LES CAHIERS DE L'ESPACE ÉTHIQUE

septembre 2016

04

Recherche biomédicale et essais thérapeutiques dans le champ de la maladie d'Alzheimer

— Nouvelles approches, nouvelles responsabilités

→ ESPACE ÉTHIQUE
RÉGION ILE-DE-FRANCE

ESPACE NATIONAL DE RÉFLEXION ÉTHIQUE ET MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

DISTALZ LABORATOIRE D'EXCELLENCE

FONDATION PLAN ALZHEIMER

Recherche biomédicale et essais thérapeutiques dans le champ de la maladie d'Alzheimer

— Nouvelles approches, nouvelles responsabilités

Réflexions et concertations tirées du workshop organisé le 28 avril 2016 par la Fondation plan Alzheimer, en partenariat avec l'Espace national de réflexion éthique MND et le Laboratoire d'excellence DISTALZ.

Sous la direction de **Philippe Amouyel** et **Emmanuel Hirsch**, avec le concours des membres du Comité opérationnel de la Fondation plan Alzheimer, et de l'équipe de l'Espace national de réflexion éthique MND

Recherche biomédicale et essais thérapeutiques dans le champ de la maladie d'Alzheimer

— Nouvelles approches, nouvelles responsabilités

— La Fondation Plan Alzheimer

La Fondation Plan Alzheimer est une fondation de coopération scientifique à but non lucratif reconnue d'utilité publique, créée le 27 juin 2008 par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche dans le cadre de la mise en œuvre du volet Recherche du 3ème Plan national Alzheimer 2008-2012. Par une politique partenariale et de levée de fonds auprès des particuliers et des industriels, la Fondation Plan Alzheimer a pu constituer un fonds de dotation pérenne qui lui permet de poursuivre sa mission principale, assurer la coordination, la structuration et l'animation de la recherche sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées en France.

La Fondation Plan Alzheimer a pour objectifs de :

- Créer une dynamique nationale et internationale de recherches collaboratives, portant sur des questions de recherche fondamentale et clinique et sur des thématiques relevant des sciences humaines et sociales
- Densifier le réseau des chercheurs par une politique attractive
- Favoriser les interactions avec les industries de la santé

La fondation est présidée par une personnalité de renom du monde économique et associatif, Philippe Lagayette, et dirigée par le Pr Philippe Amouyel, spécialiste de la maladie d'Alzheimer. Elle est hébergée par l'Inserm, membre fondateur, et est rattachée à l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance des Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN). Dans le cadre de son projet stratégique 2015-2020 la fondation a retenu trois orientations majeures: le financement de projets de recherche, le développement des actions de collaborations internationales et la communication et la diffusion de l'information scientifique. La fondation au travers de son site web (www.fondation-alzheimer.org) et d'**Alzheimer Infos**, une application gratuite pour smartphone, informe régulièrement le public, les patients et leur famille, les médecins et les chercheurs sur la maladie d'Alzheimer et les avancées de la recherche scientifique.

Visitez notre site web : www.fondation-alzheimer.org
Téléchargez notre application smartphone Alzheimer-Infos sur : App Store et Google play
Suivez-nous sur Twitter : @StopALZ
Contactez-nous à contact@alzheimer-fondation.org

— L'Espace national de réflexion éthique sur les maladies neuro-dégénératives

L'Espace national de réflexion éthique sur les maladies neuro-dégénératives a été créé en 2014 dans la continuité des fonctions de l'Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer (EREMA) créé en France dans le cadre de la mesure 38 du Plan Alzheimer 2008-20121. L'EREMAND s'est vu confier en 2014 le développement de ses missions dans le cadre de la mesure 59 du Plan national maladies neuro-dégénératives 2014-2019 qui a prévu l'élargissement de ses fonctions en diversifiant ses missions vers d'autres maladies neurologiques. L'EREMAND est placé sous la responsabilité de l'Espace de réflexion éthique de la région Île-de-France.

http://mnd.espace-ethique.org

— Le Labex DISTALZ

Labellisé dans le cadre du Plan « Investissements d'Avenir », le laboratoire d'excellence DISTALZ fédère 7 équipes de recherche au plus haut niveau international[1] dont celle rattachée à l'Espace de réflexion éthique de la région Île-de-France et au Département de recherche en éthique de l'université Paris Sud.
Il offre, sous une identité commune, une masse critique compétitive de chercheurs et de capacités de recherche, de visibilité internationale, avec une attractivité accrue capable de rivaliser et de collaborer avec d'autres centres d'excellence sur les maladies neurodégénératives dans le monde.

Objectifs du Projet DISTALZ :

- Explorer les hypothèses actuelles et nouvelles de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, notamment les voies métaboliques de la protéine amyloïde et de la protéine Tau, enrichies des découvertes génétiques récentes
- Tirer de ces connaissances des hypothèses biologiques nouvelles transférables en clinique au travers de biomarqueurs ou de cibles thérapeutiques potentielles
- Permettre, par une approche transdisciplinaire, la mise en place des bases biologiques, médicales, sociales et éthiques d'essais cliniques recrutant des individus et des patients identifiés comme présentant un risque maximum de maladie d'Alzheimer avant leur conversion vers la maladie d'Alzheimer

Mise en œuvre du Projet DISTALZ selon 4 axes :

1. Du gène aux hypothèses physiopathologiques : DISTALZ poursuivra la caractérisation de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer et le décodage de l'héritabilité manquante, fournissant aux autres axes des hypothèses nouvelles

2. Des hypothèses physiopathologiques aux voies biologiques : DISTALZ étudiera l'impact de ces gènes et des voies ainsi identifiés dans des modèles expérimentaux, centrés sur les mécanismes de régulation des activités protéolytiques modulant la production/dégradation de l'Aβ, sur l'implication des nouveaux fragments de l'APP, sur les fonctions classiques et nouvelles de Tau ainsi que sur la propagation de l'agrégation des protéines

3. Des voies biologiques aux cibles concrètes : DISTALZ développera des tests génétiques et biologiques, tenant compte des interactions avec d'autres maladies neurodégénératives et cérébrovasculaires dans une logique de médecine personnalisée

4. Des cibles concrètes aux essais cliniques : DISTALZ accélérera le transfert de ces découvertes en clinique en facilitant l'accès à des patients caractérisés à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer, anticipant les conséquences psychologiques, sociales et éthiques de ce diagnostic précoce

1 Les sept équipes du laboratoire d'excellence DISTALZ
UMR1167 : P. Amouyel, Lille – UMR7275 : F. Checler, Nice – UMR1172 : L. Buée, Lille
CMRR-UMR1171 : F. Pasquier, Lille — UMR8576 : I. Landrieu et G. Lippens, Lille – UMR9193 : P. Antoine, Lille — EA1610 : E. Hirsch, Paris.

Directeur de la publication :
Emmanuel Hirsch

Rédaction :
Pierre-Emmanuel Brugeron
Sébastien Claeys
Léo Coutellec
Alexandre Descamps
Patrice Dubosc
Emmanuel Hirsch
Robin Michalon
Sebastian J. Moser
Virginie Ponelle
Paul-Loup Weil-Dubuc

Espace de réflexion éthique
de la région Île-de-France
CHU Saint-Louis
75475 Paris Cedex 10
www.espace-ethique.org

Conception :
Zoo, designers graphiques
www.z-o-o.fr

Sommaire

Avant-propos 07
Introduction 09
Présentation des participants 11

① Faire émerger des hypothèses scientifiques plurielles, et pouvoir les valider 14

1 — L'hypothèse : entre construction de la science, intuition et données massives 14
2 — Faire évoluer la pensée de la recherche biomédicale 16
3 — Une nouvelle approche explicative ? 19
4 — Mise à l'épreuve d'hypothèses nouvelles 21
5 — Hypothèses de rupture et complexité 23
6 — Qu'en est-il de la pensée dominante de la communauté scientifique à un moment donné ? 27
7 — Interroger la légitimité des filtres de sélection 29
8 — Pour un nouveau contrat méthodologique inspiré du principe de justice 33

② Identifier et partager les risques, en assumer ensemble les conséquences 35

1 — Le fait d'être exposé à un risque grave autorise-t-il des transgressions ? François Eisinger 36
2 — Envisager le risque d'essais cliniques sur des personnes dont nous ne sommes pas certains qu'elles exprimeront la maladie 38
3 — L'obtention de bénéfices thérapeutiques pour toute la collectivité a un prix 40
4 — Nous avons affaire à un schéma d'une complexité rarement affrontée 41
5 — Comprendre les motivations au consentement et les refus à participer à la recherche 42
6 — Le droit d'apprendre de la recherche, n'implique nullement une révélation intégrale du statut des sujets 46

③ Penser la responsabilité en contexte de profondes mutations conceptuelles et technologiques 49

1 — Quels risques, mesurés, assumés, sommes-nous prêts à prendre ensemble ? Fabrice Gzil 50
2 — Décloisonner les raisonnements et les approches pour une nouvelle compréhension de la maladie 51
3 — Une approche transparente et loyale de l'information tenant compte d'enjeux spécifiques complexes 52
4 — Transgresser les bornes d'une application non argumentée du principe de précaution ? 54
5 — La construction collective de nouveaux parcours de recherche et de nouvelles modalités du consentement 56
6 — Réfléchir aux conditions concrètes et aux précautions éthiques indispensables aux essais dont il ne faut sous-estimer ni la nouveauté, ni la lourdeur, ni les risques 59

Conclusion 63
Synthèse / Recommandations 66

Avant-propos — Essais cliniques avant l'apparition de la maladie : une concertation nécessaire, Philippe Amouyel

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées constituent un des plus grands défis sanitaires et sociétaux auquel nous aurons à faire face dans les cinquante prochaines années. Ce que nous apprennent les dernières découvertes scientifiques en ce domaine, c'est que lorsque la maladie est diagnostiquée dès l'apparition des premiers symptômes, elle a déjà évolué pendant plusieurs années, voire dizaines d'années. Ces symptômes s'expriment au moment où notre cerveau ne devient plus capable de compenser le processus de destruction progressive de nos cellules nerveuses entrainé par cette affection. Aussi, traiter la maladie lorsque les symptômes sont déjà présents, limite grandement les possibilités de récupération de notre cerveau et ne permet pas dans l'état actuel de nos connaissances d'améliorer les troubles des fonctions cognitives. Face aux échecs des molécules utilisées après l'apparition des symptômes, les chercheurs se sont alors demandés s'il ne serait pas possible de tester ces traitements dans les essais cliniques le plus tôt possible avant l'apparition des premiers signes afin de stopper la progression de la maladie à un stade où la récupération est encore possible.

Cette hypothèse simple et logique soulève de nombreuses questions complexes à résoudre si l'on veut bien y apporter toute l'attention qu'il se doit en matière d'expérimentation clinique humaine. Traiter avant l'apparition des premiers symptômes signifie que l'on est en mesure de poser un diagnostic chez une personne volontaire pour participer à un essai clinique et qui ne présente aucun symptôme perceptible par elle-même ni par son entourage. Cette personne, si elle est finalement incluse dans cet essai saura immédiatement qu'elle est atteinte d'une maladie d'Alzheimer, une maladie pour laquelle aucun traitement préventif n'existe à ce jour. Cela suppose également que ce diagnostic précoce est réalisé avec des outils qui permettent de ne pas générer trop de faux positifs. Ces faux positifs seraient en effet exposés aux effets indésirables d'un traitement sans aucun bénéfice thérapeutique car non malades. De plus, ces personnes incluses dans l'essai relèveront d'un protocole «randomisé» où la moitié d'entre elles recevra un placebo et l'autre la molécule.

Nombre de questions sont soulevées par l'approche anticipée d'une maladie dont le risque de survenue et le besoin d'acquisition de savoirs aujourd'hui carentiels peuvent justifier de procédures de recherches innovantes. Ainsi, dans un contexte familial exposé à la maladie d'Alzheimer, si une personne, actuellement en bonne santé, préfère agir en participant à cet essai, plutôt qu'attendre et donc estime que son droit de savoir et de déciderselon ses préférences prévaut, est-il justifié de l'inclure dans cette recherche biomédicale ? S'il est un devoir de recherche face à une menace aussi prégnante que la maladie d'Alzheimer, quels critères s'imposent à la communauté scientifique pour respecter les règles fondamentales de l'éthique biomédicale sans renoncer pour autant à des options expérimentales qui apparaissent prometteuses ? La notion de partenariat dans la recherche ne permet-elle pas aujourd'hui, en concertation avec les différentes parties-prenantes, de concevoir de nouvelles formes de parcours humains et scientifiques, associant de manière plus responsables les personnes concernées dans un projet partagé ?

Qu'il s'agisse d'information, de consentement, d'accompagnement au long cours dans des recherches initiées bien en amont d'une évolution possible vers la maladie, il apparaît que le contexte de mise en œuvre de ces essais cliniques justifie une réflexion inédite. Il convient donc d'en débattre publiquement afin de pouvoir soumettre des propositions d'encadrement aux instances nationales concernées.

Cela d'autant plus que d'autres pays ont déjà décidé de lancer ce type d'essais (c'est le cas par exemple aux États-Unis), bénéficiant également d'un soutien associatif fort tant l'attente d'avancées dans ce domaine est pressante.

Afin de lancer cette concertation en France, le 28 avril 2016 le Laboratoire d'excellence DISTALZ et les spécialistes réunis au sein du Comité Opérationnel de la Fondation Plan Alzheimer ont organisé avec l'Espace national de réflexion éthique sur les maladies neuro-dégénératives un workshop : « Recherche biomédicale et essais thérapeutiques dans le champ de la maladie d'Alzheimer. » Cette première démarche pluridisciplinaire publiée dans ce *Cahier de l'Espace éthique* a permis de mieux identifier les enjeux nécessitant des approfondissements et des échanges qu'il s'agit désormais d'approfondir.

En 2017 un colloque permettra d'ouvrir une réflexion qui a pour ambition d'associer dans les prochains mois les différentes compétences concernées par ces évolutions possibles de la recherche biomédicale portant sur la maladie d'Alzheimer. Un document de synthèse accompagné de préconisations sera tiré de cette démarche consultative afin de contribuer aux arbitrages ainsi qu'aux avancées indispensables d'une nouvelle démocratie de la recherche biomédicale.

Introduction — Nouvelles approches, nouvelles responsabilités

Une des interrogations qui s'impose aux chercheurs fondamentaux dans le domaine biomédical concerne l'application de leurs acquis dans le champ de la clinique. Lorsqu'une intervention, à titre de précaution ou sur la base d'une estimation probabiliste de l'intérêt qu'il y aurait à anticiper l'accès à un suivi préventif, voire à un traitement expérimental, semble envisagée, s'y ajoute une complexité peu investiguée jusqu'à présent. Sur la base de quelles hypothèses estimées suffisamment élaborées/étayées, selon quels objectifs et critères décider ? Quelles justifications inciteraient à préférer l'intervention à l'attentisme, au prix d'assumer l'incertitude de conséquences qui pourraient même s'avérer préjudiciables à la personne ? Or, informer une personne de la probabilité d'une maladie pour laquelle aucune réponse thérapeutique n'est disponible au moment de l'annonce, n'est-ce pas déjà risquer de lui porter préjudice ? Poser la question à la personne de si elle souhaite savoir ou ne pas savoir, n'est-ce pas déjà lui indiquer qu'il y a quelque chose à savoir. Plus encore, la placer dans une telle situation n'est-ce pas l'enjoindre à accepter, cette dernière étant nécessairement liée par des responsabilités personnelles à l'égard de tiers, voire des solidarités qui ne relèvent pas seulement de la sphère privée ? Ces réflexions sont légitimes, indispensables et attendues dès lors qu'elles conditionnent l'acceptabilité et l'implémentation d'une innovation médico-scientifique aussi complexe.

Il convient toutefois d'être vigilant sur au moins deux points :

- concentrer la réflexion sur le concept de risque serait réduire le champ de l'argumentation éthique. Bien qu'importante, cette approche ne peut se substituer à une réflexion éthique partagée qui concerne les dimensions d'un problème à comprendre dans ses différents niveaux de complexité. La notion et les représentations de/du risque limitent *a priori* le champ d'investigation des savoirs et donc de problématisation. Ce qui peut être « mis en risque » doit être probabilisable ou compatible avec des analyses du type coût/bénéfice peu réceptives aux autres dimensions essentielles de la discussion éthique que sont

notamment la prise en compte du contexte, l'interrogation sur les finalités et l'identification des valeurs engagées ;

- penser ainsi la transposition sans médiation du domaine de la recherche fondamentale à celui de la clinique, voire du soin, doit s'envisager au regard de mutations technologiques (par exemple le cumul de données numériques de grande ampleur) qui ne sont pas seulement une révolution numérique mais marquent une rupture conceptuelle très forte et sans précédent. C'est tout un modèle scientifique qui est remis en cause, un partage des territoires du savoir, voire l'annexion d'une maîtrise et d'une exploitation de connaissances appliquées à des fins qu'il conviendrait de mieux identifier. Ne pas en tenir compte serait renoncer à affronter un autre défi auquel la recherche biomédicale est confrontée : comment assumer pleinement une responsabilité relative aux modalités d'anticipation de l'intervention, de ses indications au bénéfice de la personne, certes, mais également dans une perspective (voire un devoir) d'acquisition de connaissances et de savoirs susceptibles de servir la santé publique, l'intérêt et le bienfait « du plus grand nombre » ?

De quelle manière accompagner et encadrer ces mutations dans les concepts et les pratiques dont les conséquences doivent être circonscrites et discutées en vue d'arbitrages, ne serait-ce que pour préciser les quelques principes garants des valeurs de démocratie qu'il conviendra de respecter ?
Le workshop « Recherche biomédicale et essais thérapeutiques dans le champ de la maladie d'Alzheimer. Nouvelles approches, nouvelles responsabilités » s'est développé en trois phases de réflexions :

1. Faire émerger des hypothèses scientifiques plurielles, être en capacité de les valider
2. Identifier et partager les risques, en assumer ensemble les conséquences
3. Penser la responsabilité en contexte de profondes mutations conceptuelles et technologiques

Présentation des participants

Philippe Amouyel
Directeur de la Fondation plan Alzheimer et du Laboratoire d'excellence DISTALZ

Joël Ankri
Vice-président du comité de suivi du Plan national MND 2014-2019

Mathieu Ceccaldi
Neurologie, AP-HM

Gaël Chételat
Directeur de recherche, INSERM U1077, Centre Cyceron, Université de Caen

Hervé Chneiweiss
Neurologue, Président du Comité d'éthique de l'INSERM

Philippe Clanet
Président du comité de suivi du Plan national MND 2014-2019

Jean-Pierre Cléro
Professeur honoraire de philosophie, Université de Haute Normandie

Léo Coutellec
Chercheur en épistémologie et éthique des sciences contemporaines, Laboratoire d'excellence DISTALZ, Espace éthique de réflexion éthique de la région Île-de-France, université Paris-Sud/Paris-Saclay

Vincent Deramecourt
Neurologue, neuropathologiste, Centre mémoire de ressources et de recherche, CHRU de Lille

Alexandre Descamps
Interne de santé publique, Espace de réflexion éthique région Île-de-France

François Eisinger
Responsable du Département Anticipation et suivi des cancers, Centre régional de lutte contre le cancer, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Fabrice Gzil
Docteur en philosophie, responsable du pôle études et recherche, Fondation Médéric Alzheimer

Olivier Hanon
Chef de service de gériatrie, Hôpitaux universitaires Paris Centre, AP-HP

Emmanuel Hirsch
Directeur de l'Espace national de réflexion éthique MND, Laboratoire d'excellence DISTALZ, Université Paris-Sud/Paris-Saclay

Hervé Maisonneuve
Rédacteur médical, expert en santé publique

Joël Ménard
Professeur émérite de santé publique

Judith Mollard-Palacios
Psychologue, responsable projets, Association France Alzheimer et maladies apparentées

Sebastian J. Moser
Chercheur en sociologie, Laboratoire d'excellence DISTALZ, Espace de réflexion éthique région Île-de-France, Université Paris-Sud/Paris-Saclay

Claire Paquet
Neurologue, neuropathologiste, Centre mémoire de ressource et de recherche Paris Nord Île-de-France, Groupe hospitalier Saint Louis – Lariboisière – Fernand Widal, AP-HP, Inserm U 942

Raphaëlle Pardossi-Piquard
Chercheur CR1, CNRS, IPMC, UMR 7275

Marie-Claude Potier
Directeur de recherche au CNRS, chef d'équipe Maladie d'Alzheimer et maladies à prions, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Nicolas Sergeant
Chercheur sur les MND et les Tauopathies, INSERM UMRS 1172

Lyne Valentino
Responsables études et recherches, Association France Alzheimer et maladies apparentées

Denis Vitel
Rédacteur

David Wallon
Neurologue, Centre national de référence malades Alzheimer jeunes et du laboratoire de génétique du cancer et des maladies neuropsychiatriques, INSERM 1079, Université de Rouen

Paul-Loup Weil-Dubuc
Chercheur en philosophie morale, Espace de réflexion éthique région Île-de-France, Université Paris-Sud/Paris-Saclay, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Correcteurs

Patrice Dubosc
Responsable du pôle documentaire ERER/IDF, EREMAND

Robin Michalon
Chercheur en philosophie, Laboratoire d'excellence DISTALZ, Espace national de réflexion éthique MND

Emmanuel Hirsch, Virginie Ponelle, Sébastien Claeys, Léo Coutellec, Paul-Loup Weil-Dubuc, Emmanuel Brugeron, Sebastian J. Moser

1

Faire émerger des hypothèses scientifiques plurielles, et pouvoir les valider

1 — L'hypothèse : entre construction de la science, intuition et données massives

Léo Coutellec

Nous sommes invités à considérer une pluralité de conceptions scientifiques encadrant la recherche biomédicale et, tout particulièrement, le domaine des essais thérapeutiques. Notre propos sera centré sur la question des hypothèses. En philosophie des sciences, le statut des hypothèses est un thème majeur de réflexion. **Dans la recherche biomédicale, de quoi parlons-nous lorsque nous évoquons des hypothèses ?** Trois conceptions, au moins, sont de nature à éclairer la discussion.

Le modèle classique de l'hypothèse est bien connu. Il s'inscrit dans un mode de pensée hypothético-déductif. Dans son *Introduction à la médecine expérimentale*, Claude Bernard a formalisé le schéma classique dans lequel expérimenter, c'est poser une question : « On ne conçoit jamais une question sans l'idée qui sollicite la réponse. Je considère donc, en principe absolu, que l'expérience doit toujours être instituée en vue d'une idée préconçue, peu importe que cette idée soit plus ou moins vague, plus ou moins bien définie. »[1] L'idée préconçue, c'est l'hypothèse. Elle est à la base de toute démarche authentiquement expérimentale. L'hypothèse opère comme un stimulus de l'expérience. On doit s'y laisser aller pour autant que l'on observe les résultats expérimentaux de façon rigoureuse et complète. L'acception classique de l'hypothèse l'assimile donc à quelque chose de potentiellement créateur. Pour Claude Bernard, l'hypothèse doit se soumettre à l'épreuve expérimentale pour être confirmée ou infirmée. Il y a là une grande analogie avec la philosophie de Karl Popper. En philosophie des sciences, le couple entre l'hypothèse et les faits structure la vision standard de l'expérimentation. Les faits sont la matière des hypothèses qui sont toujours provisoires. Ou bien elles sont confirmées et potentiellement transformables en théories, ou bien elles sont infirmées et elles disparaissent. Elles doivent être testables et réfutables. Il arrive qu'elles se muent en d'autres hypothèses. Confirmées, elles sont de nature à renforcer une théorie, laquelle peut établir des lois.

La deuxième conception de l'hypothèse peut être associée aux noms d'Henri Poincaré et de Vladimir Vernadski. Elle correspond à la généralisation des faits. **Lorsque les mêmes faits se répètent et que l'on a affaire à une régularité, on peut les transformer en hypothèse**. Elle est alors une généralisation empirique comparable à une sorte de théorie intermédiaire.

La troisième notion d'hypothèse s'éloigne des représentations standard au sens où elle fait appel à l'intuition. Elle est assimilable à une forme d'intuition plus ou moins étayée par les observations et expérimentations, suivant une logique circulaire. Tandis que pour Claude Bernard l'idée préconçue était fondée par des expériences précédentes, la troisième conception de l'hypothèse convoque l'imagination scientifique. Par conséquent, elle n'a pas vocation à devenir une loi ou à disparaître, après réfutation. Ainsi, nous avons affaire à une acception forte de l'hypothèse au sens où elle est autonome par rapport aux faits, aux observations et aux théories. L'hypothèse devient un ingrédient à part entière de la démarche scientifique, une heuristique, un outil qui aide l'esprit à progresser. Dans cette troisième perspective, surtout, l'hypothèse apparaît déconnectée des expérimentations. On se rapproche alors beaucoup du concept d'hypothèse d'arrière-plan tel que développé par Helen Longino. **Pour cette philosophe, une hypothèse d'arrière plan est un véhicule par lequel des valeurs sociales, des idéologies s'inscrivent subtilement dans les théories.**

« L'idée préconçue, c'est l'hypothèse. Elle est à la base de toute démarche authentiquement expérimentale. »

En définitive, nous sommes aux prises avec deux grandes familles de pensée. La première, dans le sillage de Claude Bernard ou de Poincaré, s'appuie sur une acception faible de l'hypothèse. La seconde s'intéresse à des intuitions plus ou moins explicites qui rendent l'hypothèse autonome, ou alors on se trouve en présence d'hypothèses d'arrière-plan au sens d'Helen Longino. Dans ce dernier cas de figure, il y a lieu de recontextualiser les expériences scientifiques.

