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire – et que l'usage *off-label* reste incontournable pour les populations négligées par la recherche, comme les personnes âgées, les femmes enceintes ou les enfants, ce type de prescription doit être, en Suisse, justifié par des études d'efficacité et de sécurité.

Le médecin, dont la responsabilité est engagée, doit informer les patients des risques possibles, mais aussi du fait qu'un remboursement n'est pas garanti par les assurances maladie obligatoires. «Par ailleurs, les fabricants n'ont en aucun cas le droit de faire de la réclame pour des indications qui ne seraient pas reconnues officiellement par les autorités sanitaires, précise Samia Hurst. Cela reviendrait à faire de la publicité mensongère.» ■