Dans le débat qui est le nôtre, nous nous intéressons à l'émergence d'hypothèses scientifiques plurielles. Par conséquent, nous sommes invités à interroger le statut de l'hypothèse, y compris en convoquant les arrière-plans tissés par des valeurs et même par des idéologies. Au fond, c'est le contexte dans lequel les hypothèses s'inscrivent qui est questionné. Le lien entre les hypothèses que l'on avance et des éléments d'arrière-plan n'est pas toujours aisé à expliciter.

Nous pouvons donc percevoir un lien conflictuel entre biologie et clinique, dans le champ de la biomédecine. L'explication des pathologies s'appuie de plus en plus sur les contributions de la biologie cellulaire et de la biologie moléculaire. On peut parler de "molécularisation" de la biomédecine dans la seconde moitié du 20ème siècle. Notons qu'en 1995, l'*American journal of pathology* a cru bon d'ajouter à son titre : « cellular and molecular biology of disease. » L'essor des modèles animaux a complété cette évolution générale majeure. Surtout, les pratiques cliniques ont été transformées par le biais des essais cliniques et des études épidémiologiques. Dans les années 1990, la médecine translationnelle a commencé par prendre son essor aux États-Unis, pour diffuser ensuite ailleurs ses méthodologies.
L'une des hypothèses d'arrière plan qu'il importe de discuter aujourd'hui n'est autre que celle qui consiste à poser que l'innovation biologique peut résoudre les problèmes médicaux. Y a-t-il là tautologie ? En tous les cas, force est de constater que l'époque exprime les plus hautes espérances au regard des possibilités qu'offre la recherche biomédicale.

Philippe Amouyel Un élément de contexte est désormais incontournable : celui des données massives.

Léo Coutellec Nous sommes effectivement en présence d'une nouvelle proposition méthodologique, proche de ce que Thomas Samuel Kuhn nommait une révolution épistémologique. **Les données massives et hétérogènes constituent un phénomène majeur, incontournable, qui prend les formes d'un paradigme.** Cela dit, observons que ce mouvement dit du *big data* relègue encore plus à l'arrière-plan les hypothèses d'arrière plan. On pourrait considérer que l'une des revendications du *big data* revient à faire disparaître l'hypothèse, ce dans toutes ses acceptions. L'un des arguments des promoteurs du *big data* consiste à ne pas prendre parti explicitement. La conception sous-jacente de la recherche est donc radicalement agnostique. **Il s'agit juste de faire émerger des connaissances d'un volume considérable de données. On peut même évoquer une forme d'émergence directe, sans médiation formellement agencée. Or, pour discuter comme il se doit des hypothèses scientifiques, il est précieux d'inclure les hypothèses d'arrière-plan dans la discussion.**

Philippe Amouyel À propos du *big data*, on peut parler de généralisation d'une proposition méthodologique, bien plus que de révolution apportant quelque chose de totalement inédit. En psychiatrie, des chercheurs avaient déjà l'habitude de travailler avec de très importants volumes de données. Certes, faute de disponibilité des outils de stockage et de traitement auxquels nous sommes habitués, ces volumes n'avaient rien à voir avec ceux qui sont aujourd'hui manipulés. **Toujours est-il que conceptuellement, des chercheurs ont déjà envisagé, avant notre époque contemporaine, de générer des hypothèses à partir du milieu étudié. Une fois l'hypothèse dégagée, il existe une phase d'inférence. En ce sens, le *big data* ne représente peut-être pas une révolution absolue.**

« Il est dangereux que des hypothèses d'arrière-plan non discutées demeurent dans l'ombre, dans l'angle mort de la recherche. »

Léo Coutellec Nous sommes peut-être à l'aube d'une nouvelle histoire épistémologique dans l'appréhension du réel. **Une question doit être posée, dans ce contexte de promotion radicale d'une méthodologie empirique qui consiste à collecter automatiquement et aveuglément des données, dans le but de mettre des corrélations en évidence. Peut-on établir des corrélations en se passant totalement d'hypothèse ?** Ce projet apparaît très difficilement tenable. De fait, enregistrer des données implique de faire appel à la métrologie. Il faut associer des seuils, des intervalles à chaque type de donnée. Prenons l'exemple des podomètres et de la comptabilisation des pas d'une personne. Il est nécessaire, même dans une démarche en apparence très simple, d'établir des hypothèses sur l'unité, sur le seuil de détection, etc. Alimenter un *pipeline* de données dans le but d'en inférer des connaissances implique de faire appel à des éléments interprétatifs. On doit faire preuve de vigilance car ces éléments tendent à disparaître. Les hypothèses sur lesquelles ils s'appuient ne sont donc plus partagées. Or, il est capital d'évoquer les valeurs et les hypothèses d'arrière-plan pour les partager.
En effet, **c'est le caractère démocratique de la science qui est en jeu.** Il est dangereux que des hypothèses d'arrière-plan non discutées demeurent dans l'ombre, dans l'angle mort de la recherche. **Le *big data* pourrait représenter une étape supplémentaire dans la non-explicitation des hypothèses et des éléments grâce auxquels les investigations scientifiques se développent.**

Philippe Amouyel Les méthodes que nous utilisons dans l'emploi des données sont basées sur des méthodes statistiques. Ces dernières traitent d'occurrences hasardeuses. En effet, un hasard très impro-

bable peut survenir et amener des conclusions fallacieuses. Bien des conclusions ont été générées d'après des volumes de données qui n'ont rien à voir avec ce dont on dispose désormais. **On doit continuellement se poser la question : la base de données d'après laquelle on travaille fait-elle sens sur un plan étiologique, sur un plan humain,** etc.

Michel Clanet Disposons-nous d'un recul dans l'usage des données massives et hétérogènes hors du domaine de la biomédecine ? On peut notamment penser aux sciences physiques. Dans d'autres secteurs de la connaissance, assiste-t-on à un escamotage de l'hypothèse au sens classique, ou bien celle-ci demeure-t-elle capitale ?

Léo Coutellec Il n'est pas évident de répondre de façon catégorique pour de multiples champs de connaissance. Il faut s'intéresser aux promesses formulées dans les écrits fondamentaux publiés durant ces 5 dernières années défendant l'essor du *big data*. Pour le moment, nous sommes pour le moins très loin de l'atteinte des résultats escomptés.
L'une de mes hypothèses de travail est la suivante : **nous avons le choix entre deux devenirs épistémologiques dans la recherche biomédicale. Ou bien nous abandonnons la démarche hypothético-déductive en estimant qu'elle est en échec et que nous devons nous en remettre à l'exploitation empirico-déductive des données massives et hétérogènes. Ou bien nous réinterprétons le mode de pensée hypothético-déductif dans un cadre pluraliste**. En fin de compte, la difficulté ne réside pas tant dans l'hypothèse que dans la suffisance de l'hypothèse. Si une hypothèse se présente comme auto-suffisante, alors il y a lieu de craindre qu'un cadre théorique pourtant à l'œuvre reste dissimulé. D'un point de vue méthodologique, il est tout à fait possible de faire cohabiter plusieurs hypothèses. Certes, elles peuvent s'avérer incompatibles. Cependant, on peut aussi aboutir à des convergences inattendues.

Philippe Amouyel Nous pouvons pointer trois champs d'application majeurs dans l'exploitation des données massives et divergentes, dans lesquels nous disposons d'un certain recul :
- la physique (notamment la physique nucléaire) ;
- la météorologie ;
- la NSA[2].

Dans les sciences physiques et météorologiques, une logique que l'on peut qualifier d'inférentielle prévaut. Elle fait appel à des volumes considérables de données pour opérer des projections dans le temps. En météorologie, des projections à 5, à 10 jours sont ainsi effectuées d'après des modèles. D'après les météorologistes, au moyen d'ordinateurs extrêmement puissants il serait envisageable de produire des prédictions à un mois. En physique nucléaire, la démarche inférentielle prend la forme de simulations. Dorénavant, les essais d'explosions nucléaires sont réalisés par le CEA au moyen, précisément, de simulations.
A contrario, la NSA est à la recherche de signaux faibles significatifs sur internet (dans les blogs, les vidéos, etc.). Nous ne sommes donc plus ici dans la même logique inférentielle que celle illustrée par les deux champs d'application précédents.

1 Bernard C., *Introduction à la médecine expérimentale*, [1865], disponible gratuitement en ligne par le biais de la collection «les classiques des sciences sociales», université du Québec, Chicoutimi, 6 mai 2003.

2 National Security Agency.

2 — Faire évoluer la pensée de la recherche biomédicale

Emmanuel Hirsch Il est important d'avoir ainsi précisé le contexte dans lequel s'engage notre réflexion. Elle doit tenir compte d'évolutions marquées par les modes de recueil et de traitement des données qui nous soumettent des questions inédites, tant du point de vue des modalités de hiérarchisation des options que des finalités d'expérimentation, de régulation des pratiques mais également de caractérisation de repères d'ordre éthique.
Au regard de nouvelles approches à visée théorique et thérapeutique de la maladie d'Alzheimer, des essais ont été initiés en dehors de la France afin de valider l'hypothèse selon laquelle la mise à disposition de molécules suffisamment en amont du développement de la maladie, sur des personnes dont des indicateurs biologiques et un historique familial donneraient à penser qu'elles sont particulièrement exposées à la maladie, pourrait s'avérer efficace de manière précoce alors qu'elle ne le serait pas tardivement. Cette approche expérimentale n'est pas actuellement autorisée en France pour des raisons qui restent inexpliquées. S'agit-il d'une précaution au regard de risques considérés disproportionnés, ou alors d'une rigidité tenant aux modalités des

pratiques expérimentales selon des schémas rétifs à toute adaptation possible ? Dans ce cas il conviendrait d'argumenter cette position alors qu'à ce jour aucune alternative n'est proposée à l'inéluctable progression de la maladie et que de telles recherches nous situent en capacité de produire des données qui précisément contribueraient à des acquis indispensables. Doit-on surseoir à un protocole expérimental porteur de possibilités, voire de promesses certes encore théoriques, comme toute hypothèse l'est, dans l'attente d'autres hypothèses plus fondées ? Dès lors qu'une telle position est adoptée, n'est-on pas en droit de connaître les critères qui la sous-tendent et de les discuter au regard de considérations conjoncturelles qui, par exemple aux États-Unis, ont incité les autorités de régulation à valider le lancement de l'expérimentation ?

Dans un contexte d'absence de réponses thérapeutiques et de pressions justifiées incitant à soutenir et à développer des recherches vitales dans le champ des maladies neuro-évolutives à impact cognitif, comment trouver le bon équilibre entre le respect du droit des personnes et l'exigence d'une recherche visant *in fine* à servir ces personnes précisément dans le droit de bénéficier d'un accompagnement médical le plus adapté ? Le « devoir de recherche » n'impose-t-il pas des obligations qui éclairent sous un angle inhabituel un aspect problématique du *ratio* entre avantage individuel et intérêts plus généraux ? Les principes de solidarité qui structurent une société au regard de valeurs partagées, d'un bien commun, peuvent s'avérer pertinents dans les arbitrages nécessaires. Si, enfin, pour des raisons qui leurs semblent essentielles et à la suite d'une évaluation rationnelle, des personnes souhaitent être incluses dans une expérimentation dont elles connaissent les incertitudes, préférant une position proactive à l'attentisme, au nom de quelles valeurs supérieures peut-on s'opposer à un libre choix concerté avec des scientifiques compétents et responsables ?

Alors que s'imposent à nous des ruptures profondes dans les méthodologies appliquées à la recherche biomédicale, des mutations dans les pratiques et donc les représentations, il serait contestable de renoncer à discuter publiquement, dans le cadre de débats argumentés, les règles à instituer à hauteur d'enjeux qui s'imposent à nous. En quoi l'innovation biomédicale ne justifierait-elle pas une capacité d'innovation de l'intelligence de ce à quoi elle engage et donc d'une pensée à la fois politique, épistémologique et éthique qui produise un mode d'anticipation, d'accompagnement et d'arbitrage recevable du point de vue des fondements de notre démocratie ?

« Alors que s'imposent à nous des ruptures profondes dans les méthodologies appliquées à la recherche biomédicale, des mutations dans les pratiques et donc les représentations, il serait contestable de renoncer à discuter publiquement, dans le cadre de débats argumentés, les règles à instituer à hauteur d'enjeux qui s'imposent à nous. »

François Eisinger **En biomédecine, la génération des hypothèses est généralement physiopathogénique**. En principe, on essaie un médicament en ayant une idée de son mécanisme d'action sur un processus physiopathologique. Le mode de validation des hypothèses est pragmatique et non explicatif. Nous avons donc affaire à une sorte de paradoxe.

Philippe Amouyel En fait, la méthodologie qui s'est généralisée en recherche biomédicale est mixte. **Le raisonnement et les expériences de validation sont à la fois pragmatiques et explicatifs**. Sans explication, les agences réglementaires ne sauraient avaliser une mise sur le marché.

François Eisinger Aujourd'hui, 90 % des essais publiés sont pragmatiques. **L'analyse statistique en intention de traiter est caractéristique de la méthodologie qui prévaut en recherche biomédicale**.

Hervé Maisonneuve C'est vrai, mais nous assistons à une évolution méthodologique qui commence à devenir significative. Quelques chercheurs en biomédecine acceptent d'associer des méthodes quantitatives et qualitatives.

Léo Coutellec Pourquoi voir dans la méthode actuellement généralisée un paradoxe ?

François Eisinger Les essais cliniques n'ont pas vocation à conforter directement une hypothèse sur un mécanisme physiopathologique. **En règle générale, il s'agit d'évaluer un traitement par rapport au traitement de référence. Faut-il plaider en faveur de davantage d'essais explicatifs ?**

Raphaëlle Pardossi-Piquard La compréhension des mécanismes moléculaires est pour moi essentielle à l'élaboration de toute étude clinique. Je ne peux concevoir d'essais cliniques en l'absence d'un minimum de connaissance fondamentale sur le mécanisme d'action de tel ou tel médicament. D'où l'importance de la recherche fondamentale. **Si le mode de validation des hypothèses à l'issue des études cliniques était plus explicatif que pragmatique, autrement dit si les médecins en charge d'une étude clinique se tournaient davantage vers les chercheurs pour essayer de comprendre pourquoi tel ou tel traitement n'a pas eu l'effet escompté, je pense que cela apporterait beaucoup d'enseignements aussi bien à la recherche clinique que fondamentale pour l'élaboration de nouvelles hypothèses**. Pour moi une hypothèse ne peut être figée, elle évolue en permanence en fonction des résultats obtenus. D'ailleurs, le plus souvent on n'élabore pas une nouvelle hypothèse mais on complète une hypothèse déjà existante. Un chercheur s'appuie toujours sur des expériences antérieures pour aller de l'avant.

Philippe Amouyel Au nom de quelles considérations estime-t-on que cette catégorie d'essais est bien trop délaissée ?

François Eisinger La question est délicate. Il n'est pas rare de voir des théories infirmées par des études empiriques. En un sens, la construction de théorie apparait secondaire par comparaison avec la nécessité de trouver "ce qui marche". Ainsi, la biomédecine nous semble être un univers pragmatique bien plus qu'un univers spéculatif et intellectuel. **En cancérologie, la généralisation du raisonnement en intention de traiter est un phénomène incontournable. Les enjeux fondamentaux des expérimentations sont comparatifs. Il importe de prouver qu'un traitement est meilleur qu'un autre, toutes choses égales par ailleurs, c'est-à-dire qu'il est fait abstraction des hypothèses explicatives.** Le travail des *reviewers* consiste à demander : « Expliquez-nous pourquoi le traitement A est supérieur au traitement B… » Dans ce modèle, il faut simplement apporter des arguments empiriques de nature à faire préférer une option thérapeutique à une autre.

David Wallon Distinguons bien recherche fondamentale et essais thérapeutiques. En principe, un essai a pour finalité de mettre à la disposition des patients une molécule bien spécifique. **Les autorités réglementaires attendent des éléments tangibles de preuve, d'ordre pragmatique. Bien entendu, la dimension mécanistique ou explicative est utile mais la finalité de l'essai thérapeutique n'est pas là**. Ainsi, la production de résultats en intention de traiter, dans les conditions pragmatiques d'usage d'un futur médicament, apparait très compréhensible. C'est une AMM[1] qui est à la clé. Les industriels et les chercheurs ne peuvent que se poser la question : « comment justifier l'introduction d'une nouvelle molécule sur le marché ? » Il va de soi que les cahiers des charges sont contraints.

François Eisinger Nous avons besoin de faire évoluer la pensée, y compris dans les agences de régulation. La supériorité d'un traitement par rapport à un autre ne s'établit vraiment que sur un socle de connaissances physiopathologiques solides. Le risque est grand d'établir une supériorité d'une option thérapeutique sur une autre seulement dans certaines circonstances particulières. **Sans mécanisme clair à l'esprit, on peut rester prisonnier d'une vision simpliste de la réponse des malades aux différents traitements**.

David Wallon En effet, la connaissance physiopathologique est un élément favorisant considérablement l'obtention d'un résultat probant autant en terme d'efficacité que de sécurité. Mais la population d'étude justifie au moins autant de précaution. On peut diluer ou occulter l'effet puissant d'un médicament dans une population mal choisie.

Philippe Amouyel Dans l'état actuel des choses, un mécanisme d'action physiopathologique est appréhendé en fonction des idées dominantes de la communauté scientifique. En un sens, il pourrait paraître simple de tester une idée. Un observateur ayant constaté une amélioration apparente de l'état d'un malade d'Alzheimer à la suite de la consommation régulière d'huile de noix de coco peut juger qu'il "suffit d'essayer". Pourquoi lançons-nous des essais thérapeutiques ? Il faut mobiliser, au préalable, un corpus d'éléments corroborant une hypothèse. En effet, ces essais sont complexes, coûteux et très encadrés sur un plan réglementaire. **L'apparente simplicité des idées est à mettre en balance avec le poids des procédures de validation.**

1 AMM : autorisation de mise sur le marché.

« Nous avons besoin de faire évoluer la pensée, y compris dans les agences de régulation. La supériorité d'un traitement par rapport à un autre ne s'établit vraiment que sur un socle de connaissances physiopathologiques solides. »

3 — Une nouvelle approche explicative ?

Claire Paquet **Pourquoi, dans le champ qui nous intéresse, le raisonnement en intention de traiter est-il privilégié comparativement aux essais explicatifs ?** Une des raisons est probablement que le cerveau est un sanctuaire et que, contrairement au cancer, nous n'avons pas accès directement aux lésions du vivant du patient. C'est là une limite évidente opposée aux essais explicatifs qui pourraient être menés en parallèle avec le questionnement en intention de traiter et, sans doute, une limite au libre exercice de la créativité des chercheurs. Est-il concevable de proposer un cathéter intra-thécale ou une biopsie de cerveau pour quantifier la protéine bêta ? Le sanctuaire du cerveau borne donc la créativité de la recherche. Les liens entre la clinique, la lésion et une physiopathologie complexe sont hautement problématiques. Pour publier sur des mécanismes, encore faut-il y avoir directement accès.

Philippe Amouyel Prenons l'exemple concret des travaux de Dale Schenk détaillant la stratégie anti-amyloïde. On a procédé à des essais dans cette direction. Le fait qu'ils aient abouti à un échec veut-il dire que les hypothèses mécanistiques sont fausses ? Souvent les réponses à des questions ne font que prendre la forme d'autres questions.

David Wallon Un raisonnement réducteur sous tendrait que si des essais thérapeutiques ayant ciblé la formation du peptide amyloïde ont finalement échoué, l'hypothèse brute selon laquelle il suffit de bloquer ce processus pour contrer la maladie serait infirmée. Or, des sous-hypothèses explicatives sont totalement occultées par ce type de logique. Bien souvent, on teste, sans même s'en rendre compte, plusieurs hypothèses groupées entre elles. Dans l'exemple que nous avons ici, la chronologie du processus amyloïde n'est pas suffisamment prise en compte. Une chose consiste à agir sur un processus moléculaire, une autre consiste à chercher le bon moment pour agir. **Lorsque l'on questionne une hypothèse, on doit bien garder à l'esprit qu'une pluralité de paramètres doivent être prises en considération. Or, parfois on n'attache pas assez d'importance à la pluralité des paramètres autour d'une hypothèse**. Au cours des essais thérapeutiques, il est conduit des investigations sur des patients particuliers avec un âge, une histoire, un contexte génétique propre, etc. Une expérimentation teste une hypothèse dans le cadre dessiné par un ensemble de paramètres précis et spécifiques. On doit donc se garder des raisonnements trop englobants. À ce jour, nous n'avons pas les moyens de dire que cibler le peptide amyloïde est une stratégie totalement éprouvée. Les essais en cours et à venir dans les stades asymptomatiques seront déterminants.

Nicolas Sergeant Une hypothèse est formulée en fonction d'une observation, dans la conception classique héritée, par exemple, de Claude Bernard. Ainsi émettons-nous l'hypothèse selon laquelle ce que nous observons serait le résultat de tel ou tel processus. En modifiant ce processus nous devrions obtenir le résultat escompté. Ou bien on obtient le résultat escompté en conduisant une expérience, ou bien on ne l'obtient pas. Dans le second cas de figure, on estime s'être trompé d'hypothèse. L'hypothèse doit alors être reformulée et de nouvelles expériences envisagées.
Avec le *big data*, on se rapproche peut-être de la physique et de la recherche d'explications plus systématiques. On cherche à caractériser un système. On ne cherche plus à vérifier une hypothèse au moyen d'une observation ou d'un résultat escompté. On se trouve dans une démarche de recherche d'hypothèse explicative. L'hypothèse est "qu'il existerait une formule qui expliquerait tout".

Philippe Amouyel Prenons l'exemple de la recherche agnostique en génétique, dans notre domaine d'intérêt. On ne sait pas ce que l'on recherche. Même si on objective quelque chose, il reste à prouver que ce quelque chose fait sens sur le plan biologique. Nous avons affaire à deux ordres de pensée différents.
Actuellement, nous constatons une sorte de poussée idéologique, essentiellement en provenance de la Côte Ouest des États-Unis, selon laquelle la démarche classique est totalement démodée. Le *big data* serait désormais dépositaire de l'avenir de la méthode inférentielle. Naturellement, les GAFA[1] portent ce courant de pensée, en cherchant à généraliser leurs méthodologies à la santé. Il va de soi que chaque méthodologie est de nature à contribuer au progrès des connaissances. Cela dit, on ne saurait inférer n'importe quoi, inférer d'un *pool* de données une vérité scientifique.

Jean-Pierre Cléro La recherche, telle qu'elle est dépeinte dans notre discussion, en dépit des directions très différentes qu'elle a pu prendre – allant de l'hyperempirisme jusqu'à un scepticisme radical en matière d'explication – apparaît tout de même globalement bayésienne et laplacienne. En effet, Bayes a promu une idée contractualiste de la science, en mettant en avant la double composante de l'espérance qui s'attache à une hypothèse et de son coût (de l'investissement qui s'y attache). L'espérance peut évidemment s'interpréter davantage en termes de soins qu'en termes économiques. **Dans cette conception, les scientifiques n'ont nullement à rechercher la vérité définitive d'une théorie explicative ; d'une certaine façon, le relevé de subséquences ou de coordinations d'événements suffit, sans que les mathématiques que**

l'on met en œuvre pour les organiser soient comprises comme livrant la loi essentielle ou l'explication des phénomènes. Plus personne n'y songe, du reste, depuis longtemps. Les chercheurs n'ont pas à démontrer des lois pures de type newtonien.
Cette conception a plusieurs caractéristiques et plusieurs conséquences que l'on peut brièvement énoncer.
La première est que la science est devenue une activité essentiellement active, pragmatique, qui ne dit rien sur ce que seraient essentiellement les choses et qui n'a pas besoin pour être mise en œuvre d'en dire quoi que ce soit. Elle s'accommode d'une conception sceptique sur ce que sont les choses en elles-mêmes, sur lesquelles elle n'a pas forcément quelque chose à dire. Elle ne porte son intérêt que sur l'activité du chercheur ou du médecin.

« En d'autres termes, ce n'est pas seulement la complexité des phénomènes considérés qui pousse à admettre une concurrence d'hypothèses ; c'est la complexité même du contexte économico-politique qui contraint à cette approche. »

La seconde est dans l'utilisation des données – en très grand nombre – dans des circonstances singulières ; ce qui pose de délicats problèmes, qui ne sont pas seulement épistémologiques, mais qui ont des répercussions éthiques.
La troisième remarque est plutôt une conséquence : la notion traditionnelle de *vérité*, a laissé la place à la notion de *contrat* entre les chercheurs, que ce contrat soit loyal ou ne le soit pas (comme il a été montré dans la discussion quand elle a fait état de rétention d'informations). Et, comme les équipes de recherches sont nombreuses et toutes à la recherche de crédits pour fonctionner, on conçoit que, à la notion de « vérité » s'est quasiment substituée celle de « rapports de forces », de tensions, particulièrement concentrés sur les lieux où l'on choisit, pas forcément sur des critères clairs et publiables.

On pourrait ajouter une quatrième caractéristique, qui découle du caractère « probabiliste » du savoir biologique et médical d'aujourd'hui : l'« échec » est un résultat qui joue un rôle aussi fondamental que le « succès » ; simplement, puisque le système des gains et des pertes tend à remplacer l'ancienne « vérité », l'échec, comme il a été souligné, n'a pas économiquement la même valeur que le succès.
Quant à Laplace, qui a cherché à améliorer et à compliquer les probabilités bayésiennes, il a défendu le pluralisme d'hypothèses concurrentes, dont on ne sait pas toujours si elles sont explicatives, mais dont il est possible de savoir si certaines sont plus probables que d'autres. Ce qui importe avant tout, c'est qu'elles soient efficaces, car leur efficacité est mesurable ou testable. Au fond, ce que Laplace a apporté par rapport à Bayes, c'est – dès lors que la science est fondamentalement politique ou « contractualiste » –, c'est un outil pour sélectionner les hypothèses les « meilleures » sans que le mot ait la moindre connotation ontologique, puisque seuls l'utilité et le pragmatisme paraissent devoir être pris en compte. En d'autres termes, ce n'est pas seulement la complexité des phénomènes considérés qui pousse à admettre une concurrence d'hypothèses ; c'est la complexité même du contexte économico-politique qui contraint à cette approche. **L'un des concepts d'hypothèse avancé en introduction semble incarner la modernité. Toujours est-il que l'histoire récente des sciences, depuis environ deux siècles, apparait d'une grande continuité. Depuis le 18ème siècle, toutes les lois sont probabilistes.** Nul ne songe à défendre des lois pures comme à l'époque de Newton ou de Leibniz. **Il semble aussi que l'une des catégories les moins usitées – le mot a été fort peu prononcé autour de cette table – soit désormais celle de « cause ». On ne recherche plus guère la cause des phénomènes : la mise en relation systématique et de style probabiliste et statistique suffit.**
En toile de fond de notre échange, nous sommes confrontés à la question des hypothèses de rupture. Pourquoi les assimiler à des intuitions ? Doit-on y voir une forme de connaissance immédiate ou de croyance ? Les chercheurs croient-ils à leurs hypothèses ? On ne saurait répondre de façon catégorique à cette question, dans la mesure où nombre d'entre elles sont plus symboliques et construites qu'intuitives. Il semble même devenu bien secondaire et bien inutile qu'ils y croient.

1 GAFA : acronyme de Google, Apple, Facebook, Amazon.

4 — Mise à l'épreuve d'hypothèses nouvelles

Nicolas Sergeant **Interrogeons quelque peu les domaines d'exercice de la créativité. La créativité dans les nouvelles technologies n'est pas assimilable à la construction d'hypothèses dans les sciences biomédicales. Dans le numérique, entre autres, les innovateurs créent de nouveaux objets**. Loin de toute observation, ce sont avant tout des artefacts de l'imagination humaine. Les objets informatiques, hors contexte, n'ont en principe aucune utilité. **Lorsque l'on considère le vivant, on ne saurait faire abstraction d'une démarche, d'une pensée plus universelle. C'est cette universalité qui est apportée par l'hypothèse. En effet, c'est elle qui permet à la communauté scientifique d'échanger autour de la connaissance, des maladies et de leurs mécanismes physiopathologiques**. En 1992, Hardy et d'autres auteurs ont proposé une hypothèse expliquant le déroulement de la maladie d'Alzheimer. En 2016, cette hypothèse, quoique sensiblement remise en question, reste toujours débattue et constitue une source d'inspiration pour la démonstration ou son invalidation. **L'hypothèse constitue un moyen universel d'aborder un problème au moyen d'une pluralité de méthodologies et d'approches expérimentales. Certes, on peut distinguer des sous-hypothèses ou des éléments constitutifs d'une hypothèse. Toujours est-il que les travaux scientifiques s'inscrivent sous l'égide d'une hypothèse fondatrice.** Les généticiens peuvent penser avoir trouvé les facteurs génétiques essentiels impliqués dans la maladie d'Alzheimer, mais il peut en exister d'autres, sexuellement transmissibles de génération en génération. Les éléments sont combinés pour étayer les hypothèses ou en émettre de nouvelles. C'est la manière dont la communauté scientifique peut échanger, d'un point de vue formel.

Marie-Claude Potier La pathologie a été définie par Aloïs Alzheimer d'après l'observation de cerveaux de personnes décédées. L'identification de la pathologie a été opérée d'après des marques terminales. On peut y voir une source d'enfermement du raisonnement. Dans le milieu de la recherche scientifique, on a longtemps souligné l'opposition entre "baptistes" et "tauistes" pour pointer les limites des théories lorsqu'elles opèrent comme des carcans. **Les hypothèses sont en lien avec des idées. C'est un point commun à toutes les acceptions que l'on peut avoir de la notion d'hypothèse. De plus, les hypothèses s'inscrivent dans un certain paysage de connaissances.** Même dans un contexte de connaissances extravagantes, une hypothèse peut tenir si elle est vérifiable. Le filtre appliqué aux hypothèses recevables ou non est capital. Nous venons de le souligner. Peut-être le *big data* apportera-t-il quelque chose de nouveau dans la manière dont ce filtre sera agencé et appliqué.

Mathieu Ceccaldi Un état de fait mérite toute notre attention. Il est sans doute très largement spécifique de la maladie d'Alzheimer. En l'occurrence, un courant est perceptible, possédant une audience médiatique substantielle, d'après lequel la maladie d'Alzheimer est dépourvue de substrat biologique. Ceci est en lien direct avec les approches non médicamenteuses des traitements.
Il est classique de séparer l'hypothèse principale, axe d'après lequel les chercheurs travaillent, d'hypothèses secondaires. Avec le temps, dans notre domaine d'intérêt, nous avons vu se modifier les poids relatifs de l'hypothèse principale (amyloïdo-centrisme) et des hypothèses secondaires. L'hypothèse principale reste parfaitement admissible. Toutefois ce sont ses rapports avec les autres hypothèses qui se sont radicalement modifiés.
Le discours scientifique et les modalités de sa reconnaissance sont fortement contraints. Chaque scientifique travaille dans un champ bien spécifique (protéine tau, génétique, cascade amyloïde, etc.). Une carrière est d'autant mieux valorisée qu'elle s'inscrit dans un périmètre restreint et bien identifié de la communauté. Ainsi, lorsque l'on considère une éventuelle exhaustivité dans la revue des hypothèses, on doit garder à l'esprit les réalités de la recherche académique et de la recherche industrielle. La conduite des essais cliniques est, méthodologiquement, très formaliste. **Un critère principal et des critères secondaires sont revendiqués. Il est parfaitement inconcevable de sortir du *design* de l'étude. La méthodologie a de grandes vertus. Symétriquement, elle possède des limites.**
Compte tenu de la réalité de la recherche biomédicale et de ses codes, il apparaît pour le moins ardu de se réunir autour d'une table pour faire exhaustivement un bilan de ce qu'est la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs associés à nos échanges ne partagent sans doute pas la même vision globale de la pathologie. Vouloir tendre à l'exhaustivité est donc hautement problématique.

Fabrice Gzil **Je voudrais revenir un instant sur les travaux d'Aloïs Alzheimer, car l'analyse de ses travaux est intéressante pour la question qui nous intéresse ici, à savoir la formulation et la mise à l'épreuve d'hypothèses nouvelles**. Au début du 20ème siècle, deux grandes équipes travaillent sur les démences du sujet âgé : l'équipe d'Aloïs Alzheimer à Munich, et l'équipe d'Oskar Fischer, à Prague.
Entre 1907 et 1912, Oskar Fischer publie une série d'articles à propos de ce qu'il appelle la « démence presbyophrénique ». En pratiquant des séries d'autopsies cérébrales, Fischer a observé et décrit des lésions très particulières (les plaques séniles). Selon lui, ces lésions correspondent à un tableau clinique très particulier, celui de la presbyophrénie : des troubles cognitifs chroniques et évolutifs, caractérisés

par d'importantes confabulations. Fischer est convaincu qu'il s'agit d'une maladie distincte de la « démence sénile simple » (dégénérative, sans plaques séniles) ; causée par une bactérie ; qui n'entraîne pas d'authentiques troubles du langage, mais des troubles très sévères de l'attention.

À Munich, Alzheimer et ses collègues travaillent de manière très différente. Ils ne partent pas de la pathologie cérébrale mais de la clinique. Ce sont les symptômes très particuliers de sa patiente, Augusta Deters, qui l'ont conduit à réaliser une autopsie, et à observer les plaques séniles et les dégénérescences fibrillaires. À la différence de Fischer,Alzheimer ne croit pas que les plaques séniles soient la cause du tableau clinique, mais seulement un signe de la dégénérescence du cerveau, utile pour le diagnostic différentiel avec les démences d'origine vasculaire ; et il est convaincu que l'on est face à d'authentiques troubles du langage, qui ne peuvent s'expliquer uniquement par un trouble de l'attention.

Ce qui frappe beaucoup, lorsque l'on considère ces travaux avec le recul que permettent l'histoire et l'épistémologie des sciences, c'est le contraste entre la prudence et la rigueur d'Aloïs Alzheimer, et l'obstination de Fischer à défendre coûte-que-coûte ses hypothèses, malgré tous les démentis expérimentaux.

Pour « prouver » que ses patients ne souffrent pas véritablement d'aphasie, mais seulement de troubles sévères de l'attention, Oskar Fischer entre sans frapper dans la chambre d'une patiente qui ne communique presque plus, et lui annonce brutalement que son fils est mort. Parce que la patiente s'écrie « Jésus, Marie, Joseph… » et paraît très affectée, il en conclut que son hypothèse est la bonne. De même, alors que rien ne paraît étayer son hypothèse selon laquelle les plaques séniles seraient des bactéries, Fischer s'entête, envers et contre tout.

À l'inverse, Aloïs Alzheimer et ses collègues semblent avoir pensé pendant quelques années que les cas de démence qu'ils avaient observés chez des patients de moins de 60 ans étaient une maladie nouvelle. En 1910, Emil Kraepelin forme l'éponyme « maladie d'Alzheimer » pour désigner ces cas. Et Gaetano Perusini, un élève d'Alzheimer, affirme qu'il s'agit d'une maladie distincte de la démence sénile. Alzheimer lui-même est beaucoup plus prudent. Dans un article paru en 1911, il rend hommage à Fischer et reconnaît que les plaques et les dégénérescences qu'il a observées dans le cerveau d'Augusta Deters sont fréquemment observées dans les cas de démence dégénérative plus tardive. Par conséquent, ce que Kraepelin a appelé « maladie d'Alzheimer », ce curieux groupe de cas survenant chez des patients de moins de soixante ans, ne constituent pas une pathologie distincte, mais sont en réalité des formes précoces et atypiques de démence sénile dégénérative.

Cent ans plus tard, des hypothèses différentes continuent d'être formulées sur la physiopathologie de la maladie. On connaît, par exemple, le débat entre les « baptistes » et les « tauistes ». Il me semble dommage, cependant, qu'au-delà de ce qui peut apparaître comme des querelles de chapelle, nous ne soyons pas capables d'avoir un débat argumenté sur des questions centrales, comme par exemple : parmi les nombreuses molécules actuellement en phase 3[1], lesquelles sont authentiquement prometteuses et pourquoi ? Ce débat est incontournable, or nous ne l'avons pas.

De même, lorsqu'une autorité sanitaire refuse d'approuver un essai en France, il manque un forum démocratique pour discuter des raisons de ce refus. **Il ne s'agit pas seulement de débats théoriques sur les mécanismes à l'origine de la maladie.** Il s'agit des risques que nous sommes prêts à prendre, ensemble, pour progresser. Quelle stratégie collective la communauté scientifique peut-elle défendre aujourd'hui de façon crédible, vis-à-vis de la société dans son ensemble, et vis-à-vis des personnes malades et de leurs familles, compte tenu des échecs passés ? Il n'est plus possible aujourd'hui de se contenter de visions caricaturalement simplistes. **L'hypothèse amyloïde a été considérablement raffinée depuis 20 ans. Et, incontestablement, les échecs de la dernière décennie ont produit des enseignements. Alors, sur quels essais cliniques pouvons-nous raisonnablement parier ?** À **quelle échéance pouvons-nous légitimement espérer un bénéfice clinique tangible pour les malades ? Répondre à ces questions aiderait à répartir**

« Il s'agit des risques que nous sommes prêts à prendre, ensemble, pour progresser. Quelle stratégie collective la communauté scientifique peut-elle défendre aujourd'hui de façon crédible, vis-à-vis de la société dans son ensemble, et vis-à-vis des personnes malades et de leurs familles, compte tenu des échecs passés ? Il n'est plus possible aujourd'hui de se contenter de visions caricaturalement simplistes. »

les financements disponibles entre les différents types d'expérimentations. Et, assurément, ces questions ne devraient pas être débattues que par des experts, mais être discutées dans le cadre argumenté d'un forum démocratique.

David Wallon **Nous avons affaire, en dernière instance, à deux niveaux de pensée différents selon que l'on traite de la compréhension de la maladie ou que l'on procède à des essais thérapeutiques.** L'opposition entre «baptiste» et «tauistes» porte sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, depuis sa genèse. Nous sommes dans le cadre de la compréhension de la maladie alors que les essais cliniques ont pour principale finalité de traiter cette maladie. Bien sûr, il existe des passerelles entre les deux ordres de considération, mais elles ne sont pas immédiatement opérantes, pas d'une façon qui soit systématique. Sur la base de modèles physiopathologiques, on peut être amené à parier sur une molécule plutôt que sur une autre. Toutefois, des mécanismes satellites peuvent expliquer des effets très intéressants et doivent être envisagés dès l'étape d'élaboration d'une hypothèse. La question reste le lien parfois imprécis entre ces processus associés et l'axe pathologique jugé déterminant de la maladie.

Fabrice Gzil Soutenir financièrement une expérimentation à visée thérapeutique, c'est généralement accorder du crédit aux hypothèses physiopathologiques qui la sous-tendent. Au fond, les décisions dépendent de la foi partagée par une communauté dans une hypothèse thérapeutique. **Aller dans une voie plutôt qu'une autre dépend d'un *background* de compréhension d'une maladie.**

1 Winblad, Bengt et al., «Defeating Alzheimer's disease and other dementias : a priority for European science and society», In. The Lancet Neurology , Volume 15 , Issue 5 , pp. 455 – 532.

5 — Hypothèses de rupture et complexité

Léo Coutellec Qu'est-ce qu'une hypothèse? Qu'est-ce qui la différencie de la théorie et de la croyance? Souvent, on pense l'hypothèse comme un calque alors que c'est une carte. Le calque correspond à la théorie. On attend de la théorie qu'elle reflète une réalité biologique. Quant à l'hypothèse, elle est plutôt comparable à une carte en construction. Elle n'est pas un calque appliqué à la réalité, mais plutôt un élément d'un territoire à construire. Ici, nous sommes dans l'horizontalité plutôt que dans la verticalité.

On ne saurait faire entrer n'importe quoi dans la carte d'un territoire, d'où le problème du filtre des éléments pertinents. Ici, un débat exigeant doit avoir lieu. En effet, la légitimité du filtrage doit être étayée scientifiquement. La construction d'un territoire de la science est affaire de discussion.

Quel contrat méthodologique permet-il de décider si une hypothèse est légitime ou non?

Ce contrat repose sur 4 piliers :

1. le scepticisme initial par rapport aux faits;
2. le réalisme de principe (on estime qu'une réalité nous précède, en d'autres termes tout n'est pas construit, ce qui correspond au postulat non métaphysique de la science);
3. l'observateur est rationnel, élément problématique du contrat;
4. la matière est éprouvée par l'expérience (matérialisme méthodologique) et non une entité qui ne serait pas testable.

Questionnons quelque peu la rationalité de l'observateur. Qu'est-ce qu'être rationnel? On pourrait estimer que le fait de concevoir un plan expérimental et de décliner ses étapes successivement suffit à être rationnel. Toutefois, les philosophes des sciences estiment que dans l'histoire, au moins 5 styles de rationalité scientifique se sont juxtaposés pour faire progresser la connaissance. La démonstration mathématique, le style probabiliste sont bien connus, mais ils ne sont pas les seules figures de la rationalité. On doit aussi inclure la dérivation historique, la modélisation et le style taxinomique. Actuellement, le style de rationalité par simulation est particulièrement répandu.

Comment discriminer entre plusieurs hypothèses d'après un contrat méthodologique lui-même friable? Un des exemples les plus forts étant la controverse autour du *distant healing*, à savoir la faculté que possèderait certaines personnes à soigner «à distance», physiquement parlant. En l'occurrence, au nom de ce matérialisme méthodologique, il était légitime d'exclure l'hypothèse.

Aujourd'hui, nous ne saurions faire l'économie d'un forum sur le contrat méthodologique en vigueur dans la communauté de la recherche biomédicale. Comment expliciter davantage ce contrat et le faire partager? Nous opposons des filtres aux projets de recherche d'après un contrat qui doit, lui-même, être l'objet d'une discussion démocratique.

Vincent Deramecourt L'histoire récente de la recherche portant sur la maladie d'Alzheimer est marquée par l'échec de la tentative vaccinale au début des années 2000. Des expériences ont presque rendu caduque l'hypothèse de la cascade amyloïde à un moment donné. Toutefois, nos connaissances ont bel et bien progressé. C'est au début des années 2000, à cause d'échecs expérimentaux, que l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer a été remise en perspective. Il a fallu envisager de vacciner non seulement des sujets prodromaux, mais encore des sujets parfaitement présymptomatiques. Sur un plan lésionnel, des vaccins ont été parfaitement efficaces en apparence. Toutefois, ils étaient totalement en échec sur le plan de l'obtention d'un bénéfice clinique. **L'hypothèse amyloïde a-t-elle été totalement réfutée ? En fait, la communauté scientifique a reconsidéré cette hypothèse à la lumière de ce qui se passe dans les stades précoces. Le questionnement a été déplacé vers ces stades précoces, en vue de parvenir à d'authentiques progrès thérapeutiques. L'échec clinique du début des années 2000 a été porteur d'enseignements**.

Emmanuel Hirsch Une hypothèse apparaît ainsi valide à un moment donné, dans un contexte donné.

Vincent Deramecourt La réfutation est rarement absolue au sens de disparition totale. On a plutôt affaire à des reconfigurations à géométrie variable.

Philippe Amouyel À propos des hypothèses plurielles, il est souvent affirmé que ce sont dans les zones d'intersections entre thématiques et disciplines qu'émergent des hypothèses de rupture. Dorénavant, l'information scientifique circule de manière plus horizontale qu'auparavant**. Les sciences de l'ingénieur ont bien mis en lumière l'apport des nouvelles technologies de communication dans la recherche collaborative.** Dans l'univers de la biologie, des tentatives ont été menées dans le but de faire fonctionner les chercheurs en réseau. Manifestement, nous sommes encore très éloignés d'un changement significatif dans les pratiques. Nous pourrions espérer un renouvellement de nos hypothèses de ce travail en réseau. Il existe d'indéniables rivalités entre spécialités. Evidemment, il est classique d'opposer les sciences humaines aux sciences biomédicales. Ne renonçons pour autant pas à ce dont bénéficient aujourd'hui les sciences de l'ingénieur. Les maladies neuro-évolutives sont à l'intersection d'un grand nombre de spécialités. S'agissant de l'immunité, il a fallu près de 5 années pour que de nouvelles équipes s'intéressent à notre sujet.
À l'occasion de notre dernier appel d'offres Fondation plan Alzheimer, nous avons été désireux d'ouvrir le jeu et d'inclure des thèmes de recherche fondamentale de nature à susciter des propositions *out of the box*. D'ailleurs, nous en avons reçu de la part d'équipes qui ne candidataient pas auparavant, ce dont il y a lieu de se réjouir.
La question des interfaces dans la recherche transdisciplinaire ou interdisciplinaire est très délicate. Il n'est pas rare que des laboratoires proposent des projets communs pour se partager les financements, sans opérer authentiquement de façon interdisciplinaire.

Emmanuel Hirsch Le plan MND pourrait constituer une opportunité de validation de nouvelles hypothèses. Qu'y a-t-il de commun entre les différentes pathologiques neuro-évolutives ? Quelles hypothèses et quelles méthodes de recherche sont concernées par cette approche commune ?

Michel Clanet L'immunité est une discipline susceptible d'établir des ponts entre plusieurs maladies neurologiques. Certains de ses concepts sont transposables de l'une à l'autre. Comment un conseil scientifique d'une fondation, par exemple, peut-il soutenir des projets transversaux aux affections neuro-évolutives ? **En fait, les programmes de recherche véritablement transversaux se situent à un niveau très fondamental des sciences biomédicales. Il serait extrêmement complexe de soutenir un projet unificateur qui sorte de ce périmètre fondamental**. Heureusement, il existe des intersections (maladies « *prion like* ») qui permettent un enrichissement très intéressant. On doit accompagner les échanges car, en principe, ils ne s'opèrent pas de façon spontanée.

Marie-Claude Potier Beaucoup de chercheurs s'intéressent à la neuroprotection, ce dans un large spectre de contextes cliniques. On assiste à des tentatives de développement d'agents « *one for all* » ciblant une voie de signalisation commune impliquée dans la neurodégénération.

« À propos des hypothèses plurielles, il est souvent affirmé que ce sont dans les zones d'intersections entre thématiques et disciplines qu'émergent des hypothèses de rupture. Dorénavant, l'information scientifique circule de manière plus horizontale qu'auparavant. »

Michel Clanet Dès qu'un effet neuroprotecteur semble significatif, il est testé systématiquement dans un grand nombre de modèles. Pour le moment, aucune molécule neuroprotectrice au sens le plus général ne semble très prometteuse.

Joël Ankri L'idée de développer, demain, une molécule pour tout le monde ne semble guère féconde. **L'enjeu présent est relatif à l'émergence de nouvelles hypothèses, au-delà de notre vision traditionnelle de la maladie**.

Philippe Amouyel Les données massives et hétérogènes peuvent faciliter le renouvellement des hypothèses, sous réserve de validation rigoureuse. À n'en pas douter, les hôpitaux vont générer une foule de données nouvelles. Nous pouvons espérer une évolution dans la conduite des expérimentations, traditionnellement opérée en silos, et voir émerger de nouvelles hypothèses.

François Eisinger Observons l'évolution de la pensée dans d'autres pathologies et tout particulièrement dans le cas du cancer. La science médicale est partie d'une pensée en traitement de masse, d'après la localisation anatomique des tumeurs, pour aboutir à une cartographie moléculaire. **Loin d'une unification nouvelle, la cancérologie a basculé vers un mode de raisonnement s'appuyant sur des populations et sous-groupes de patients de plus en plus restreints. Les traitements sont désormais basés sur la carte d'identité moléculaire des cellules tumorales**. En cancérologie, le progrès thérapeutique a donc pris la forme de la constitution de sous-groupes homogènes.

Mathieu Ceccaldi Dans notre champ d'intérêt, nous avons pu observer une évolution sensible dans la nosologie, laquelle est de moins en moins limitée par les labels « Alzheimer », « Parkinson », etc. Des réalités biologiques communes à plusieurs affections ont été identifiées. **La médecine moléculaire peut certes aboutir à la constitution de sous-groupes. Elle peut également mettre en lumière des caractéristiques communes à plusieurs états pathologiques**.

Nicolas Sergeant La maladie d'Alzheimer a pour premier facteur le vieillissement chronique et prolongé. Dès lors la question de savoir quand traiter les individus devient centrale. En combien de temps un cerveau peut-il théoriquement se remettre de lésions qu'il a accumulées pendant des décennies ? Cette problématique est très différente de celle qui prévaut en cancérologie. Rappelons que dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne sommes pas capables de diagnostiquer le processus dégénératif avant la manifestation de signes cliniques. On peut constater la présence de plaques amyloïdes, mais ces plaques ne sont pas assimilables à la maladie. Sans doute la génétique pourrait-elle nous aider davantage. Actuellement, une voie de recherche consiste à se tourner vers les formes génétiques rares de maladie d'Alzheimer afin de traiter les individus exposés à ces formes plus précocement.

David Wallon La communauté scientifique s'intéresse beaucoup à la mise à l'épreuve de l'hypothèse amyloïde dans cette situation particulière. Insistons toutefois sur le fait que les formes génétiques de maladie d'Alzheimer constituent un périmètre très restreint sur le plan de la population concernée.

« Rappelons que dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne sommes pas capables de diagnostiquer le processus dégénératif avant la manifestation de signes cliniques. On peut constater la présence de plaques amyloïdes, mais ces plaques ne sont pas assimilables à la maladie. »

Nicolas Sergeant Nous avons affaire là à une hypothèse clé dont le statut est en suspens. Les modèles animaux n'ont pas permis de répondre à nombre de questions. À l'occasion du développement du vaccin, les souris ont recouvré leur mémoire de manière spectaculaire sans que cet effet soit transposable à l'homme. Est-ce que pour autant le vaccin est voué à l'échec chez l'homme ?
Dans l'état actuel de nos connaissances, l'un des enjeux essentiels gravite autour de la mesure de l'efficacité d'un traitement. Que va-t-on mesurer ? Auparavant, en clinique, on cherchait à mesurer le déclin cognitif. Est-il toujours judicieux de chercher un marqueur reflétant la charge amyloïde chez les sujets ? Devons-nous retenir l'hy-

pothèse selon laquelle l'objectif d'un traitement consiste à enlever les plaques amyloïdes ? Précédemment, il a bien été souligné qu'un vaccin semblait en mesure de nettoyer les plaques amyloïdes, sans toutefois apporter de bénéfice clinique tangible. Un vaccin a été développé, supprimant les plaques, mais dénué de tout effet thérapeutique. Le fait de faire disparaitre les dépôts amyloïdes ne répare pas les connections neuronales. Faut-il rejeter totalement le vaccin ? Ce serait exagéré car la suppression des dépôts atteste qu'un mécanisme est à l'œuvre.

Olivier Hanon **Dans notre champ d'investigation, l'hypothèse simple ne fonctionne pas. Nous sommes invités à agencer des hypothèses complexes. Compte tenu de la complexité de ce qu'il faut considérer, il faut mobiliser davantage de moyens.** Il n'y a pas de miracle. Nous devons disposer des moyens proportionnés à l'ampleur des défis à relever.

Mathieu Ceccaldi Dans le périmètre du traitement préventif des formes autosomales dominantes, il y a lieu de nourrir des espoirs substantiels. Ce type de maladie se rapproche beaucoup de modèles agencés, précédemment, pour la recherche fondamentale.
Ensuite, nous devons soulever la question des financements dédiés. Si un opérateur finance un projet de recherche transversal, quelle part de son effort financier est-il assignable à une maladie plutôt qu'à une autre ? Il existe une Fondation Plan Alzheimer, une association France Alzheimer, une Fondation Médéric Alzheimer, une ligue européenne… Par ailleurs, des opérateurs interviennent de manière dédiée dans la sclérose en plaques, dans la maladie de Parkinson, etc. À travers **le temps, on tend à adopter des filtres d'analyse des projets de recherche qui ne sont pas neutres. Ils ont des implications et sont de nature à générer des biais. Avec le plan MND, nous pourrions avoir l'opportunité d'initier une réflexion moins contrainte par l'histoire des différents opérateurs. N'oublions pas que les financements de projets de recherche s'inscrivent dans des histoires, lesquelles ne sont pas déterminées uniquement par des nécessités scientifiques**.

Michel Clanet Les conseils scientifiques savent que lorsque l'on s'éloigne des essais cliniques, on retourne dans le champ de la recherche fondamentale (en biologie cellulaire, en neurologie ou dans les neurosciences au sens large). On quitte le périmètre de la « lutte contre » la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, etc. **Il va de soi que le grand public attend d'une fondation qu'elle œuvre pour améliorer le quotidien de la manière la plus directe possible**.

Fabrice Gzil La commission neurologie du *Lancet* vient de faire paraître un rapport tout à fait remarquable, auquel ont contribué plusieurs personnalités françaises. Ce rapport, intitulé *Defeating Alzheimer's disease and other dementias : a priority for European science and society*[1], montre très clairement que l'on est en présence d'une double complexité. Il faut absolument que nous traduisions cette complexité dans le langage que nous utilisons. Les auteurs de ce rapport rappellent, en premier lieu, que la moyenne de survenue des syndromes démentiels se situe aux alentours de 80 ans ; et qu'à ces âges avancés, les syndromes démentiels s'expliquent généralement par la conjonction de plusieurs processus (dégénératifs, vasculaires et liés au vieillissement). Par conséquent, il faut se garder de l'équivoque qui consisterait à utiliser la formule « maladie d'Alzheimer » pour à la fois le processus dégénératif qui aboutit à l'accumulation de certaines protéines dans le cerveau (la maladie d'Alzheimer *stricto sensu*), et les syndromes démentiels du sujet âgé. Les troubles neurocognitifs des personnes très âgées ne s'expliquent pas exclusivement par les phénomènes cérébraux appelés « maladie d'Alzheimer ».
En second lieu, les auteurs du rapport de la commission neurologie du *Lancet* montrent très clairement qu'au sein de

« Par conséquent, il faut se garder de l'équivoque qui consisterait à utiliser la formule "maladie d'Alzheimer" pour à la fois le processus dégénératif qui aboutit à l'accumulation de certaines protéines dans le cerveau (la maladie d'Alzheimer stricto sensu), et les syndromes démentiels du sujet âgé. Les troubles neurocognitifs des personnes très âgées ne s'expliquent pas exclusivement par les phénomènes cérébraux appelés "maladie d'Alzheimer". »

la maladie d'Alzheimer *stricto sensu*, les mécanismes physiopathologiques sont beaucoup plus complexes qu'on ne le pensait il y a quelques années. La causalité observée dans la majorité des cas est beaucoup plus complexe que la causalité observée dans les formes autosomiques dominantes.

Philippe Amouyel Dans le domaine de la recherche contre le cancer, l'ampleur des financements dédiés est sans commune mesure avec les ressources mobilisables ailleurs.

François Eisinger À n'en pas douter, le Plan cancer a changé la donne dans l'allocation des ressources de la recherche biomédicale. Chaque citoyen doit en avoir conscience.
Pour nous placer sur le terrain de la nosologie, il faut prendre conscience d'une classification plus ou moins arbitraire (et plus ou moins consensuelle). En cancérologie, la classification biomédicale a quitté le terrain anatomo-clinique pour s'orienter vers une cartographie moléculaire. Désormais, on parle de cancers caractérisés par des mutations clés. Néanmoins, nous devrions aussi tenir compte d'une classification sociale. Le chercheur est à l'interface entre classifications scientifiques et représentations populaires. Aujourd'hui, le cancer désigne aussi bien des processus guérissables dans 99 % que pour 2 % des cas. Ils n'ont évidemment rien à voir, scientifiquement parlant.
La population atteinte de la maladie d'Alzheimer est l'objet de multiples classifications, représentations, propositions plus ou moins connotées, etc. Nous avons besoin de passerelles ou de tables de correspondance entre les classifications biomédicales et les autres classifications. Sans doute avons-nous besoin du concours d'acteurs qui n'appartiennent pas au monde de la recherche biomédicale.

1 *The Lancet Neurology*, *ibid.*

6 — Qu'en est-il de la pensée dominante de la communauté scientifique à un moment donné ?

Joël Ankri En tant que chercheurs, industriels ou agence de régulation, on s'attache à des concepts, à des structures et à des méthodes d'objectivation des effets des agents thérapeutiques. Il est bien compréhensible d'aller chercher une confirmation objective des théories. Toujours est-il que s'agissant de la maladie d'Alzheimer, nous sommes aux prises avec un phénomène complexe. La pathologie n'est nullement réductible à une équation. Peut-être un jour l'appréhenderons-nous de façon plus simple et plus directe. En tout état de cause, nous demeurons dans la croyance. C'est pour cela que l'on parle de « baptistes » ou de « tauistes ». Des scientifiques de Cleveland ont remis en cause « l'Eglise de la Sainte Amyloïde ». La question centrale, aujourd'hui, consiste à savoir si l'on peut être incroyant et sortir des sentiers battus. Est-il concevable, compte tenu de l'organisation de la recherche clinique, de sortir du *mainstream* et de financer des essais hors cadre ? La question est éminemment délicate.
Dans le cadre du plan MND, nous sommes sortis d'un cadre spécifique à la maladie d'Alzheimer pour considérer un ensemble de maladies neuro-évolutives. Peut-être l'une des voies les plus fécondes est dans l'intégration de la recherche afférente à ces différentes maladies. Il y a dans cette intégration une source majeure de progrès.
Nous sommes en présence de corpus théoriques (cascade amyloïde, implication de la protéine tau, etc.) porteurs d'hypothèses. Celles-ci sont éprouvées par des chercheurs. Une agence d'enregistrement de nouveaux médicaments ne s'intéresse nullement à la justification de modèles physiopathologiques. Elle examine si une molécule apporte un bénéfice, dans une population donnée. Le raisonnement en termes d'intention de traiter n'a nullement les mêmes objectifs que la recherche fondamentale. Ensuite, une question est capitale : comment faire émerger des hypothèses crédibles dans la communauté scientifique et médicale ? Précédemment, il a été fait mention de la proposition d'essai de l'huile de noix de coco. Un scientifique reconnu a même proposé la papaye verte… Au nom de quoi accepter ou refuser une piste de traitement ? Comment éviter les pertes de chances dues au rejet d'agents potentiellement intéressants, mais n'entrant pas dans nos cadres de pensée thérapeutique ?

Philippe Amouyel Effectivement, une personne influente a défendu les vertus de la papaye verte. Il lui a été répondu qu'il fallait développer un protocole d'analyse structurelle pour financer un essai. L'idée n'a pas été rejetée en tant que telle. Cependant, le protocole expérimental n'a jamais été produit.

Joël Ankri Pour un agent comme la papaye verte, il faut non seulement clarifier le protocole, mais les qualités de la substance (origine, composition, etc.).

Philippe Amouyel En l'espèce, l'objection majeure était relative à la biodisponibilité des agents. Il n'était pas concevable que la substance active atteigne la cible.

Joël Ankri « Penser autrement » n'est pas une entreprise aisée dans la communauté scientifique, qui pose des contraintes allant au-delà du formalisme des protocoles. La plupart des essais qui ne sont pas retenus connaissent ce sort car ils vont au-delà des limites de ce qui est communément partagé. Comment faire pour éviter des pertes de chance par étroitesse d'esprit ? Si on n'ouvre pas le jeu, alors on ne testera que d'après les catégories préétablies (protéine tau, cascade amyloïde, etc.).

Emmanuel Hirsch **L'acceptabilité d'une hypothèse ne dépend-elle pas également de la gravité de la maladie et de sa prégnance en termes de santé publique, voire de pressions socio-politiques ?** Il en serait de même s'agissant de la mobilisation de la communauté scientifique ainsi que du risque soutenable dès lors qu'une maladie neuro-évolutive peut toucher la personne dans ce qui lui est constitutif, dans son identité et sa vie relationnelle ; ce qui est le cas s'agissant de la maladie d'Alzheimer.

Claire Paquet Si les traitements anti-amyloïdes sont efficaces, ce sera une révolution thérapeutique, mais également humaine. Au sujet de l'évaluation de ces médicaments, deux éléments pour le moins inquiétants sont à souligner.
1. Les effets de ces agents thérapeutiques sont évalués naturellement chez le malade, mais également en recueillant des informations auprès des proches et des aidants. Or, non seulement ils ne sont nullement formés à l'évaluation de l'efficacité d'un candidat médicament et nous obtenons des informations biaisées par l'affection qu'ils portent au patient et par la douleur du vécu de la maladie. Compte tenu de l'importance de l'avènement d'un traitement « anti-Alzheimer », il serait souhaitable de professionnaliser les évaluations du retentissement sur l'autonomie via des ergothérapeutes à domicile qui pourraient effectuer des évaluations d'autonomie standardisées. Partout en France, nous avons l'expérience des équipes spécialisées Alzheimer (ESA) qui nous offre cette information de l'autonomie à domicile. Professionnaliser l'évaluation aurait le mérite de renforcer l'homogénéité et la robustesse des données recueillies et donc probablement des résultats des essais thérapeutiques.
2. L'évaluation avec l'aidant implique de lui poser des questions déroutantes et parfois douloureuses, notamment quant aux changements dans le comportement des malades. Ceci modifie très probablement le regard qu'il porte sur le patient. Cet aspect, source de souffrance et de questionnement pour les familles, n'est jamais explicitement abordé dans les consentements.

Michel Clanet Ceux qui ont la responsabilité de sélectionner quels projets de recherche méritent un soutien financier peuvent avoir une culture pour le moins peu compatible avec certaines hypothèses. Ils n'en sont pas moins responsables. Ils ont à prendre en considération le risque de passer à côté d'un progrès, car, de leur point de vue, ce qui est soumis à leur attention ne fait pas sens biologiquement, de leur point de vue. Les conseils scientifiques, du fait de leurs responsabilités, articulent en permanence vérification de la solidité des hypothèses et examen de conscience, du fait de leur responsabilité. Malgré tout, lorsque certaines hypothèses sont avancées (obstruction des veines dans la SEP, papaye verte dans la maladie d'Alzheimer, etc.), on change brusquement de registre de crédibilité scientifique.

Philippe Amouyel La question posée est celle du choix des *reviewers*. Nous avons défendu la figure du *reviewer* extérieur. Admettons que les *reviewers* sont pressentis en fonction d'une problématique et d'issues probables connues *ex ante*.

Nicolas Sergeant **On constate que des forums américains structurent la discussion sur des thématiques scientifiques, de façon ouverte. Ils font intervenir des leaders d'opinion**. Actuellement, les forums représentent un espace démocratique accessible à toute personne intéressée, qu'elle soit ou non scientifique, pour réagir à des publications ou à l'exposé d'hypothèses, d'idées directrices, pour s'informer, apprendre et pourquoi pas débattre les hypothèses. Par exemple, les échanges relatifs à l'hypothèse des prions comme facteur déclenchant de la maladie d'Alzheimer ont été intenses ces deux dernières années. Il existe aux États-Unis des forums consacrés à la maladie d'Alzheimer.

Philippe Amouyel Internet est un espace de discussion ouvert, tout dépend de ce que l'on met en ligne.

Mathieu Ceccaldi **Le problème de l'effet de mode est incontournable, dès lors que l'on veut considérer la pensée dominante de la communauté scientifique, à un moment donné. Bien évidemment, les théories scientifiques ne sont pas qu'affaire de modes. Elles s'appuient sur des arguments.** Pourtant, à un moment donné, l'attention est dirigée vers un type d'explication plutôt que vers d'autres. Il vient d'être fait allusion à l'histoire récente de l'hypothèse faisant intervenir le prion.
Les décideurs s'appuient sur des conseils scientifiques. Ces derniers font appel à des *reviewers* peu influençables. Toutefois, ne nous leurrons pas quant au mode de fonctionnement d'un tel schéma de décision. Les *reviewers* extérieurs ne font rien d'autre que ce que l'on prévoit qu'ils fassent. Qui a jamais été sensiblement étonné par l'avis exprimé par un *reviewer* ? Le champ de liberté est bel et bien fortement contraint.
Intéressons-nous à la tâche qui incombe au conseil scientifique de France Alzheimer. Parmi un millier de projets, il doit en sélectionner dix. C'est là une épreuve redoutable. Comment imaginer qu'en pareil contexte une idée innovante que l'on appréhende mal, par rapport à d'autres, puisse être mise à l'épreuve ? France Alzheimer ne peut retenir qu'un nombre infime de projets par rapport à l'ensemble de ceux

qui appellent un soutien financier. Comment retenir une proposition atypique au détriment d'innombrables autres propositions portées par des équipes, par des structures reconnues et dont la démarche scientifique présente tous les gages de solidité ? De plus, les équipes les plus crédibles s'appuient sur un historique d'expérimentations publiées. En conclusion, nous ne sommes pas dans un contexte qui ouvre la possibilité de faire des paris et d'innover pour innover. Très peu de moyens sont à partager entre de très nombreuses équipes. La sélection est redoutable.

Lyne Valentino S'agissant du recours à l'expert extérieur comme instrument de légitimation des décisions des conseils scientifiques, il est en vigueur dans le cadre des appels d'offre de France Alzheimer. En sciences médicales, si nous avons ouvert le recrutement (bénévole) à des experts étrangers (américains, australiens, anglais, etc.) nous avons néanmoins noté un risque de variation d'appréhension selon la « culture » de l'expert (francophone /anglophone). Des codes différents peuvent s'appliquer (évaluation des besoins financiers par exemple). Nous avons donc fait le choix de l'expertise « multi culturelle » en associant toujours un expert national (connaissant donc parfaitement notre système de recherche) à un expert étranger.
Bien que les *reviewers* extérieurs ne fassent rien d'autre que ce que l'on prévoit qu'ils fassent, ils apparaissent comme un gage de qualité. Leur contribution représente un support utile et important au regard du nombre de dossiers à traiter et de la spécificité de certains.

Philippe Amouyel Un conseil scientifique ne peut pas faire l'économie de renforcer sa légitimité.

David Wallon En effet, les sociétés des nouvelles technologies qui défendent l'innovation pour l'innovation, disposent parfois de moyens considérables comme c'est le cas des GAFA. Une approche non plus d'innovation pragmatique, mais d'innovation créatrice est fondamentalement soutenue dans ce type de structure. En revanche, une fondation qui soutient une dizaine de projets sur plus d'une centaine de candidats ne saurait se comporter de la même manière. Nécessairement, les *reviewers* font leur travail sous l'influence plus ou moins marquée de leurs expériences personnelles et des « dogmes » en place dans la communauté scientifique. Le *reviewe*r totalement indépendant n'existe pas.

Philippe Amouyel Sur certains seuils d'acceptation, un groupe de *reviewers* ne fait pas mieux que le tirage au sort aléatoire.

Hervé Maisonneuve Le modèle classique du *peer review* est menacé par le post-publication *peer review*[1]. Par ailleurs, il a été démontré que lorsqu'un chercheur, éminent dans son domaine, disparaissait brutalement (par exemple entre 40 et 60 ans), on voyait émerger des noms dans le champ des publications de ce domaine qui, jusque là, étaient « barrés ».

Mathieu Ceccaldi Après tout, un *reviewer* extérieur ne sert qu'à rendre acceptable une décision. Il ne la change pas. Le problème consiste juste à légitimer la sélection.
Le fait que des chercheurs soient très en vue dans une discipline peut contribuer à inhiber les publications allant dans d'autres directions que les leurs.

2 Pour plus d'information sur PubPeer et PubMedCommons, voir : http ://www.h2mw.eu/redactionmedicale/2014/10/post-publication-peer-review-deux-initiatives-qui-marchent-pubpeer-et-pubmedcommons.html (disponible en ligne, 06.09.2016)

7 — Interroger la légitimité des filtres de sélection

David Wallon Il semblerait justifié de s'exonérer d'*a priori* conventionnels et de conceptions convenues, afin d'avoir la capacité d'affronter des circonstances qui défient les connaissances acquises et même les modes opératoires académiques de la recherche. Sous la pression notamment associative et dans un contexte d'urgences non seulement de santé publique mais également politique, nous avons pu constater que, dans les années 1980, le sida aura impulsé une créativité, des initiatives, des partenariats et donc des procédures inédits qui ont certainement contribué aux avancées dont on ne peut que se féliciter aujourd'hui. Sans cette audace et même certaines transgressions au regard de pratiques établies, aurait-on pu parvenir à traiter si favorablement, comme c'est le cas aujourd'hui, des malades qui hier étaient condamnés ? **Les représentations que l'on a des incidences des maladies neuro-évolutives dans le contexte actuel devraient nous inciter à transposer l'expérience des années sida, à en tirer les enseignements en termes de mobilisation, de partenariats, de financement, d'organisation et de procédures expérimentales. Il y va d'un réalisme pratique et d'une idée de la justice que nous devrions intégrer à nos réflexions**.

Philippe Amouyel Je comprends cette observation. Elle incite à se demander ce que nous serions en droit d'imaginer si la majorité des personnes malades d'Alzheimer étaient jeunes…

Michel Clanet Remettons en perspective l'évolution de la recherche contre le sida depuis 25 ou 30 années. Manifestement, ce sont les hypothèses les plus créatives et les plus originales qui se sont révélées fructueuses. Pourtant, nous devons garder raison. Considérons maintenant le domaine de la recherche contre la sclérose en plaques. Il y a 7 ou 8 ans, une théorie circulait selon laquelle la sclérose en plaques était causée par un processus d'obstruction des veines. Des prothèses veineuses ont été mises au point, etc. Il a fallu mobiliser des financements importants dans le but de démontrer que cette vision de la physiopathologie de la sclérose en plaques était fausse. Avant de parvenir à ce résultat, des personnes ont voyagé pour soi-disant bénéficier d'interventions de dilatation veineuse. Certaines d'entre elles y ont même perdu la vie. Serait-on allé plus lentement dans l'investigation si tant de personnes n'avaient pas opté pour le tourisme médical (par exemple en Pologne) afin de "bénéficier" d'une dilatation des veines ? Vouloir être exhaustif dans la prise en considération des voies de recherche est louable. Toutefois, force est de constater dans cet exemple relatif à la sclérose en plaques que nous étions dépourvus de toute hypothèse physiopathologique sous-jacente sérieuse. **En fin de compte, gardons à l'esprit que la réflexion physiopathologique, en amont, évite des expériences inutiles risquant de coûter beaucoup d'argent et, surtout, des vies.**

Philippe Amouyel **Dans les appels d'offres, nous sommes aux prises avec une forme d'exhaustivité, compte tenu du spectre de propositions soumises. Une très large gamme d'hypothèses physiopathologiques est défendue.** S'agissant de la maladie d'Alzheimer, l'huile de noix de coco a fait l'objet d'une attention très médiatisée. Régulièrement, nous avons des propositions en vue de financer des essais destinés à établir si cette hypothèse quant aux propriétés de l'huile de noix de coco est vraie ou fausse. Sur une durée de 7 années, nous avons constaté une grande pauvreté dans la conception des schémas expérimentaux. De fait, nombre d'essais n'ont même jamais démarré. Pour les autres, les conditions expérimentales réunies jusqu'ici n'ont pas permis de conclure à quoi que ce soit.

Lyne Valentino L'association France Alzheimer est confrontée à ce problème de l'évaluation de la crédibilité des hypothèses. C'est la mission de son conseil scientifique. Une association animée pour beaucoup par les familles des malades questionne en permanence les modalités du choix de financement des projets. La société doit comprendre les décisions des scientifiques. Concrètement, les familles des malades se demandent pourquoi des projets en rapport avec la protéine tau sont financés alors que les avancées tangibles sur cette voie se font pour le moins attendre. Dans un autre ordre d'idées, pourquoi financer des recherches relatives à l'huile de noix de coco ?
En tant qu'association de familles et de patients, nous voyons souvent les orientations profondes de la recherche remises en cause. À l'évidence, nous avons besoin d'expliquer comment se construit la science. En tant que biologiste, j'ai été formée à la recherche biomédicale sur la base d'une certaine culture. Le grand public, c'est-à-dire celles et ceux concernés au premier chef, attendent des résultats. Seule une pédagogie appropriée est en mesure de faire comprendre comment on obtient des résultats probants.
Dans cet autre ordre d'idées, peut-être faudrait-il réfléchir à une communication adaptée relative à l'état de la recherche. Il s'est installé ces dernières années une réelle défiance vis-à-vis de la recherche. Pourtant**, cette dernière doit rester un enjeu sociétal (notamment pour que chacun se mobilise). Les chercheurs doivent faire connaitre et doivent faire comprendre leurs méthodes.**

« En tant qu'association de familles et de patients, nous voyons souvent les orientations profondes de la recherche remises en cause. À l'évidence, nous avons besoin d'expliquer comment se construit la science. »

François Eisinger Nous questionnons la légitimité de nos filtres de sélection. Il est inévitable que nous soyons aux prises avec un grand nombre d'hypothèses. Comment opérer un tri qui ne soit pas hautement contestable ? Nous venons de discuter de la valeur des procédures de la communauté scientifiques en matière de production de connaissance. Bien des choses sont discutables. Toutefois, la parole des scientifiques éveille bien moins le soupçon, aujourd'hui, que celle des politiques et des journalistes, dans l'esprit du grand public. Si la science devait perdre sa crédibilité, alors son discours se trouverait en concurrence avec celui de n'importe quel gourou. **Le maintien de la légitimité et de la crédibilité scientifique est donc capital. C'est cette légitimité qui entre en jeu dans la sélection des projets de recherche et dans la discrimi-**

« Nous questionnons la légitimité de nos filtres de sélection. Il est inévitable que nous soyons aux prises avec un grand nombre d'hypothèses. Comment opérer un tri qui ne soit pas hautement contestable ? »

nation entre ce qui mérite un soutien financier, et ce qui ne le mérite pas.
Un comité a été amené à juger un appel d'offres en santé publique, relativement au *distant healing*. Il s'agit de la prétendue capacité de certaines personnes d'en soigner d'autres à distance, à partir de photographies. La méthodologie proposée était excellente du point de vue de la procédure en double aveugle, de la métrique, etc. Le seul point faible de l'expérience soumise au comité résidait dans la faible plausibilité biologique du *distant healing*. Une tension est apparue entre ceux qui soutenaient que toute hypothèse méritait d'être testée, dans le respect de la méthodologie scientifique, et ceux qui récusaient le projet car il n'invoquait aucun mécanisme physiopathologique. On voit bien ici la tension entre deux légitimités, l'une formelle et l'autre substantielle.

Michel Clanet À la suite d'un échec, l'analyse de ses causes génère de nouvelles hypothèses. Prenons l'illustration de la recherche contre la sclérose en plaques. Des expérimentations ont été menées à bien au moyen de modèles animaux dans le but d'éclaircir les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre. Il s'est avéré que les représentations qui prévalaient, avant de conduire des expériences, étaient fausses. Par conséquent, il a fallu formaliser de nouvelles hypothèses pour continuer à progresser.
Quant au sanctuaire du système nerveux central, on doit souligner que la recherche tend à s'orienter de plus en plus vers des marqueurs de substitution. Les essais cliniques en cours s'appuient presque tous sur ce type de marqueur.

Hervé Maisonneuve Dans un même ordre d'idée, force est de constater que les résultats négatifs, les échecs d'une recherche, sont beaucoup moins diffusés que les résultats positifs. En d'autres termes, nous dirons que les échecs sont moins connus, sont moins discutés dans une optique de collaboration des chercheurs. Ceci est explicable par des facteurs culturels. Les organisations ne parlent pas volontiers des essais qui n'ont pas abouti. **Le discours sur l'innovation valorise ceux qui réussissent, et ne fait pas l'apologie des échecs qui sont parfois porteurs de leçons très instructives**. Nous sommes tous attirés par l'innovation basée sur des expériences dites positives, en masquant les échecs.

Philippe Amouyel Lorsque l'on présente des résultats de recherches, on tend à amplifier les messages positifs. Il n'est jamais évident de dépenser des centaines de millions d'euros pour avouer que la dépense n'a rien amené de tangible à communiquer.

Sebastian J. Moser On doit donc bien distinguer l'hypothèse globale des éléments qui la constituent. Sa réfutation ne veut nullement dire que de tels éléments ne peuvent pas resurgir ultérieurement. Cependant, il **me semble que nous touchons ici au problème d'articulation entre la prudence que doit s'imposer le chercheu, les contraintes imposées par l'organisation de la recherche académique ainsi que les impératifs de publications et d'évaluation de projet en vitesse accélérée.**

Hervé Maisonneuve D'innombrables résultats d'investigation n'ont jamais été partagés. Pourtant, nombreux sont les chercheurs qui tireraient bénéfice à en prendre connaissance. Peut-être le *big data* marquera-t-il un changement dans la culture du partage de l'information.

Philippe Amouyel **Au niveau du G8, le partage des données publiques est considéré comme allant de soi. En revanche, le partage des données privées est syst**ématiquement refusé. Un tel partage n'est même pas inscriptible à un ordre du jour de réunion ! On peut s'étonner de cette antinomie entre nécessaire partage public et tabou du partage des données privées.

Michel Clanet Effectivement, je peux témoigner d'une expérience de partage public/privé s'appuyant sur un observatoire, sur des moyens, qui s'est soldée par un échec total en dépit des investissements significatifs consentis. Les acteurs privés n'ont communiqué que des informations relatives aux placebos, sans dévoiler quoi que ce soit sur les résultats des essais thérapeutiques.

Sebastian J. Moser **Nous sommes aux prises avec une difficulté majeure : celle de la valorisation de l'échec dans nos mentalités.** Tous les chercheurs savent que l'échec est un résultat et qu'il est instructif et, comme le disait Michel Clanet, l'analyse des causes d'un échec génère de nouvelles hypothèses. Ne pourrions-nous pas avancer en tâtonnant vers une société qui accueille positivement l'échec ?

Philippe Amouyel Dans les essais cliniques, l'échec signifie qu'il n'est pas possible de conclure à une différence significative entre deux options (par exemple traitement versus placebo). Il s'agit d'une absence de différence d'un point de vue statistique.

Sebastian J. Moser Vouloir démontrer la justesse d'une hypothèse n'est pas en phase avec la vision de Karl Popper selon laquelle il importe avant tout qu'elle soit falsifiable. Ce n'est pas le raisonnement qui établit sa scientificité qui est déterminant, mais le fait qu'on puisse la falsifier.

Philippe Amouyel **L'inférence statistique consiste à rejeter l'hypothèse nulle. Une fois une hypothèse proposée, étayée au moyen d'expériences, il appartient à la communauté scientifique de la falsifier**. Si elle résiste aux efforts de falsification, alors on la considère comme vraie. Lorsqu'une publication est dérangeante, des dizaines de laboratoires testent la reproductibilité de ses résultats expérimentaux.

Sebastian J. Moser Il n'appartient pas qu'à la communauté scientifique de mettre à l'épreuve les travaux d'un collègue. C'est également à celui-ci de chercher, autant que possible, à falsifier ses hypothèses. Il en va de son intégrité. Il me semble qu'il faudrait insister sur une vertu essentielle de la science qui est celle de l'humilité.

Philippe Amouyel Hervé Maisonneuve a relevé que parmi les résultats des publications, un pourcentage élevé d'entre elles ne seraient jamais reproductibles[1]. **Quel sens donner à des conclusions non reproductibles?**

Hervé Maisonneuve Acceptons le fait que la non-reproductibilité des expérimentations soit inhérente aux sciences biomédicales. Une contribution dont le titre est « Estimating the reproducibility of psychological science » mérite toute notre attention. Un échantillon de 100 publications a été choisi. Environ 250 laboratoires ont cherché à en reproduire les résultats. Il n'a été possible de les reproduire totalement que dans 39 % des cas ; 97 % des publications initiales avaient des résultats statistiquement significatifs, et 36 % des réplications avaient des résultats statistiquement significatifs.
Les Britanniques ont organisé un symposium sur la fiabilité et la reproductibilité des données en biologie (selon une acception large des sciences biologiques). Il y aurait lieu de penser que la moitié des résultats publiés ne seraient pas reproductibles. Observons que cela ne veut nullement dire que l'autre moitié correspondrait à des conclusions non fiables ou à des falsifications. Disons que les papiers des chercheurs font état d'une réalité très embellie. Bien évidemment, la multitude de contributions accessibles via Pubmed significatives avec le critère $p = 0{,}05$ ne saurait être assimilée à la Science avec une majuscule. Rappelons que Pubmed recense 800 000 publications chaque année.

Olivier Hanon Des biais sont inévitables.

Judith Mollard-Palacios Dans l'histoire de la recherche relative à la maladie d'Alzheimer, l'abandon de l'espoir d'un vaccin disponible pour contrer la maladie a marqué une césure majeure. Ne perdons pas de vue que les attentes qui ont vu le jour dans les années 2000 ont été totalement déçues quand les essais ont été arrêtés à la suite du décès de patients. L'échec de ce projet vaccinal a renforcé l'idée selon laquelle on ne connaît, finalement, pas grand chose au fonctionnement du cerveau. Il a fallu réorienter les espoirs vers d'autres voies, comme les thérapies non médicamenteuses. En tout état de cause, on ne peut pas se contenter de ne rien proposer aux personnes malades et à leur entourage.

1 Sur la non-reproductiblité des recherches en psychologies, voir : http ://www.h2mw.eu/redactionmedicale/2015/05/fantastique-travail-sur-la-nonreproductibilit%C3%A9-des-recherches-en-psychologie-probablement-g%C3%A9n%C3%A9ralisa.html ; https ://osf.io/ezcuj/wiki/home/ ; http ://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/reproducibility-and-reliability-of-biomedical-research/ (disponible en ligne, 06.09.2016)

« En tout état de cause, on ne peut pas se contenter de ne rien proposer aux personnes malades et à leur entourage. »

8 — Pour un nouveau contrat méthodologique inspiré du principe de justice

Emmanuel Hirsch **Nous tirons de ces échanges une conviction : les modèles scientifiques jusqu'alors considérés comme peu contestables sont soumis à de multiples mutations qu'il conviendrait de mieux intégrer aux modalités d'exercice de la recherche.** Se donne-t-on les moyens d'aborder en profondeur de tels enjeux dans un contexte où prédomine une compétition effrénée et dont on ne sait pas ce qui est en mesure de la réguler ? De ce point de vue, l'invocation de la publimétrie avec les biais et les mauvaises pratiques qu'elle génère trop souvent, ne saurait satisfaire la juste attente de procédures arbitrées dans le cadre d'un débat démocratique, accompagnées par des organismes de recherche en mesure d'assumer la plénitude de leurs missions. **Notre réflexion portant sur les hypothèses valides dans le cadre d'une recherche nécessairement pluridisciplinaire, interroge l'esprit et les logiques d'une démarche scientifique aujourd'hui soucieuse d'autres enjeux performatifs que la production de savoirs légitimés par une conception partagée des intérêts qui sont les nôtres, voire du bien commun**.
Si l'on appelle de nos vœux un forum démocratique capable de réunir un pluralisme de points de vue, alors nous questionnons, en dernière instance, les modalités d'organisation et de régulation de la recherche.

Léo Coutellec Nous avons à conduire une réflexion sur l'objet de la recherche dans le cadre des MND. De quoi parlons-nous ? Il ne s'agit pas d'un objet défini, mais d'un objet complexe que chaque acteur enrichit ontologiquement par l'apport de sa discipline et de ses compétences.
L'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et de sa compréhension n'est peut être pas stabilisée. Classiquement, sur la base de ce que l'on sait, on agrège des savoirs annexes ou sous-hypothèses à l'hypothèse principale suivant une logique pyramidale. **Compte tenu de la nature de l'objet qui nous intéresse, nous avons peut-être besoin de raisonner de manière horizontale, d'après un maillage différent. Sortons de l'illusion de chercher la synthèse de l'objet qu'est la maladie d'Alzheimer**. Nous pourrons ainsi nous soulager d'un fardeau redoutable, sur le plan intellectuel. Peut-être avons-nous même à apprendre à vivre avec l'idée que nous ne saurons pas exactement ce dont il s'agit. En revanche, nombreuses sont les personnes qui espèrent des progrès tangibles. En ce sens, intéressons-nous à une pragmatique renouvelée plutôt qu'à l'objet. Attachons-nous aux effets plutôt qu'aux preuves.
Lorsque nous avons considéré la difficulté de l'allocation des moyens, nous avons bien perçu la tension entre la recherche d'une solution miracle et la multiplication de l'obtention de conclusions imparfaites. **Ou bien nous jugeons qu'il nous manque des moyens pour parvenir à la vérité, ou bien nous estimons que nous ne parvenons pas à renouveler entièrement nos concepts**.

Paul-Loup Weil-Dubuc Quel éclairage la philosophie morale est-elle en mesure de nous apporter ? **Notre discussion a mis en lumière le caractère inévitable d'une réflexion sur la justice dans le domaine des sciences. Il en a été question avec les thématiques de la crédibilité et du choix des projets de recherche bénéficiaires de financements.** Nous pourrions appliquer les théories de la justice (comme celle de John Rawls) non plus à des individus, mais à des hypothèses. Dans un souci d'équité, partant d'une situation originelle de voile d'ignorance quant aux intérêts des chercheurs relativement au choix des hypothèses, nous pourrions construire des principes de répartition juste des moyens entre elles. De plus, en suivant Jürgen Habermas et sa théorie de l'éthique de la discussion, nous pourrions imaginer une situation idéale de discussion dans laquelle chaque intervenant défend ses hypothèses d'après des principes. Au final, nous pourrions déterminer quelles hypothèses sont acceptables et quelles autres ne le sont pas.
Axel Honneth a promu une conception de la justice dans laquelle le raisonnement prend sa source dans des conditions réelles, objectives, d'injustice. Dans notre perspective, des hypothèses seraient méprisées, invisibles, etc. Toutefois en quoi la non reconnaissance d'une hypothèse, dans les sciences, devrait-elle justifier qu'elle mérite, au contraire, reconnaissance ? Le schéma de justice d'Axel Honneth n'apparaît donc pas transposable des individus aux hypothèses.
Précédemment, il a été fait état d'un nécessaire contrat méthodologique. Idéalement, nous aurions besoin d'une sorte d'hyper-contrat dans lequel ce qui est équitable ne résulterait pas d'un processus mais serait le processus, la procédure. Espérons que le présent échange est de nature à y contribuer. Dès lors qu'il faut soigner (la maladie d'Alzheimer, le cancer, etc.), les hypothèses devraient toutes avoir voix au chapitre. Nous cherchons un modèle politique de discussion entre hypothèses acceptable. Il en va de la justice du financement de la recherche. Tâchons de mettre en place une plateforme innovante.

2

Identifier et partager les risques, en assumer ensemble les conséquences

1 — Le fait d'être exposé à un risque grave autorise-t-il des transgressions ? François Eisinger

Comment aborde-t-on le risque dans l'univers de la cancérologie ?

Prenons tout d'abord l'exemple de la lutte contre le tabac, d'un point de vue global. Plusieurs phases sont distinguées sur le plan chronologique, afin de lutter contre la maladie : anticipation, diagnostic précoce, soin et suivi. La politique retenue rassemble des acteurs en une même structure, dont on attend une action cohérente. Ainsi la prévention elle-même articule trois domaines :

1. l'éduction pour la santé ;
2. la régulation (interdiction du benzène, par exemple, ou augmentation du prix du paquet de cigarettes) ;
3. la pharmaco-prévention, champ majeur de recherche en cancérologie (certaines molécules pouvant potentiellement réduire l'incidence de pathologies).

En parallèle de la description chronologique de la maladie, on énumère les acteurs susceptibles d'intervenir dans chacun de ces domaines (éducateurs, institutions, etc.). Notons que l'enjeu du suivi a gagné en importance, compte tenu de l'augmentation des taux de rémission et de contrôle des pathologies tumorales.

La modernité tend à effacer les frontières institutionnelles qui séparent les acteurs. Il existe désormais des forums où tous les acteurs peuvent participer à l'analyse, à la préconisation, à la priorisation dans l'action collective.

« La modernité tend à effacer les frontières institutionnelles qui séparent les acteurs. Il existe désormais des forums où tous les acteurs peuvent participer à l'analyse, à la préconisation, à la priorisation dans l'action collective. »

En cancérologie, la réflexion relative à l'utilité attendue du dépistage a été intense. Pour que le dépistage fasse sens, on doit connaître globalement l'histoire naturelle de la maladie. Si cette connaissance fait défaut, l'organisation du dépistage est très compliquée. La rationalité de l'entreprise découle de la capacité à contrôler la maladie. Plus cette capacité est forte en amont du processus pathologique par rapport à l'aval, plus on doit faire l'effort de dépister. Le gain du dépistage obéit à un gradient d'efficacité thérapeutique. Toutefois, on doit se garder des affirmations simplistes du type « un cancer dépisté tôt est toujours curable… » ou « un cancer découvert trop tard est toujours mortel… ». **Les fausses promesses sont à proscrire dans le domaine sanitaire. Le vrai message est celui de l'augmentation de l'efficacité thérapeutique avec la précocité diagnostique**.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, peut-être est-il aussi possible d'établir des trajectoires en termes de quantité de vie ou de qualité de vie. Il faut un outil de mesure de l'utilité attendue. Quoiqu'il en soit, la métrique de cette utilité doit faire l'objet d'un consensus. **Observons que si, à un moment donné, une innovation thérapeutique rattrape un diagnostic extrêmement tardif, alors le dépistage ne fait plus sens. À l'image de la compétition entre hypothèses dont nous avons parlé en première partie du présent atelier de travail, il existe une compétition entre les moyens de lutte contre une maladie. Si l'on peut guérir, alors le diagnostic précoce perd une grande partie de son intérêt.**

Peut-on parler d'effets négatifs du dépistage ? En cancérologie, on évoque le problème du surdiagnostic. Lorsque des lésions ou anomalies sont décelées à un stade très précoce du processus tumoral, il peut arriver qu'elles n'aient pas de capacités évolutives. Parfois même, elles sont spontanément régressives. Le moment où une cellule normale devient cancéreuse et le moment où une cellule anormale signe la maladie font l'objet de débats dans la communauté des cancérologues. Au risque de surdiagnostic s'ajoute le risque de surtraitement. En effet, il existe des processus qui évoluent très lentement, dont le traitement précoce n'est absolument pas justifié, par exemple pour le cancer de la prostate. Nos connaissances sont statistiques. Si l'on traite précocement une personne atteinte du cancer de la prostate, on a une chance sur deux de lui sauver la vie et une chance sur deux d'affecter très négativement sa qualité de vie sans la sauver pour autant. Dans cette perspective, on voit bien que le diagnostic précoce s'avère parfois hautement problématique. Ce qui vient d'être exposé dans le cas du cancer de la prostate vaut pour d'autres cancers. On doit d'ailleurs aussi tenir compte de l'impact de la stigmatisation liée à la maladie lorsqu'un traitement est initié.

Fondamentalement, l'analyse des risques s'appuie sur 4 catégories :

1. la quantification des risques, discipline essentielle de santé publique ;
2. la perception des risques (évaluation d'un individu, à un moment donné, en fonction des informations dont il dispose) ;
3. la gestion des risques ;
4. la communication des risques.

La mesure des risques est devenue un authentique métier. De multiples compétences et spécialités entrent en jeu. **Le fait d'être exposé à un risque grave autorise-t-il des transgressions ? Tout dépend de la mesure qui lui est associée.** Selon les cas de figure, on s'intéresse à l'incidence, au risque relatif, au risque en excès et au risque en excès sur une période déterminée. Intéressons-nous à cette dernière catégorie de mesure, qui est sans doute la plus pertinente. En effet, un risque à l'échelle d'une vie entière (par exemple 60 % de déclenchement du cancer du sein si on est porteur du gène BRCA1) n'a rien à voir avec un risque à 5 ans. Les actions publiques initiées dépendent de la mesure choisie. Examinons le lien entre cancer et alimentation. On peut poser que le fait de mal s'alimenter augmente la probabilité de développer un cancer de 5 %. Ce risque supplémentaire peut paraître négligeable. Il n'en est toutefois rien à l'échelle d'une population composée de millions de personnes. Ainsi, l'échelle et l'outil de mesure utilisés ont une importance considérable. **Communiquer sur un risque de manière honnête implique d'avoir conscience de nombreux pièges. L'un des plus évidents consiste à évoquer une moyenne sans avoir une idée des paramètres de dispersion. Or, il n'est pas rare que l'importance des paramètres de variance soit supérieure à la valeur de la moyenne proprement dite**. Le choix d'un bénéfice moyen de traitement est ainsi très souvent facteur de l'âge des sujets. Un sujet jeune n'aura pas du tout la même appréhension d'un même traitement qu'un sujet âgé.

Tout n'est pas toujours facilement calculable. Inversement, on peut faire état d'une disposition à refuser de calculer un risque. Typiquement, le principe de précaution aboutit à refuser, dans bien des circonstances, de quantifier. **En fin de compte, si on ne met pas en question les frontières d'une analyse, on peut transformer une fonction de risque en jugement de valeur. Pour prendre ses responsabilités de manière transparente, on doit donc délibérer et peser les différents arguments.**

Lorsqu'il est question de perception des risques, on entend fréquemment parler d'acceptabilité, de bénéfice, etc. Distinguons bien l'acceptabilité objective et les perceptions relatives à un même risque. En fonction de ces perceptions, un risque quantitativement équivalent à un autre peut être perçu de façon radicalement différente. Ce principe a été étudié à travers une multitude d'exemples. Pourquoi, par exemple, a-t-on davantage peur d'un risque invisible (ondes magnétiques) que de risques visibles (comme la fumée) ? Telle est l'une des questions typique de l'étude de la perception des risques. Sur un plan sociologique, il a été établi que les hommes blancs diffèrent des autres catégories de populations dans l'appréhension des risques. Des facteurs culturels entrent indubitablement en ligne de compte.

En conclusion, en cancérologie, nous tâchons de tendre vers la meilleure utilité collective, afin de disposer d'une adéquation satisfaisante entre besoins et prise en charge. Toutefois, il nous faut reconnaitre que certains auraient besoin d'un dépistage, mais l'évitent, tandis que d'autres se font dépister alors qu'ils ne le devraient pas. Nous touchons là une limite majeure à notre raisonnement comptable et utilitariste. Il arrive que l'on modifie sensiblement un risque sans que le grand public en bénéficie sur le plan de ses inquiétudes.

« Si l'on traite précocement une personne atteinte du cancer de la prostate, on a une chance sur deux de lui sauver la vie et une chance sur deux d'affecter très négativement sa qualité de vie sans la sauver pour autant. Dans cette perspective, on voit bien que le diagnostic précoce s'avère parfois hautement problématique.»

2 — Envisager le risque d'essais cliniques sur des personnes dont nous ne sommes pas certains qu'elles exprimeront la maladie

Hervé Chneiweiss

Dans le champ qui nous préoccupe, nous pouvons bénéficier du tableau qui vient d'être dressé en transposant simplement le type de marqueur utilisé. En cancérologie les éléments de prédiction sont essentiellement génétiques, mais il n'est pas interdit qu'ils deviennent au fil du temps de plus en plus épigénétiques. Pour la maladie d'Alzheimer, nous utiliserons des biomarqueurs comme la mesure du ratio dans le liquide céphalorachidien de l'amyloïde et de la protéine tau ou des clichés d'imagerie cérébrale par imagerie de positron (détection d'amyloïdose). Dans la mesure où nous sommes tentés d'effectuer des essais cliniques de plus en plus tôt, suivant une logique d'anticipation, il va bien falloir évaluer la balance bénéfices/risques de ces essais, et ceci sur une longue durée. Ces biomarqueurs pourraient dès lors nous permettre d'analyser la vitesse de progression de la maladie sans avoir à attendre l'apparition des premiers symptômes caractéristiques. Ce raisonnement est à opposer à celui qui consiste à conduire des essais (par exemple en utilisant des anticorps monoclonaux) alors que des anomalies sont détectées. **En effet, les risques sont moins acceptables dans le contexte d'une maladie potentielle que dans celui d'une maladie avérée. En anticipant les risques, on s'expose à faire peur aux patients potentiels alors que nous ne savons pas si les essais seront couronnés de succès**.

Jusqu'à présent, les expérimentations ont été conduites chez des sujets pour lesquels nous sommes en mesure d'évaluer la progression de leur maladie et, éventuellement, une amélioration de leur état. Typiquement, les expérimentateurs ont étudié le lien entre la progression de la charge de plaques et l'évolution de la symptomatologie. Désormais, nous sommes amenés à envisager le risque que l'on prend avec des essais cliniques sur des personnes dont nous ne sommes pas certains qu'elles exprimeront la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, nous avons besoin de marqueurs d'évolutivité du processus biologique dans le but de rendre les essais rationnels. Bien évidemment, nous avons à l'esprit les effets secondaires, tels que rapportés dans la littérature : ARIA par exemple pour les monoclonaux. Ajoutons que non seulement le retentissement de l'essai sur les patients est incontournable – psychologique et physique –, mais il affecte également les entourages, familiaux, amicaux et professionnels. Aujourd'hui, dans une consultation d'annonce en cancérologie, on peut inviter des membres de la famille du malade. Des dispositifs d'aide à la vie avec la maladie et avec les effets secondaires des chimiothérapies ont été conçus. Il existe même des écoles de patients où ces derniers, avec leurs familles et leurs proches, peuvent poser des questions relatives à leurs traitements.

S'il est des maladies impactant les entourages et tout le corps social, alors, sans aucun doute, la maladie d'Alzheimer en fait partie sans aucun doute. La plupart des cancers ne mettent en jeu que l'intégrité physique des personnes. Or, la maladie d'Alzheimer frappe leur intégrité cognitive. En ce sens, on voit bien que toute stratégie d'anticipation est liée à l'anticipation de la perte cognitive. Cette perte potentielle de capacités intellectuelles a beaucoup à voir avec la notion de risque perçu. Pourquoi une personne anticiperait-elle les effets d'un processus biologique révélé, alors qu'elle se sent en pleine possession de ses moyens, en mesure d'apprendre et de progresser professionnellement ? Gardons bien à l'esprit que pour certains individus, altérer leur capacité à imaginer le lendemain est de nature à induire un syndrome dépressif. Au-delà des perceptions très individuelles des risques, toucher à la perception du futur des sujets peut

« Désormais, nous sommes amenés à envisager le risque que l'on prend avec des essais cliniques sur des personnes dont nous ne sommes pas certains qu'elles exprimeront la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, nous avons besoin de marqueurs d'évolutivité du processus biologique dans le but de rendre les essais rationnels. »

avoir un très fort impact dépressif. Nous avons aujourd'hui du mal à intégrer toutes les temporalités et nous devons envisager les implications d'un raisonnement d'anticipation, tout particulièrement les implications négatives.

David Wallon Classiquement, un essai thérapeutique a pour finalité de traiter la maladie d'un patient ou de modifier favorablement son histoire naturelle. Les premières phases des essais ont pour objectif, entre autres, de préciser les risques encourus en termes d'effets secondaires. Certes, on ne dispose jamais d'une cartographie absolue des risques inhérents à une molécule. Les phases 4 révèlent parfois des effets secondaires initialement non perçus.
L'une des questions qui se pose est la suivante : peut-on légitimer l'exposition à une molécule donnée en vue d'un bénéfice à long terme, au bout d'un certain nombre d'années ? L'histoire médicale récente peut sans doute nous éclairer. En l'occurrence, des progrès ont été réalisés dans la gestion des facteurs de risque cardiovasculaires. Désormais, afin d'éviter les complications, traiter l'hypertension artérielle est une norme. On pourrait également citer l'exemple du suivi du cholestérol. Le recours massif aux hypolipémiants est désormais admis dans notre société. **Le raisonnement selon lequel il est rationnel d'agir, dans une population exposée à un risque donné, pour obtenir un bénéfice au bout de quelques années est largement partagé si on regarde le nombre de patients traités, y compris en prévention primaire.** Les traitements au long cours de l'hypercholestérolémie ou de l'hypertension artérielle font partie d'une médecine basée sur la prévention, stratégie confirmée par de nombreuses études cliniques. Il est intéressant de rappeler ici qu'à l'origine, les chercheurs japonais qui ont découvert les statines cherchaient à lutter contre des candidoses. Les premiers essais thérapeutiques ont ensuite ciblé l'hypercholéstérolémie familiale avant d'être élargis aux autres formes plus communes. Aujourd'hui, les statines constituent une classe médicamenteuse figurant parmi les plus prescrites. Il est probablement possible d'établir certaines analogies de raisonnement à propos de traitements d'anticipation, si l'on connaît les propriétés des agents thérapeutiques, leurs cibles biologiques, les populations d'étude pertinentes et enfin la fenêtre temporelle d'intervention.

Hervé Chneiweiss La pression artérielle et le cholestérol constituent des paramètres aisément mesurables. Nous n'avons pas d'équivalent dans notre domaine d'intérêt.

David Wallon Nous disposons de biomarqueurs aussi bien en imagerie par marquage que dans les fluides biologiques.

Claire Paquet Des marqueurs relatifs à l'amyloïdose sont effectivement disponibles et fiables. Ensuite, comment les cliniciens vont-ils gérer la communication au sujet de ces marqueurs ? Dans notre centre, en collaboration avec les psychiatres, nous avons mis en place une consultation post-annonce.

« L'une des questions qui se pose est la suivante : peut-on légitimer l'exposition à une molécule donnée en vue d'un bénéfice à long terme, au bout d'un certain nombre d'années ? »

Hervé Chneiweiss L'idée de lancer des essais cliniques d'anticipation, sur le long terme, n'est pas en soi critiquable. Toutefois, nous ne disposons pas de marqueur d'évolutivité et de prédiction des signes cliniques mesurable évident. Notre problème consiste à vouloir interférer avec un processus biologique (objectivé par exemple par des images aberrantes obtenues par PET), sans avoir une idée de la manière de mesurer l'efficacité réellement thérapeutique du traitement, c'est-à-dire sa réelle capacité à prévenir l'apparition des symptômes cliniques. Naturellement, il faut en plus envisager les effets secondaires. De toute évidence, pour que les expérimentations répondent à nos questions, elles devront être conduites sur une dizaine d'années. Pour le moment, le paramètre des plaques aberrantes a été retenu, par exemple en vue d'essais d'anticorps monoclonaux. Nous ne sommes pas exactement dans la même configuration que celle qui a permis l'essai des hypertenseurs et des hypercholestérolémiants. Cela dit, les effets secondaires des statines sur les tendons et les douleurs musculaires ont été réévalués durant la dernière décennie. L'intérêt des statines a été reconsidéré, dans l'extension thérapeutique dont cette classe a bénéficié. Les exigences de sécurité et de qualité de vie sont beaucoup plus fortes aujourd'hui.

Philippe Amouyel Des études de suivi ont questionné les liens entre statines et dépression, statines et suicide, etc.

3 — L'obtention de bénéfices thérapeutiques pour toute la collectivité a un prix

Joël Ménard C'est autour de 1955 que la relation entre infarctus et cholestérol élevé a été mise en évidence. L'objectif thérapeutique consistant à faire baisser le taux de cholestérol a donc surgi à ce moment là. Pour y parvenir, la thyroxine a, par exemple, été testée en tant qu'agent thérapeutique. Au cours des essais, mieux valait être inclus dans le groupe ne se voyant pas administré la thyroxine. Des estrogènes de synthèse ont fait l'objet d'autres essais, sans plus de succès. Avant d'obtenir des résultats positifs par l'expérimentation, il a donc fallu s'accommoder d'échecs. **Au nom de quoi la recherche clinique, dans la maladie d'Alzheimer, devrait-elle être absolument indemne d'échecs ? La génération des années 1970 demandait des progrès à tout prix. La génération actuelle semble proscrire la prise de risques. Des essais conduits dans les années 1960 et 1970 (comme celui de la thyroxine) finiraient devant les tribunaux aujourd'hui** ! Les universitaires et les laboratoires qui les ont promus seraient en première ligne pour répondre de leurs actes juridiquement et médiatiquement.
Nous avons vécu l'époque de la généralisation de la pilule contraceptive chez les femmes. Quels risques ont-elles pris au départ ? Avec le recul, nous pourrions penser que la pilule a été prescrite originellement avec une inconscience totale. Progressivement, le lien entre pilule et cancer a été étudié. Fort heureusement, aucun sur-risque de survenue du cancer du sein n'a été objectivé. Il y aurait même une légère diminution de l'incidence du cancer de l'utérus chez les femmes ayant recours à la pilule contraceptive. S'agissant de la maladie d'Alzheimer, tous doivent être conscients des risques inhérents à la mise au point de nouveaux traitements, y compris les avocats et les journalistes. Il va de soi que toute surmortalité liée à un agent médicamenteux est très difficile à supporter. **Nécessairement, la recherche biomédicale dans le champ des maladies neuro-évolutives risque de se trouver confrontée à des cas d'encéphalites en expérimentant de nouvelles molécules. Ne soyons pas pour autant paralysés par la peur**.

L'obtention de bénéfices thérapeutiques pour toute la collectivité a un prix. À ce propos, l'événement Biotrial en janvier 2016 avec le décès d'une personne au cours d'un essai est de première importance. Un message doit être diffusé : on ne parvient pas à de nouveaux bénéfices cliniques sans prise de risques. Le risque ne doit pas être passé sous silence. Quel risque est-il supportable ? À la fin des années 1960, on tolérait un risque d'effet secondaire d'1 pour 100. Aujourd'hui, la société ne veut plus accepter un risque d'1 pour 10 000. La sensibilité du grand public a considérablement évolué. Voulons-nous progresser ou non ? Si nous voulons changer les perspectives pour les malades d'Alzheimer, il va falloir procéder à de nombreux essais cliniques. Nécessairement, des essais peuvent mal tourner. Un médecin de ma génération ne peut que constater que la culture du risque, comme les modalités de recueil du consentement des patients, ont profondément changé en quelques décennies. On ne peut plus exposer l'intérêt d'un traitement en quelques secondes. Les mentalités se sont transformées. Les personnes sont plus instruites. Omettre le risque n'est plus concevable. **On ne saurait tricher face aux malades d'Alzheimer et surtout face aux entourages. Justifier la recherche au quotidien, c'est être capable de justifier les risques que l'on prend.**
Les spécialistes des risques et des probabilités peuvent présenter un risque de bien des manières (risque absolu, relatif, sur une durée, etc.). Les messages peuvent revêtir bien des formes. Pour faire percevoir un risque à un interlocuteur, il faut employer des mots appropriés. Étant entendu que le slogan « le risque zéro n'existe pas » est connu de tous, le choix des mots est déterminant.

« S'agissant de la maladie d'Alzheimer, tous doivent être conscients des risques inhérents à la mise au point de nouveaux traitements, y compris les avocats et les journalistes. Il va de soi que toute surmortalité liée à un agent médicamenteux est très difficile à supporter. »

Mathieu Ceccaldi Les bons spécialistes des risques raisonnent sur une période, un horizon temporel, appropriés. L'exposé introductif l'a fort justement souligné. Or, nous avons beaucoup de mal à définir la période pertinente dans le contexte de la maladie d'Alzhei-

mer, dans une perspective d'évaluation des risques. La diminution des facultés cognitives est souvent redoutée en rapport avec l'activité professionnelle. Or, nous avons le plus souvent affaire à des malades de plus de 70 ans qui sont généralement sortis de la vie active. Nous envisageons des essais de prévention, mais pour une population de personnes âgées de 60 à 80 ans. En cas d'amyloïdopathie, la prévision moyenne de déclin des facultés cognitives n'est pas la même à 60 ans ou à 80 ans. La population à étudier englobe une grande variété de situations. **La représentation des risques chez les sujets est, par conséquent, extrêmement variable. Le discours est à relativiser en fonction de l'âge et de la période pendant laquelle le risque significatif se manifeste**.

4 — Nous avons affaire à un schéma d'une complexité rarement affrontée

Hervé Chneiweiss Dans une perspective d'anticipation sur la base de biomarqueurs, nous ne considérons plus des patients symptomatiques Alzheimer. Nous sommes plutôt invités à nous intéresser, d'une part aux personnes MCI[1] de 50 ans avec un risque d'expression de symptômes et, d'autre part, aux sujets de 40 ans selon une logique totalement préclinique. Le champ de l'Alzheimer préclinique s'ouvre à nous dans la période actuelle. Sur la base de la quantification d'un marqueur (PIB[2] ou autre), quand pouvons-nous affirmer qu'il existe un processus biologique avec lequel il faut interférer ? À partir de quelle valeur d'un paramètre traiter ? Dans le cas de l'hypertension artérielle, cette question est simple. Dans notre champ d'investigation, que faut-il prendre en compte ? L'âge ? La charge amyloïde ? Quel risque est-il acceptable et partageable par la personne pour laquelle on décèle un processus anormal et par les équipes de recherche ? **Il faudrait déterminer une valeur de PIB pour intervenir, à cause de la crainte d'apparition de pauci-symptômes ou de symptômes. Nous manquons de marqueurs de la vitesse d'évolution**.

« Quel risque est-il acceptable et partageable par la personne pour laquelle on décèle un processus anormal et par les équipes de recherche ? »

Philippe Amouyel La présence de plaques amyloïdes au PET scan n'est pas assimilable à une valeur de 160 mm de Hg en mesure de tension artérielle. Le fait d'objectiver des dépôts au PET scan est sujet à une interprétation délicate. On peut affirmer qu'il existe un fort risque d'expression de la maladie d'Alzheimer, sans en être certain. **Quelle serait la légitimité de la quantification de l'amyloïdose au niveau cérébral alors que nous ne pouvons pas prédire l'évolution clinique ? Le champ de l'intervention sur des sujets parfaitement présymptomatiques est *terra incognita*.** Imaginons une personne chez laquelle le PET scan ne décèle aucune anomalie à un moment donné. Que penser si cette personne ne cesse d'oublier ses lunettes ou les endroits où elle gare sa voiture dans les 15 années qui suivent ?

Hervé Chneiweiss Posons le cas de figure d'un sujet inclus dans un essai. Si, au cours de cet essai, on décèle une légère pathologie rénale, que doit-on faire ? Par exemple, les anticorps monoclonaux sont susceptibles d'interférer ou non avec un syndrome inflammatoire. Si, pour répondre aux questions posées, les essais doivent être exécutés sur une durée de 10 ans, il n'est pas concevable de faire sortir les sujets du protocole à la première petite alerte. **Notre ignorance des effets secondaires réels, de leur potentielle gravité, va faire courir des risques à des personnes sans symptômes. En réalité, nous avons affaire à un schéma d'une complexité rarement affrontée. Dans la mesure où nous ne sommes plus dans une époque d'insouciance quant aux risques, nous prenons toute la mesure de cette complexité**. Ajoutons qu'en multipliant les investigations, on découvre quantités d'informations d'intérêt clinique chez les patients, mais ne relevant pas toujours d'un traitement efficace.

Philippe Amouyel Les enjeux de choix des sujets à inclure comme ceux de la rédaction des consentements sont considérables. Il va de soi qu'il faudra prévoir l'hypothèse de la survenue d'un phénomène intercurrent. **Parvenir à des progrès dans la thérapeutique de la maladie d'Alzheimer pose la question de l'évolution des essais actuels.** Comment rédiger les consentements de sujets à inclure ? La question s'avère très difficile lorsque l'on possède une vision globale des enjeux.

Jean-Pierre Cléro Le calcul a été particulièrement étudié par la tradition de pensée utilitariste. Nous avons eu notamment affaire au problème du calcul des risques. Dès lors que l'on cherche à calculer d'un point de vue global, en société, d'innombrables difficultés surgissent. Chiffrer un risque, lui attribuer une mesure, ne sont pas chose aisée. Dans l'échange, il a été question de facteurs qualitatifs comme l'âge vécu, la profession, le genre, l'éducation, la planification de l'existence, etc. **Or, pour calculer, on doit employer des éléments commensurables. Comment rendre commensurables entre elles des situations réelles, si elles sont différentes ? Comment peser des irréalités ? Comment rendre commensurables des réalités avec des irréalités ? Il faut, de toute façon, toujours décider d'une unité ; mais quelle est-elle ? Comment la poser ? Et, je dirais presque : comment la « forcer » ?**
Les utilitaristes ont multiplié les raisonnements à ce propos. Je pense aux travaux de Richard Mervyn Hare en éthique (à *Moral Thinking*, par exemple), mais il est clair qu'on en reste aux balbutiements. La difficulté est renforcée par le fait qu'il faut calculer non seulement pour maintenant, mais encore pour plus tard ; il faut même décider du moment où il est opportun de commencer à calculer maintenant ou plus tard (et quand ?). Faut-il même prévoir de prévoir et ne pas compter sur le fait que la prévention devient caduque dès lors que l'on possède effectivement un traitement adéquat ? Doit-on se contenter d'assigner des rangs aux priorités que l'on cherche à chiffrer dans l'ordinal, plutôt que de tenter d'assigner des poids dans l'ordre cardinal ? Tant de choses résistent au calcul chiffré qu'il semble que nous devions nous accommoder de questions qui restent souvent sans réponse. Nous ne pouvons pas parler comme si ces calculs pouvaient être faits et comme si nous disposions déjà des algorithmes pour les mener à bien. Certes, nous avons bien le sentiment qu'ils devraient être faits ; mais le dépassement de la réflexion sur les réquisits nécessaires pour les rendre possibles est loin d'être ne serait-ce qu'esquissé. Ce qui est impressionnant, c'est que l'on serait tenté d'assigner un coût à certaines politiques de prévention, voire même de débloquer des fonds pour les mener à bien, avant même de savoir ce qu'on calcule exactement par là. Et pourtant, qui ne conviendrait qu'il ne faut pas entreprendre, en toute situation, « quelque chose » et que, quand bien même on n'imaginerait n'avoir « rien » fait, on aurait encore fait ou laissé faire quelque chose ? **Cela ne retire pas la désagréable impression que les calculs ne font que « suivre » là où ils devraient précéder et que l'on saura seulement peut-être un jour ce que l'on cherchait. Cette situation est d'ailleurs moins paradoxale qu'il le paraît dès lors qu'une incroyable hésitation résulte de la complication de l'objet, tant des soins médicaux que des recherches médicales.**
Lorsque Elisabeth Anscombe disait imprudemment, dans les années 1950, que les temps modernes avaient abandonné la recherche de ce que les Anciens appelaient le « savoir pratique », on voit que les décennies qui ont suivi cette appréciation lui ont lourdement donné tort. Si jamais ce type de connaissance a pu se perdre un jour, notre époque a devant elle l'immense tâche de rouvrir le dossier de ces connaissances pratiques qu'elle tend même à ne plus distinguer de la « high science », du savoir théorique.

1 MCI : Mild Cognitive Impairment (trouble léger cognitif).
2 PIB : traceur qui se lie aux plaques amyloïdes.

5 — Comprendre les motivations au consentement et les refus à participer à la recherche

Sebastian J. Moser Est-il aisé de consentir à un diagnostic prédictif ? Quelles sont les conséquences d'un dévoilement du futur, tant sur un plan professionnel que sur un plan bien plus fondamentalement existentiel ? Certaines révélations bouleversent le rapport à autrui et les choix de vie (unions, divorces, déménagements, etc.). **Dans quelle mesure un diagnostic anticipé pèserait-il sur le cours de la vie des individus diagnostiqués ?**

Philippe Amouyel Si on disposait d'un outil de diagnostic anticipé de la maladie d'Alzheimer, une écrasante majorité de personnes sembleraient disposées à en faire usage.

Mathieu Ceccaldi Dans notre discussion, nous envisageons la conduite d'investigations chez des sujets parfaitement pré-symptomatiques (avant même le stade MCI).
Actuellement, pour mener des essais à l'intention de populations pauci-symptomatiques, nous nous heurtons à des taux de refus très élevés. Ils vont jusqu'à 75 % dans certains centres. Nous constatons une difficulté à appréhender l'avenir, voir même un déni dans certains cas, même chez des patients qui ne sont pas encore fortement marqués par la maladie. Lorsque les premières manifestations de la maladie d'Alzheimer sont perceptibles, nous disposons de statistiques d'évolution des personnes les exprimant. Elles ne sont pas simples à expliquer. La majorité des malades ne souhaitent pas rentrer consciemment dans ce type de processus. Ne nions pas cette réalité.
Actuellement, l'option des anticorps monoclonaux est ouverte. Quant aux essais de prévention s'adressant à des personnes pauci-symptomatiques, ils se heurtent à des refus très fréquents. On doit se demander pourquoi et l'expliquer, avant de s'intéresser aux présymptomatiques. Pour le moment, une demi-douzaine d'études porte sur des patients MCI. La difficulté de recrutement est redoutable.

David Wallon Dans le périmètre des MCI, quels sont les motifs de refus ? Les risques inhérents à la molécule testée sont évidemment évoqués, mais ils ne constituent toutefois pas le facteur le plus déterminant. La lourdeur des protocoles est bien plus fréquemment invoquée. Nous avons affaire à des personnes qui expriment quelques symptômes légers de la maladie d'Alzheimer. **Le protocole thérapeutique anticipe sur l'avenir des patients, il anticipe en quelque sorte sur le déroulé d'un processus médical qui s'étend sur des années. Cela peut effrayer les patients à un stade débutant qui ne comprennent pas le décalage entre le discours décrivant le très faible impact de la maladie sur l'autonomie et celui de l'attitude thérapeutique complexe de l'essai lui-même.**
Le cas des présymptomatiques qui présentent le risque d'être porteurs d'une mutation causale est différent. La recherche thérapeutique peut faire peur, mais il faut tenir compte ici de l'histoire familiale. L'essai repositionne la personne par rapport à une histoire vécue de maladie d'Alzheimer dans la sphère intime de la famille. Cette dimension doit être prise en compte pour comprendre les motivations et les refus à participer à la recherche.

Mathieu Ceccaldi Il est alors fait référence aux formes familiales de la maladie. L'enjeu est plutôt centré sur les présymptomatiques non familiaux.

David Wallon Ce cas n'est pas complètement différent si l'on considère le facteur de risque APOE4. Le gène APOE, et plus précisément l'allèle E4, est un puissant agrégateur familial. On doit bien sûr distinguer ce contexte de celui de la mutation PS1 étant donné le risque *in fine* d'être malade si on est porteur du facteur de risque. Mais la dimension familiale et le vécu personnel restent à prendre en compte. **Dans les familles où nous avons identifié une agrégation du facteur APOE4, la demande de participer à la recherche est forte notamment en raison de la crainte d'être un jour malade comme tel ou tel membre de la famille.**

François Eisinger Quels sont les facteurs déterminants dans l'acceptation d'être inclus dans un protocole d'essai clinique de pharmaco-prévention ? L'analyse bénéfices/risques n'est pas du tout décisive. C'est l'âge, le genre, l'éducation, etc. qui expliquent la plupart des décisions. On doit surtout invoquer les vécus. **Si quelqu'un a eu un proche frappé par une pathologie, alors il est plus enclin à accepter l'inclusion dans un protocole de recherche. De plus, la durée du traitement à subir par les sujets est capitale. Proposer une période d'1 an plutôt que de 5 ans peut changer la donne en termes d'acceptabilité.**
La pharmaco-prévention est devenue une piste de recherche attrayante en cancérologie. Les stratégies envisagées sont celles de *wash out*. L'objectif est de tester des agents favorisant l'apoptose de cellules précancéreuses. On peut espérer une bonne acceptabilité d'un essai pour une intervention lourde mais pas plus d'une fois par mois par exemple. Il n'est pas simple de convaincre de l'intérêt d'un protocole de pharmaco-prévention si ses contraintes sont trop fortes (par exemple une intervention lourde quotidienne par exemple).
Le terme de « pré-symptomatique » est discutable car il possède une connotation anticipatrice sur l'apparition des symptômes. On devrait lui préférer celui « d'asymptomatique ».

David Wallon On peut employer l'adjectif « pré-symptomatique » lorsque l'on parle d'un sujet porteur d'une mutation d'un gène impliqué dans la physiopathologie de la maladie avec une pénétrance significative. Sinon, il faut en effet parler de personnes asymptomatiques ou « à risques ».

Judith Mollard-Palacios Une personne au stade MCI commence à voir son quotidien affecté par la maladie. Elle entrera dans un protocole d'essai clinique si elle en espère une chance de contrecarrer l'évolution du processus. Pourquoi un sujet accepterait-il les contraintes de la recherche s'il n'en espère rien ? Une personne faisant l'expérience de la maladie n'a pas un intérêt purement altruiste pour la science. Le fait que l'essai clinique soit porteur d'espoir explique des situations douloureuses, sur le plan humain, en cas de refus d'inclusion alors qu'il existe une demande et une attente fortes. La temporalité de la recherche biomédicale est très contrainte. Il existe des fenêtres pour entrer dans un protocole. Pour les personnes malades, elles peuvent apparaître comme des moments à ne surtout pas manquer. Apparemment, pour progresser, il faut mener des études sur les patients le plus en amont possible, bien avant l'apparition nette des symptômes de la maladie d'Alzheimer. **N'y a-t-il pas là contradic-**

tion entre les besoins des sciences biomédicales et les espoirs des personnes qui ont leurs propres perspectives de vie ? Beaucoup peuvent être tentées d'être incluses dans un protocole d'essai, mais « quand ce sera le moment » pour elles.

Vincent Deramecourt En principe, à l'occasion d'une consultation de *screening* ou d'inclusion, nous reprenons la note informative avec le patient. Cette tâche nécessite d'une demi-heure à deux heures. L'hypothèse scientifique ne joue guère pour expliquer les refus. En principe, l'exposition à l'intégralité des risques connus est décrite sur 5 à 6 pages. Ces dernières recensent les risques des plus minimes aux plus redoutables. L'événement Biotrial a changé la donne dans la façon dont les interlocuteurs des chercheurs appréhendent la note d'information. La médiatisation d'un décès a profondément marqué les esprits.
Lorsque quelqu'un a eu un proche affecté par une pathologie, dans sa sphère familiale ou hors de celle-ci, il perçoit différemment cette information. Le médecin investigateur pourra entendre des remarques du type : « Je ferai tout pour ne pas être comme ma tante… » Une pluralité de facteurs expliquent la réussite ou l'échec de l'inclusion. **Au fil de la maladie, les esprits sont eux aussi susceptibles d'évoluer. Le parcours de maturation peut réclamer 4 ou 5 années. Cela dit, il peut arriver qu'il soit trop tard pour « proposer quelque chose ». Les enjeux autour du cheminement avec la maladie sont donc essentiels**.

Claire Paquet Certains peuvent différer tant qu'ils le peuvent l'inclusion et n'accepter l'essai clinique que lorsqu'il n'y a « plus rien à perdre ». Or, nous l'avons souligné à plusieurs reprises, nous avons besoin de cibler les phases précoces de la maladie d'Alzheimer. Nécessairement, vient un moment où il est trop tard pour inclure la personne, compte tenu du questionnement qui est le nôtre. En d'autres termes, des individus se sentant prêts à participer à un essai ne peuvent plus accéder au protocole.
Une évaluation rationnelle des risques encourus n'explique que très rarement un refus. Il existe des facteurs sociologiques et culturels bien plus déterminants. Par exemple, il est significativement plus difficile de recruter dans les familles comportant un médecin que dans les autres.
Enfin, ne perdons pas de vue que la vie quotidienne des sujets prodromaux n'est pas affectée par la maladie. Or, le fait d'être inclus dans un essai clinique bouleverse le quotidien et peut être vécue comme une « entrée dans la maladie ». La personne incluse doit par exemple se rendre disponible pour un prélèvement durant une fenêtre de 10 jours. Il est donc plus difficile de voyager pour aller rendre visite à ses petites enfants, etc. L'organisation de l'essai clinique pèse sur le quotidien. Désormais, la durée minimale envisagée est de 18 mois. Pourquoi accepter de telles contraintes, au seul prétexte que nous avons besoin d'informations au sujet de processus longs ? **Une fois inclus dans ces essais, les sujets se perçoivent-ils comme patients ou comme sujets** ? Quel regard leur entourage et l'équipe soignante porte-t-il sur eux ?

Judith Mollard-Palacios Nous voyons quantité de situations où les sujets malades doivent réorganiser leur vie, réinvestir leur propre histoire. Parfois, compte tenu des préoccupations qui émergent, il n'y a tout simplement pas de place pour les contraintes d'une expérimentation clinique.

« Or, le fait d'être inclus dans un essai clinique bouleverse le quotidien et peut être vécue comme une "entrée dans la maladie". »

Hervé Chneiweiss Considérons les essais cliniques d'un point de vue général. En principe, un plan de recherche est établi par des scientifiques. On recueille le consentement éclairé des patients après exposé de ce plan. Force est de constater que ce modèle est devenu très souvent obsolète. Il faut construire un processus qui aille au-delà d'une procédure se terminant une fois l'accord formellement recueilli. **Ce qui entre authentiquement en jeu relève de la participation. Il s'agit d'entrer dans un processus co-construit, y compris pour en assumer les risques. La logique du consentement s'efface donc derrière celle de la participation libre et éclairée, continue et prolongée**.
Examinons les aspirations et les calculs individuels de celles et ceux susceptibles d'être inclus dans un protocole. Après tout, il n'est pas interdit de penser qu'un traitement curatif sera développé à l'horizon de 5 ans. L'accent est mis aujourd'hui sur le préventif, mais peut être qu'un renversement sera opéré au profit du curatif. Pourquoi ne pas attendre ?
Par ailleurs, il est notoire que des systèmes de santé sont en grande souffrance. Le NHS effectue des études économiques afin d'évaluer les coûts de la maladie et ceux des essais cliniques. **Les coûts relatifs des différentes options ne cesseront pas d'être comparés et il n'est pas interdit de penser que les individus verront leurs choix de plus en plus déterminés, à l'avenir, par des nécessités économiques, soit d'eux-mêmes soit de leur système d'assurance-santé**.
Il a été fait référence au *screening*, mais nos considérations sont plutôt de l'ordre du *testing*. Nous ne cherchons pas à *screener* la maladie d'Alzheimer. Nous nous intéressons au processus conduisant à la manifestation de symptômes.

Toutefois, le *screening* n'est pas totalement écarté du fait de préoccupations d'ordre économique. Ces dernières pourraient même remettre en cause le caractère individuel du consentement.

Emmanuel Hirsch En fin de compte, nous sommes incités à repenser l'idée de partenariat dans la recherche biomédicale. De plus, la problématique relative à la responsabilité d'anticiper devient incontournable. Dans le discours d'éthique médicale, la mention de l'autonomie a longtemps renvoyé à la capacité d'anticipation, à la maîtrise de sa destinée, à la planification du soin. Les directives anticipées se sont quasiment normalisées. La HAS vient de publier à ce propos un document relatif non seulement à la fin de vie, mais également au parcours dans la maladie.

À propos des essais cliniques, nous envisageons ainsi de déplacer le temps de la décision très en amont d'un processus sur lequel on souhaite agir, bien avant l'expression de la maladie. Que ferions-nous en certaines circonstances ? Choisirions-nous d'être inclus très tôt dans un protocole de recherche ? Dans le cadre des travaux de notre Espace éthique, nous avons observé que la notion d'assentiment est plus claire que celle de consentement dans la maladie d'Alzheimer. **L'expression même de consentement ne s'avère-t-elle pas parfois équivoque ?** À quoi consent-on **au juste ? En recherche biomédicale, consent-on à une alternative offerte en lieu et place d'une absence totale de réponse ? Doit-on évoquer un consentement par précaution ? Peut-on parler de consentement par défaut ou même de consentement anticipé** ?

La problématique du consentement par défaut est incontournable. Dans la prise en compte des hypothèses énoncées au cours de nos échanges, nous voilà situés face à des circonstances inédites, dès lors que justifier l'inclusion dans une recherche biomédicale intervient bien en amont des processus physiopathologiques. Comme cela vient d'être souligné, nous avons encore aujourd'hui le sentiment de pouvoir exercer un libre-choix. Qu'en sera-t-il demain ? Les personnes ne seront-elles pas comptables des conséquences du refus d'une proposition qui aurait pu leur être bénéfique ? Ce refus impliquerait-il de devoir assumer la prise en charge du soin alors que la puissance publique s'exonèrerait de toute responsabilité à cet égard ?

Nous avons désormais affaire à une médecine stratifiée. Les sciences biomédicales s'intéressent à la singularité de la personne. Dans cette perspective, la question de la solidarité se pose avec une acuité toute particulière. Comment parler encore de solidarité du point de vue de l'approche de notre système de santé ? Ces questions étant formulées, on voit bien qu'il est capital de réhabiliter la relation de confiance là où, politiquement et juridiquement, des dispositifs favorisant la défiance et la suspicion, s'insinuent sans que nous y soyons assez attentifs.

David Wallon L'anticipation du consentement est dans l'air du temps. **En Amérique du Nord, des registres d'individus se portant volontaires pour des expérimentations cliniques ont été établis, à des fins de sollicitation, pas forcément sur des bases génétiques. Le but poursuivi consiste à mettre en rapport des personnes volontaires et des chercheurs.** En un sens, on peut évoquer cela comme un « pré-consentement ». Certains de ces registres ont été établis avec une identification des caractères génétiques, d'autres non. Chaque individu inscrit décide en fonction du protocole qui lui est proposé, s'il souhaite en savoir plus, voire être inclus. Bien entendu, cette forme de consentement pré-établi peut être révoquée ou amendée.

« En fin de compte, nous sommes incités à repenser l'idée de partenariat dans la recherche biomédicale. De plus, la problématique relative à la responsabilité d'anticiper devient incontournable. »

6 — Le droit d'apprendre de la recherche, n'implique nullement une révélation intégrale du statut des sujets

Paul-Loup Weil-Dubuc Les effets de la révélation d'un diagnostic sur l'existence humaine sont très largement imprévisibles. En un sens, le savoir libère puisque l'on peut planifier sa vie. En un autre sens, la maladie détruit des possibles. Bien des représentations relèvent du fantasme, à propos des maladies neuro-évolutives. Comment justifier déontologiquement le droit de savoir et même le droit de ne pas savoir ? D'un point de vue éthique, la préservation de l'ouverture des possibles nous semble déterminante. D'un point de vue scientifique, on doit accepter l'incertitude. Le savoir doit être préservé, mais également l'absence de savoir **(songeons ici aux conséquences de la maladie pour les banques et les assurances).**
Il existe un concept classique de la guérison, défini entre autres par Georges Canguilhem. Une guérison implique une lutte contre la maladie, un pacte avec le corps médical dans lequel le malade accepte provisoirement une diminution de ses capacités vitales, précisément pour guérir. Dans quelle mesure la maladie d'Alzheimer est-elle compatible avec le paradigme classique de la guérison ? Cette affection est le plus souvent intimement liée au vieillissement. Est-il concevable de guérir du vieillissement ? Doit-on préférer la notion de rétablissement (fréquemment utilisée en psychiatrie) à celle de guérison ? Au fond, nous ne ferons pas l'économie d'arbitrages entre responsabilité individuelle et responsabilité collective. **On peut défendre le devoir de recherche car nous sommes tous les gardiens d'un capital de santé collectif. Le choix des finalités collectives dans notre démocratie sera capital**. Il faudra que les principaux intéressés soient parties prenantes de ce choix. La définition des seuils d'acceptabilité ne peut être que le résultat d'une délibération démocratique afin de déterminer le sens de la recherche biomédicale en société.

David Wallon Le droit de ne pas savoir doit être respecté. Pourquoi la recherche biomédicale serait-elle nécessairement synonyme de révélation intégrale (par exemple de son patrimoine génétique) ? Il existe des protocoles qui aménagent un droit de ne pas savoir de quelle mutation on est porteur. Les participants ne connaissent donc pas intégralement leur statut quant aux risques dont ils sont porteurs. La procédure en double aveugle protège donc le droit de ne pas savoir. **Le droit de savoir de la recherche, ou plutôt le droit d'apprendre, n'implique nullement une révélation intégrale du statut des sujets**.

Marie-Claude Potier Il est fait référence aux formes familiales de maladie d'Alzheimer.

David Wallon En effet. Il est toutefois vrai que les sujets connaissent le contexte familial de la maladie. Ils ne sont donc pas totalement naïfs, mais ils peuvent être inclus sans connaître exactement le déterminisme qui les concernent eux-mêmes en tant qu'individu.

Philippe Amouyel En cas de transmission autosomique dominante, les individus savent qu'ils ont une chance sur deux d'être atteints.

Nicolas Sergeant Le contexte d'une maladie d'Alzheimer familiale exclut l'ignorance du risque.

« Comment justifier déontologiquement le droit de savoir et même le droit de ne pas savoir ? D'un point de vue éthique, la préservation de l'ouverture des possibles nous semble déterminante. D'un point de vue scientifique, on doit accepter l'incertitude. Le savoir doit être préservé, mais également l'absence de savoir. »

David Wallon Dans plusieurs protocoles actuellement en cours impliquant le recours à des biomarqueurs de la maladie (par exemple d'imagerie ou du LCR) chez des patients à un stade très précoce (MCI), chaque participant ne sait pas ce que révèlent les résultats de ces examens.

« Le contexte d'une maladie d'Alzheimer familiale exclut l'ignorance du risque. »

Hervé Chneiweiss Ces protocoles ont été critiqués, sur le plan éthique, au nom du droit fondamental des personnes participant à la recherche biomédicale d'avoir accès aux informations les concernant, et ce à un moment ou à un autre. **Une chose est le consentement à un protocole, une autre consiste à pouvoir accéder à ses données, même quelques années après. Il n'existe pas de critère éthique ou légal justifiant un refus d'accès**. À tout moment quelqu'un peut demander de savoir ce qui a été recueilli à son propos dans le cadre de la recherche. Ce problème est bien connu lorsque nous travaillons avec des cohortes en génétique.

François Eisinger De multiples travaux se sont intéressés à l'implication de BRCA1 dans le déclenchement du cancer du sein. Un peu naïvement peut-être, les investigateurs sont partis du principe que le fait de ne pas être porteur de BRCA1 impliquait une exposition au même risque que celui de la population générale. Or, nous nous sommes aperçus que si BRCA1 était responsable d'une forte incidence du cancer, il existait également d'autres facteurs significatifs. Par conséquent, en opérant une classification sur la seule base de la présence ou de l'absence de BRCA1, un biais a été introduit.

David Wallon Dans les investigations relatives à la génétique, il a été décidé de ne pas communiquer d'information qui interférerait avec un conseil génétique. Nous devons avant tout respecter le processus légal en France qui s'impose en matière de connaissance d'un statut génétique vis-à-vis d'une mutation causant une pathologie neuro-dégénérative. Rappelons que certains protocoles ont pour finalité de collecter la dynamique évolutive de biomarqueurs utiles à la recherche. Ces biomarqueurs ne s'inscrivent absolument pas à ce stade dans une standardisation à des fins diagnostiques. La rédaction des formulaires de recueil du consentement est sans équivoque à ce sujet. Il n'est pas question d'opérer des diagnostics, mais de constater, par exemple, la présence de plaques amyloïdes au moyen de techniques d'imagerie. Un opérateur observera ces plaques (ou leur absence), sans pouvoir les attribuer à un individu précisément identifié (mais uniquement à un numéro d'anonymisation). **Toutes les informations manipulées en recherche biomédicale ne sont pas forcément en rapport avec une dimension applicable au titre du diagnostic, autant en termes de procédures normalisées que d'interprétabilité.**

François Eisinger Les comités d'éthique doivent souvent envisager les implications de découvertes non sollicitées. Sans nécessairement être validées analytiquement pour constituer un diagnostic, certaines informations sont signifiantes. **On pourrait ainsi proposer aux sujets de procéder à une validation pour qu'une information potentiellement utile au sens clinique soit qualifiée comme telle. Ainsi, ouvrirait-on une procédure diagnostique à partir de résultats générés par l'expérimentation**.

Marie-Claude Potier N'est-il pas question d'établir des profils neuro-psychologiques ? Le fait de consentir ou pas à être inclus dans un protocole est-il attribuable à des profils ?

David Wallon Nous n'avons pas à l'esprit la constitution de tels profils psychologiques par rapport à la recherche biomédicale. Tenons-nous en à des facteurs classiques (éducation, âge, etc.).

Claire Paquet **D'expérience, on distingue trois groupes de personnes : celles qui ne veulent surtout pas être incluses, celles qui veulent être incluses à tout prix et une sorte de groupe « entre deux » qui prendrons leur décision en fonction des informations médicales et scientifiques, mais aussi en fonction de l'impact sur leur quotidien**.

David Wallon La personnalité et le discours du médecin exposant le projet sont déterminants. Nous le constatons au quotidien.

Nicolas Sergeant Nous devons aussi nous intéresser aux causes de l'abandon de protocoles.

Marie-Claude Potier Une nouvelle proposition vaccinale serait-elle plus séduisante chez les sujets à inclure ?

Claire Paquet Très certainement, car ceci diminuerait le nombre de consultations hospitalières. Pro-

poser un essai sur 6 années avec une perfusion mensuelle n'est pas simple et implique une prise en charge très « hospitalo-centrée ». Si les immunothérapies anti-amyloïdes sont validées, il faudra, à long terme, se poser la question du recours à des chambres implantables et peut être à l'administration de ces perfusions à domicile. Une alternative vaccinale éviterait tous ces aspects.

Judith Mollard-Palacios Comment communiquer au mieux sur le bénéfice à attendre collectivement de la recherche clinique ?

Philippe Amouyel **La participation est, en un sens, une forme de don. Le partenariat renvoie à une aventure commune, à un engagement**.

Emmanuel Hirsch Le partage de valeurs peut, bien entendu, être invoqué.

« La participation est, en un sens, une forme de don. Le partenariat renvoie à une aventure commune, à un engagement. »

3

Penser la responsabilité en contexte de profondes mutations conceptuelles et technologiques

1 — Quels risques, mesurés, assumés, sommes-nous prêts à prendre ensemble?

Fabrice Gzil

En préambule, je voudrais dire à quel point cette rencontre qui permet à des chercheurs en sciences biomédicales de dialoguer avec des chercheurs en sciences humaines, me paraît importante. Il est rare que nous puissions avoir ensemble des échanges aussi approfondis. Or ces discussions sont absolument nécessaires. Je voudrais donc saluer les organisateurs de cette journée. Celle-ci témoigne de la confiance réciproque qui existe aujourd'hui entre les chercheurs des différentes disciplines. Cette confiance a été progressivement gagnée. Elle est le résultat d'un travail mené ensemble depuis de nombreuses années, qui porte aujourd'hui ses fruits. Il faut s'en réjouir.
Nous sommes invités, dans un contexte de profondes mutations (notamment conceptuelles et technologiques), à réfléchir à notre responsabilité. Notons d'emblée que cette responsabilité est à la fois celle de la communauté scientifique et celle de la société dans son ensemble.

«Nous sommes invités, dans un contexte de profondes mutations, à réfléchir à notre responsabilité. Notons d'emblée que cette responsabilité est à la fois celle de la communauté scientifique et celle de la société dans son ensemble.»

La première mutation, conceptuelle et technologique, concerne ce qu'il est désormais convenu d'appeler le «diagnostic précoce». Comme on peut le voir dans le rapport déjà cité de la commission neurologie du *Lancet*, les progrès en matière de génétique, d'imagerie et de biomarqueurs (par exemple dans le liquide céphalo-rachidien) conduisent à s'intéresser à des stades de plus en plus précoces de la maladie d'Alzheimer, parfois très en amont de son expression clinique. D'une part, il apparaît possible de repérer des sujets à un stade pauci-symptomatique, c'est-à-dire avant que ceux-ci ne rencontrent des difficultés majeures dans la vie quotidienne. D'autre part, il est possible de repérer des sujets à risque avant toute manifestation clinique. **Une distinction conceptuelle importante doit être faite ici entre les sujets dits «pré-symptomatiques» (formes autosomiques dominantes), dont on sait qu'ils vont développer la maladie, et les sujets «a-symptomatiques» qui ont un risque accru de développer la maladie. Une distinction doit également être opérée entre le repérage de personnes ayant un risque accru, et le diagnostic précoce. Nos responsabilités sociétales ne sont pas les mêmes vis-à-vis de ces différentes populations**.
Pour aller vite, je dirais que vis-à-vis des personnes au stade pauci-symptomatique, notre responsabilité concerne surtout le fait de réaliser un repérage et un diagnostic non pas le plus tôt possible, mais au moment opportun, et de faire en sorte que cette information sur un risque accru de développer une maladie chronique et progressivement invalidante ne soit pas synonyme d'anéantissement de l'espoir et des possibles. Vis-à-vis des personnes au stade pré-symptomatique (formes autosomiques dominantes), notre responsabilité est beaucoup plus sociétale : comment faire en sorte que ces personnes ne soient pas disqualifiées et discriminées, que ce soit en matière d'emploi, d'assurance, d'accès à des prêts immobiliers? Comment faire en sorte qu'elles puissent continuer d'être considérées comme des citoyens à part entière? Et dans le même temps, comment faire en sorte de les protéger contre les risques qu'elles vont encourir, du fait d'une vulnérabilité croissante? L'on retrouve ici des questions d'éthique qui se posent pour nombre de maladies dites génétiques. **C'est peut-être notre responsabilité vis-à-vis des personnes a-symptomatiques qui est la plus nouvelle, et la plus difficile à penser. Est-il légitime d'inclure ces personnes, dont on n'est pas sûr qu'elles développeront un jour un syndrome démentiel, dans des essais thérapeutiques, longs, exigeants et qui auront très probablement des effets secondaires non négligeables?** D'un autre côté, si nous ne menons pas ces essais, pouvons-nous véritablement espérer découvrir un traitement susceptible de modifier le processus pathologique sous-jacent? Quels risques, mesurés, assumés, sommes-nous prêts à prendre ensemble? Une approche éthique de

ces questions doit-elle se borner à protéger les personnes contre les risques éventuels liés aux essais ? Ou devrait-elle viser à créer les conditions pour que les personnes concernées et leurs familles puissent se faire leur propre opinion sur les différents essais, et participer au débat que nous devons impérativement avoir à leur sujet ?

2 — Décloisonner les raisonnements et les approches pour une nouvelle compréhension de la maladie

Ces questions sont très importantes. Et pourtant, je crois que nous ne devrions pas réduire notre réflexion à ces seuls enjeux. À mes yeux, les mutations qui sont en train de se produire ne se limitent pas au diagnostic et au repérage de plus en plus précoce des maladies neuro-dégénératives. Deux autres mutations importantes sont en train de se produire. Et même si elles se produisent beaucoup plus silencieusement, elles créent de mon point de vue des responsabilités tout aussi importantes que le « diagnostic précoce ». Quelles sont ces mutations ? Et en quoi nous créent-elles de nouvelles responsabilités ?

La première de ces mutations est la stabilisation voire la baisse, constatée dans plusieurs études, des taux d'incidence et de prévalence à un âge donné des syndromes démentiels. Il s'agit d'une nouvelle extrêmement importante : nous sommes en train de parvenir à agir sur le phénomène. Or cette nouvelle est étonnamment sous-commentée. Bien sûr, du fait de l'accroissement de l'espérance de vie, le nombre absolu de personnes concernées continue d'augmenter. Bien sûr, nous ne parvenons pas encore à agir sur les pathologies sous-jacentes aux syndromes démentiels. Mais ces études populationnelles suggèrent que les efforts qui ont été menés au cours des dernières décennies en termes de santé publique (recul du tabagisme, meilleure surveillance des facteurs de risque cardio-vasculaires, gestion de l'hypertension et du cholestérol, amélioration de la nutrition, etc.), ainsi que des évolutions sociétales (élévation du niveau d'éducation, activité professionnelle des femmes…) ont eu des effets très bénéfiques. Or, cela nous crée des responsabilités. Il faut absolument chercher à mieux comprendre les causes de ce phénomène. Il faut probablement aussi tout faire pour ne pas relâcher nos efforts en matière de santé publique. Mais il faut également veiller à ce que les messages éventuels de prévention n'aboutissent pas à culpabiliser les personnes qui n'auront pas eu la chance de « bien vieillir ». En d'autres termes, nous avons affaire ici à une « mutation » qui me semble au moins aussi importante que les possibilités nouvelles du diagnostic précoce. Il va falloir être à la hauteur des responsabilités que cette mutation entraîne.

Un autre changement majeur est en train de s'opérer à bas bruit : c'est la complexification, voire la sophistication croissante des hypothèses de compréhension de ce que l'on appelait autrefois les syndromes démentiels. On le voit dans le rapport du *Lancet.* Ses auteurs disent très clairement que l'inhibition réussie de la pathologie a-bêta ou tau ne signifiera pas nécessairement qu'on aura découvert une thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer. De nombreux « chemins » (*pathways*) peuvent conduire à la maladie d'Alzheimer. Cela signifie que celle-ci a probablement des causes hétérogènes, et qu'une approche multi-cibles (*multi-target*) sera probablement nécessaire. Même au plan génétique, les choses sont beaucoup plus complexes qu'on ne le pensait initialement. Ajoutons, enfin, que de nombreux facteurs liés à l'environnement de vie de la personne interviennent manifestement dans l'expression des symptômes et dans le fait qu'elle parvient ou pas à surmonter les difficultés qu'elle rencontre. Cette complexification majeure de la compréhension du phénomène crée elle aussi de nouvelles responsabilités. Elle signifie que nous devons créer des conditions, scientifiques mais aussi organisationnelles, pour que des collaborations véritables puissent exister entre les chercheurs des différentes disciplines, à la fois dans le champ des sciences biomédicales et dans le champ des sciences humaines. Il n'est plus temps d'opposer le *cure* et le *care*, les sciences dures et les sciences molles. Notre responsabilité est de créer les conditions d'une « nouvelle alliance » entre les sciences biomédicales et les sciences humaines.

Une concertation comme celle que nous menons aujourd'hui y contribue. C'est aussi l'objet du réseau *Social Sciences for Dementia*, créé par la Fondation Médéric Alzheimer[1]**. Nous ne parviendrons pas à avoir une compréhension globale et cohérente du phénomène Alzheimer et des handicaps cognitifs chroniques et évolutifs liés au vieillissement sans décloisonner les raisonnements et les approches.** Cela implique, également, de ne pas raisonner

exclusivement sur une pathologie, mais de se souvenir de l'histoire de la médecine, de ce qui a permis de progresser dans d'autres contextes, de faire des analogies avec d'autres pathologies et de garder la mémoire du passé.

1 Pour plus d'information sur Social Sciences for Dementia, voir en ligne : http://www.fondation-mederic-alzheimer.org/Nos-Actions/Soutien-a-la-recherche/Reseau-de-recherche-en-SHS (06.09.2016)

3 — Une approche transparente et loyale de l'information tenant compte d'enjeux spécifiques complexes

David Wallon **La différence entre asymptomatique et présymptomatique est claire. Toutefois, on perçoit une grande confusion entre formes familiales et formes sporadiques de la pathologie.** Dans les formes autosomiques dominantes, 80 % des familles sont porteuses d'une mutation sur un des 3 gènes connus et validés. Cela dit, APOE4, facteur génétique souvent associé aux formes sporadiques, est en fait particulièrement impliqués dans des formes dites familiales. Pour ce facteur de risque, l'agrégation familiale est un phénomène de première importance. Il n'est pas possible d'établir une ligne de démarcation absolue entre les formes parfaitement sporadiques et les autres. Même dans les formes dites sporadiques, des mutations entrent en ligne de compte et s'expliquent notamment par des mutations *de novo* sur les 3 gènes validés. Cette démarcation sporadique, familiale, ne repose pas sur un fondement logique d'un point de vue génétique.

Hervé Chneiweiss Quel est l'enjeu de ces distinctions ?

David Wallon Il réside dans la possible démarcation entre le multifactoriel et le mendélien. Les stratégies de recherche et d'identification des mécanismes sous jacents ne sont pas du tout les mêmes. Les voies thérapeutiques potentielles peuvent donc de ce fait différer.

Hervé Chneiweiss Effectivement, des cas apparemment mendéliens s'avèrent, en fin de compte, multifactoriels. Ce cas de figure a été mis en évidence aussi dans le périmètre des ataxies cérébelleuses qui frappent environ un millier de personnes en France. Nous pensions initialement que deux gènes étaient impliqués. Aujourd'hui, nous en avons recensé une trentaine.
Avec ps1, ps2 et APP, nous parvenons à converger sur un mécanisme. Les gènes susceptibles d'être mis en évidence seront forcément en lien avec la cascade amyloïde ou avec la phosphorylation de la protéine tau.

Philippe Amouyel Compte tenu de l'âge des sujets, il n'est pas aisé de raisonner en termes de ségrégation familiale. Il faut disposer des arbres généalogiques. Le séquençage moléculaire direct produit, certes, des informations. Lorsqu'il est conduit sur la base d'une agrégation familiale, on trouve davantage de mutations que dans les formes sporadiques. Il va de soi que bon nombre de formes de la maladie sont hétérogènes, toutefois nous avons besoin de modèles idéaux. Sur un plan pharmacologique, le ciblage n'est pas évident. Faut-il, par exemple, cibler directement la cascade amyloïde ou pas ?

Hervé Chneiweiss Contre la maladie de Huntington, des stratégies thérapeutiques envisagent, mécanistiquement, de retarder l'évolution des phénomènes à très long terme pour en repousser l'issue par exemple à l'horizon de 200 années. On cherche, pour cela, des *modifiers*.

Philippe Amouyel Dans le champ des maladies cardiovasculaires, il a été possible de pointer le rôle déterminant de l'HMG-CoA réductase et de mettre au point la classe des statines. Avoir une cible déterminante aide à définir les stratégies thérapeutiques, au-delà de l'impact calculé des différents facteurs de risque.

Emmanuel Hirsch Comment aborder le champ de nos responsabilités ? Quels critères devons-nous faire prévaloir ?

Philippe Amouyel L'hétérozygote doit-il prévenir ses enfants ? Les enfants sont-ils assignés à savoir ? **Nous avons à préciser notre cadre d'intervention face à des facteurs génétiques. Ainsi, si nous objectivons chez un sujet une mutation sur ps1, que devons nous faire ?**

David Wallon **Avant que de nouveaux gènes soient validés comme présentant des mutations causales, il est désormais conseillé d'anticiper sur la volonté**

de l'individu participant à la recherche de connaitre les résultats de celle-ci de façon claire grâce au formulaire de recueil de consentement pour la recherche. Cette révélation ne s'entend que dans le cas où les résultats de la recherche aient été confirmés et deviendraient utilisables au titre du diagnostic. Le fait de pouvoir anticiper sur l'apparition des données futures a été envisagé dans un précédent workshop éthique organisé par l'EREMA[1] portant sur le diagnostic précoce avec la proposition de recommandations de la part de Didier Hannequin et d' Isabelle Le Ber.
Pour le facteur de risque APOE4, dans la mesure où il est appréhendé comme un facteur de risque, il n'est pas recommandé de proposer un diagnostic moléculaire quelles que soient les conditions. Le sujet participant à la recherche n'a donc théoriquement pas à être informé de ce résultat qui n'a pas d'implication clinique pertinente à ce jour (hors recherche). Cependant, l'information n'est pas totalement neutre. **Les essais thérapeutiques qui démarrent actuellement et qui incluent des personnes symptomatiques porteuses du génotype homozygote APOE4 prévoient une communication du statut de porteur. Le participant est explicitement informé que cette information sur son statut affecte nécessairement le niveau d'information de la descendance.** Dès lors qu'un parent est homozygote, l'enfant est nécessairement porteur d'un allèle (sur les 2). Ainsi, l'information mise à jour à l'occasion d'une investigation concerne non seulement le sujet, mais aussi sa descendance. Nous sommes donc dans un cas de figure où une prise de décision a des conséquences indirectes sur autrui.

Philippe Amouyel Si un enfant sait que son père, par exemple, est inclus dans un protocole ouvert aux homozygotes APOE4, alors il sait aussi qu'il est porteur d'un allèle.

David Wallon En effet, la question qui peut ensuite se poser est de savoir si on est également homozygote, même si la probabilité est relativement faible, elle n'est pas nulle (environ 7 %). Il n'est pas possible, à ce jour de demander une vérification au titre du diagnostic de ce statut homozygote, même si on peut concevoir des analogies avec BRCA1 en termes de risque cumulé au long de la vie. En effet, APOE4 reste un facteur de risque certes puissant statistiquement mais qui ne permet en rien de pronostiquer l'avenir ou mettre en place une thérapeutique. Évidemment, la thérapeutique envisagée si une mutation de BRCA1 est objectivé n'a rien à voir avec ce qui est possible dans le contexte de la maladie d'Alzheimer.

Nicolas Sergeant Certains débats ont beaucoup à voir avec les problématiques de paternité et de descendance, lorsque ce qui est dévoilé prend la forme d'un diagnostic d'exclusion.

Philippe Amouyel **Malheureusement il ne faut pas forcément lier la thérapeutique avec la connaissance de l'anomalie biologique ou génétique.** Prenons l'exemple de la maladie de Huntington, contre laquelle nous sommes parfaitement démunis. La connaissance de son statut engage pourtant potentiellement sa descendance.

David Wallon Le mode de transmission de cette pathologie est autosomique dominant.

Hervé Chneiweiss En pareil cas de figure, le statut de malade engage la fratrie.

« À mon sens, une des responsabilités essentielle du médecin chercheur renvoie à la transparence. On gagnera en pouvoir de conviction et en capacité à motiver les acteurs de la recherche si on parvient à être transparent. »

David Wallon À mon sens, une des responsabilités essentielle du médecin chercheur renvoie à la transparence. On gagnera en pouvoir de conviction et en capacité à motiver les acteurs de la recherche si on parvient à être transparent. Peut-on être trop transparent? Dans les préoccupations qui sont les nôtres, je ne le crois pas. La figure du médecin ne saurait être limitée à la fonction de traitant. **Avant tout, il doit délivrer une information parfaitement claire. Il lui appartient de communiquer au patient quelle est, le plus objectivement possible, sa situation sur le plan clinique. Il est bien entendu que cette situation englobe à la fois le présent et l'avenir, tel qu'on peut l'envisager avec les connaissances existantes.** Cela présuppose deux choses : une mise à jour permanente des connaissances du médecin impliqué et un respect des attentes de l'individu à ce sujet qui peuvent évoluer dans le temps. Cette gestion exigeante de l'information est intimement liée à la responsabilité du médecin chercheur.

1 L'Espace éthique IDF, *Intervention précoce et diagnostic précoce*, Paris, Les cahier de l'espace éthique, octobre 2014, disponible en ligne : http://www.espace-ethique.org/sites/default/files/Cahiers%20de%20l'Espace%20éthique%20n1%20-%20Interventions%20et%20diagnostic%20précoces.pdf (06.09.2016)

4 — Transgresser les bornes d'une application non argumentée du principe de précaution ?

Fabrice Gzil Dans d'autres pays que la France, des essais thérapeutiques d'amont sont autorisés, alors qu'ils ne le sont pas sur notre territoire. Que penser de cet état de fait ? Doit-on appeler de nos vœux une évolution, pour le corriger dans un proche avenir ?

Philippe Amouyel Aucune motivation du refus n'a été, pour le moment, communiquée.

Hervé Chneiweiss Disons que nous devons composer avec un devoir de recherche. Nous ne saurions nous contenter du *statu quo*. Du point de vue analyse du risque individuel et partagé, il n'existe pas d'objection éthique majeure, compte tenu des échecs des essais ciblant des patients porteurs de lésions constituées. On voit mal en quoi il serait contestable de chercher à agir sur un stade antérieur.
Pourquoi devrions-nous attendre des résultats d'essais cliniques des États-Unis pour faire avancer les thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer ? Ne sous-estimons pas les enjeux économiques, au sujet d'une maladie fréquente et très largement liée au vieillissement. Si les Européens se contentent d'une posture attentiste, alors ils n'auront aucune influence sur le prix des futurs traitements. **Nous avons précédemment fait allusion au caractère acceptable ou inacceptable, sur un plan économique, des interventions précoces, voire d'anticipation.** Le principe de précaution, mal compris, se mue en principe d'immobilisme. Or, il est avant tout un principe d'action proportionnée. Au nom de quel argument éthique ne pourrions-nous pas envisager des expérimentations qui, clairement, font partie du champ du possible ?

Fabrice Gzil En Amérique du Nord, les anticholinestérasiques sont prescrits à des stades plus précoces qu'en France.

Claire Paquet À ce sujet, on doit aussi tenir compte des dosages prescrits et du type de cohorte considéré. Peut-être y a-t-il eu, aussi, un différentiel d'approches entre les deux continents. Il faut savoir que ces traitements n'ont jamais été réévalués au regard des nouveaux critères diagnostiques et que très peu d'études ont été menées pour essayer d'identifier la population de patients véritablement « répondeurs » à ces traitements.

Emmanuel Hirsch **Il est regrettable de ne pas être en capacité d'anticiper et d'accompagner des évolutions biomédicales d'un point de vue politique, sociétal et éthique. C'est dans le cadre d'une concertation et donc d'un débat responsable que doivent émerger des lignes d'action encadrées selon des règles établies de manière cohérente, transparente, tenant compte de la multiplicité des facteurs concernés**. Je constate que la réflexion éthique est trop souvent amoindrie du fait d'une tendance à instrumentaliser, par son recours, une forme de régulation des pratiques qui relèverait certainement davantage de la bonne gouvernance des instances de recherche que de la compétence d'instances d'éthiques qui se multiplient sans parfois même que l'on parvienne à bien comprendre quelles valeurs sous-tendent leurs préconisations.
Il conviendrait d'être inventifs, non pas tant d'une nouvelle éthique à hauteur d'enjeux inédits, que de modalités d'échanges, de partages de savoirs favorisant la définition de modalités d'approches accompagnées par une réflexion dynamique, appropriée et donc évolutive. **Cette culture de la responsabilisation des intervenants en concertation avec l'ensemble des parties – et l'on observe par exemple l'apport manifeste des représentations associatives – pourrait nous permettre de viser des arbitrages légitimés par l'exercice de procédures de responsabilité partagée.**

« Le principe de précaution, mal compris, se mue en principe d'immobilisme. Or, il est avant tout un principe d'action proportionnée. Au nom de quel argument éthique ne pourrions-nous pas envisager des expérimentations qui, clairement, font partie du champ du possible ? »

S'il y a, comme cela a été évoqué par Joël Ménard et Philippe Amouyel, un « devoir de recherche », il n'est recevable comme principe qu'accompagné par un « devoir de responsabilité ». On ne saurait être neutre, simple observateur ou apôtre d'une éthique compassionnelle dont on sait l'inanité. Qui assumera aujourd'hui, avec courage, la responsabilité d'affirmer que l'on ne peut pas insulter les personnes malades, leurs proches et donc l'avenir d'une recherche indispensable, en arguant d'un principe de précaution qui ne serait pas explicité et justifié dans sa pertinence dans ce contexte spécifique de la maladie d'Alzheimer ? **En quoi notre position française de refus est-elle plus fondée que celle d'autres pays tout autant que nous attentifs à des considérations d'ordre éthique, qui ont décidé de mener ces recherches, et qui demain disposeront certainement d'acquis scientifiques nécessaires auxquels nous revendiquerons un accès ?**

Hervé Chneiweiss Même si je suis membre du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), je n'ai pas de légitimité à répondre en son nom. Le CCNE est une instance à laquelle la loi fixe notamment la mission d'éclairer la décision politique. Elle ne produit de réponse que si elle est saisie formellement, conformément aux règles qui président à son fonctionnement. Actuellement, nous sommes face à l'émergence d'une nouvelle donne économique et du phénomène des données massives et hétérogènes. Tous, nous percevons que la conception classique du consentement est obsolète. D'une certaine manière, elle constitue un obstacle à la recherche. Ceci s'explique par le fait que la doctrine du consentement dont nous avons hérité ne rend plus compte de l'autonomie réelle des patients. Il y a lieu de questionner cette évolution majeure.

Ne nous leurrons pas, le CCNE ne produira pas de réponse avant un délai moyen de 2 ans. D'ici là, les chercheurs concernés auront élaboré des solutions pragmatiques pour surmonter les difficultés auxquelles ils sont confrontés.

Léo Coutellec MLa responsabilité de la communauté scientifique, pour aujourd'hui et pour demain, s'exerce dans le contexte d'une société donnée. Elle s'articule autour de trois axes :

1. être en capacité de répondre de ;
2. être en capacité à répondre à ;
3. être en mesure d'apporter des réponses de façon modérée.

L'une des missions essentielles des chercheurs en biomédecine est de répondre de l'évolution des connaissances et de ses implications. Nécessairement, on répond toujours à quelqu'un. Il existe des attentes dans la société. À n'en pas douter, la maladie d'Alzheimer cause, directement et indirectement, des souffrances à beaucoup de personnes. De très grands espoirs sont placés dans la science. Enfin, les réponses produites par la communauté scientifique doivent être pondérées. Dans la complexité, cette pondération est capitale. Il s'agit d'expliciter de quoi il s'agit de façon intelligible et en quoi une voie de recherche est plus importante qu'une autre. En effet, au-delà du choix d'une direction de recherche, il s'opère un calcul d'allocation des ressources et d'investissement financier. **Précédemment, il a été question d'arbitrer entre des risques. La pondération implique également de bien évaluer, comparativement, les risques encourus. Cette tâche est loin d'être aisée. Pourtant, elle est déterminante dans l'appréciation du spectre des possibles ouverts par la science. Il est ardu de quantifier les risques. Il est encore plus ardu de les comparer judicieusement.**

La responsabilité sociale concerne les patients, les malades potentiels, les citoyens, les décideurs politiques, etc. Tous, nous sommes impliqués. En l'occurrence, la question consistant à opérer les bons arbitrages et à faire les bons choix collectifs se pose dans le cadre de la cité. Depuis quelques décennies, avons-nous bien alloué nos moyens consacrés à la recherche ? Les choix sont toujours discutables. Une fois une direction choisie de façon démocratique, se pose le problème de la participation des personnes concernées. Cette problématique est incontournable lorsque l'on envisage de conduire des essais sur des sujets parfaitement asymptomatiques. Sur quoi fonder la justification de la participation à un effort collectif destiné à mieux comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ? On ne peut pas envisager de participation sans évoquer alors le nécessaire climat de confiance. Prendre part à un effort collectif s'appuie sur des justifications, sur des éléments auxquels il est parfaitement envisageable de consentir dès lors que l'on puisse faire confiance. L'une des problématiques que nous considérons est celle des modalités du consentement démocratique à des orientations stratégiques.

Si nous voulons renforcer le lien entre responsabilité sociale et responsabilité scientifique, la communauté scientifique doit assumer en toute transparence les raisons qui la poussent à opter pour une voie plutôt que pour une autre. Ainsi, peut-on échapper à la logique de la défiance. Nous avons besoin, à n'en pas douter, de renforcer le pont entre la responsabilité sociale liée aux choix collectifs et la responsabilité scientifique.

« L'une des missions essentielles des chercheurs en biomédecine est de répondre de l'évolution des connaissances et de ses implications. »

5 — La construction collective de nouveaux parcours de recherche et de nouvelles modalités du consentement

Emmanuel Hirsch **La difficulté au regard de la thématique Alzheimer que nous évoquons, relève du si délicat recours à l'ouverture que rend possible la prise en compte de la position du tiers et donc de sa légitimité à intervenir dans l'arbitrage des choix.** Si la personne se situe longtemps en amont de la maladie et doit donc anticiper ce qu'il est si difficile de se représenter et d'assumer, comment accueillir et respecter sa position sans avoir le sentiment que ce qu'on lui propose peut biaiser son choix, voire tromper sa confiance ? Si la personne est déjà en phase évolutive de la maladie, quelle signification accorder à son consentement dès lors que l'on est démuni d'alternative face au ravage annoncé de la maladie ?

Dans le champ de la lutte contre le sida, la création du groupe inter-associatif TRT-5 a permis de constituer une représentativité et une légitimité fondées sur l'expertise des personnes affectées par la maladie, compétentes de la sorte pour contribuer aux arbitrages des cliniciens et des équipes de recherche. Une telle initiative à abouti à des avancées évidentes dans l'élaboration des protocoles de recherche en biomédecine qui associent de manière systématique des représentants de la communauté des personnes malades reconnues dans leur capacité, leur « expertise » à éclairer les choix.

Je ne me souviens pas alors d'une implication constructive des instances d'éthique lorsque cette mutation est intervenue, suscitant d'autres relations et donc un rapport plus confiant dans un contexte qui justifiait d'avancer plus vite, selon des critères ajustés aux circonstances et sans pour autant renoncer aux valeurs et aux procédures d'une recherche de qualité. J'ai été partie-prenante de ces évolutions du côté à la fois associatif et éthique. L'urgence justifiait de l'audace, et j'ai le sentiment que chacun partageait une même conviction de l'insuffisance des critères et des pratiques établis au regard d'enjeux d'une intensité si prégnante. **J'estime qu'au regard des maladies neuro-évolutives que nous évoquons, une même audace devrait nous rassembler avec comme souci l'exigence de servir aux mieux les personnes qui attendent tout d'une recherche qui ne saurait renoncer, sur la base de contraintes administratives discutables, à investiguer les hypothèses soutenables sans pour autant déconsidérer ses responsabilités éthiques en ce qui concerne le respect de la dignité et des droits de la personne malade**. J'observe avec une certaine consternation, de quelle manière ceux qui dans les années 1980 contestaient la capacité d'évolution des pratiques médicales et scientifiques sous la pression du milieu associatif, y compris du point de vue éthique, se font aujourd'hui les apôtres d'une mutation qu'ils sont parfois même parvenus à s'approprier comme s'ils en avaient soutenu à l'époque la cause… Que l'on tienne compte de cette expérience pour ne pas perdre un temps qui nous est compté.

Hervé Chneiweiss Les comités de protection des personnes, les comités d'éthique (comme celui de l'INSERM) ont été mis en place à une époque où la complexité et la durée des essais n'avaient rien à voir avec ce que l'on peut proposer à l'heure actuelle. Lorsque la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales a été conçue, en vue de mettre en place les CPPRB[1], les essais cliniques duraient en moyenne 6 mois. Aujourd'hui, nous envisageons des essais d'une durée minimale de 18 mois. Rappelons-nous que l'AMM a été octroyée aux anti-Cox2 à la suite de deux essais publiés à 6 mois. Les essais à un an n'avaient pas été publiés, qui avaient mis en lumière un problème de risque cardio-vasculaire élevé pour les dosages importants.

Dans la perspective qui est la nôtre, nous envisageons des essais d'une durée de plusieurs années. À **un tel horizon, on doit bien entendu envisager des changements tant dans les équipes que chez les patients. Compte tenu de la temporalité nouvelle, les comités d'éthique doivent être prêts à nouer une nouvelle forme de discussion avec les équipes de recherche, les associations de patients, les représentants des entourages des malades, etc. La finalité poursuivie est celle de la construction collective de parcours de recherche, un peu à l'image de la construction de parcours de soins**.

Il y a lieu d'approfondir la dimension altruiste de la recherche biomédicale. L'éthique, dans ce contexte, doit savoir appréhender la solidarité**. Dans cette perspective il y a lieu de modifier la formulation des consentements étroitement conçus en consentements plus larges.** Le *big data* peut, de ce point de vue, aider à préciser les contours d'une redéfinition du consentement. Les données anonymisées sont susceptibles d'être utiles à la collectivité.

Fondamentalement, nous allons basculer d'un soin centré sur l'individu à un soin centré sur des cohortes. La médecine dite « personnalisée » revient en fait à découper en strates des ensembles de patients et en conséquences de regrouper ces patients par pathologies aux profils plus homogènes. Le **changement de perspective est sans doute sociétal. Même si l'autonomie de la personne est à prendre en compte et à protéger, des dimensions ex-**

tra-individuelles entrent désormais en jeu. La modification du soin nous oblige à renouveler notre perception des durées et de la constitution de cohortes pertinentes.
Nous allons accumuler des données génétiques, des données d'imagerie, des valeurs quantifiant les biomarqueurs. Le dossier clinique du patient se transforme. Les données massives et hétérogènes appellent un renouvellement de la manière dont la vie de la cité se pense. Nécessairement, nous percevons une remise en cause du caractère privé des données. Dans une conception restreinte de l'autonomie, on doit veiller à protéger tout ce qui est rattachable à la vie privée. Mais la question n'est plus celle de la donnée elle-même mais de l'utilisation de la donnée.

«Il y a lieu d'approfondir la dimension altruiste de la recherche biomédicale. L'éthique, dans ce contexte, doit savoir appréhender la solidarité.»

Disons que nous sommes invités à substituer une nouvelle forme d'autonomie à la forme classique, avec laquelle le monde de la biomédecine a dû compter pendant des décennies. Cet échange prend toute sa mesure dans le domaine de la recherche de traitements contre la maladie d'Alzheimer. Notre but est de restaurer une forme d'autonomie, au prix d'efforts de recherche menés durant des années. **Trop de question sont centrées sur l'individu alors que nous avons besoin de raisonner sur des cohortes pour progresser.** Dans une perspective kantienne pure, des données individuelles seraient à sanctuariser. Cependant, si nous voulons aller plus loin, nous devons remettre cette pensée en question.

Léo Coutellec La mutation conceptuelle des notions d'autonomie et de consentement est illustrée par les raisonnements rendus possibles avec le *big data*. Nous sommes amenés à manipuler un concept altruiste, solidaire du consentement. **Cet élargissement de vues doit s'appuyer, en démocratie, sur la confiance. C'est elle qui constituera l'armature du nouveau consentement.** Dès lors, une question devient incontournable : pourquoi devrions nous, collectivement, avoir davantage confiance dans une voie que dans une autre ?

Hervé Chneiweiss **Il appartient à la communauté scientifique de communiquer périodiquement sur ses avancées et sur les espoirs qu'elle juge légitime (au moyen de lettres d'information).** Ceux qui souhaitent être informés du parcours des expérimentations biomédicales doivent l'être effectivement. En permanence, des présentations sont produites à des congrès, parallèlement à la diffusion de publications. Il va de soi que les associations de patients qui soutiennent des projets de recherche sont non seulement systématiquement informées, mais également remerciées. Gardons à l'esprit que les projets s'inscrivent sur une longue durée.

François Eisinger Qui doit-on réunir autour d'une table pour construire un accord acceptable par la société, relativement à un programme de recherche ? Comment articuler au mieux l'implication des parties-prenantes ? Le modèle paternaliste qui a longtemps prévalu en biomédecine n'a plus cours depuis longtemps. Désormais, il faut mettre d'accord des acteurs dont les rôles sont bien distincts les uns des autres.
En outre, nous devons relever la tendance des laboratoires pharmaceutiques à s'adresser directement aux patients. La publicité tend à les cibler de plus en plus directement. Sanofi et Google ont noué un accord dans le domaine du suivi du diabète. Que doivent faire les chercheurs pour conserver leur très importante fonction de médiation ? Faut-il laisser les industriels et les patients dialoguer directement, notamment à travers les « plateformes » ?

Hervé Maisonneuve Les associations de patients tendent à s'appuyer au quotidien sur des réseaux sociaux de patients.

Philippe Amouyel Sanofi a décidé, stratégiquement, de cibler directement les patients. Un département de l'industriel travaille uniquement à cela. La tendance à s'adresser directement aux malades et aux associations est bien perceptible.

Hervé Chneiweiss Google s'intéresse évidemment beaucoup aux données générées par les patients.

Emmanuel Hirsch Sans doute les industriels du médicament occupent-ils un vide, dans la mesure où les professionnels ont beaucoup de mal à relever les défis de la double dimension relationnelle et informative du soin. Ils s'affairent à compenser un déficit en disponibilité et en conseils dès lors que les équipes médicales sont soumises à des contraintes organisationnelles ou de tout autre nature qui limitent leurs capacités d'intervention auprès de la personne malade. **Alors que les pouvoirs publics invoquent à tout bout de champ la « démocratie sanitaire » et le droit des malades, ce n'est pas le moindre paradoxe que de constater l'écart entre le discours et la capacité donnée aux professionnels d'incarner de telles valeurs dans leurs pratiques**. Pour les industriels, cela s'avère d'autant plus opportun qu'il leur faut contribuer à l'acceptabilité de traitements et à leur com-

pliance rarement évidente dans le contexte de maladies chroniques.
Cependant, et cette considération me semble encore plus importante au regard de nos échanges, la fonction des firmes pharmaceutiques se redéfinit dans le contexte de l'exploration et de l'exploitation des *big data*. Elles interviennent avec leurs compétences au plus près des personnes incluses dans les essais et détiennent les données complexes, parfois même agrégées, qu'elles sont seules en capacité de traiter en partenariat avec les GAFA. Cela suscite nombre de conséquences encore peu prises en compte d'un point de vue éthique - lorsqu'on ne les considère pas comme négligeables aux regards d'intérêts estimés supérieurs. Il conviendrait d'intégrer ces innovations de rupture ou plutôt ces mutations dans nos réflexions actuelles et prospectives, faute de quoi elles s'avèreraient déconnectées de la réalité et donc sans le moindre intérêt.

Léo Coutellec Pourquoi accorder davantage de confiance à l'industrie pharmaceutique qu'aux scientifiques œuvrant dans la recherche publique ?

Philippe Amouyel Par définition, l'industrie est à l'écoute…

Léo Coutellec Méthodologiquement, nous avons à construire une forme de tableau d'actions à entreprendre de façon cohérente pour renforcer les liens entre responsabilité de la recherche biomédicale et responsabilité sociale.

Nicolas Sergeant Incontestablement, les chercheurs relevant des EPST[2] disposent d'une visibilité non négligeable. Ils sont fréquemment mis à contribution à la demande des associations. Les malades et les entourages sont très curieux des perspectives des projets de développement clinique et des effets potentiels des molécules en développement. Cela dit, il existe très certainement un enjeu d'amélioration de la coordination de l'information entre les acteurs. **Tous les professionnels de la recherche n'ont pas le même degré d'information relativement aux publics concernés par les différents essais.**

Philippe Amouyel Auparavant, pour s'informer on allait voir son médecin. Désormais le grand public a massivement recours à internet. Des sites d'associations américaines sont très en vue. Ils indiquent à qui s'adresser pour être inclus dans un essai clinique.
Notons que les comités de pilotage de fondations accueillent en leur sein des malades d'Alzheimer aux trois stades de la pathologie. Le World Dementia Council prépare minutieusement l'intervention de patients. Ces dernières sont précieuses pour orienter au mieux nos efforts. Sans la prise de parole des personnes intéressées au premier chef, nous aurions très certainement manqué des enjeux de première importance.
Internet et les réseaux sociaux ont bouleversé le rapport à l'information. De toute évidence, le médecin n'est plus le seul détenteur de l'information légitime. La fonction d'intermédiation qu'on lui reconnaît aujourd'hui dépend étroitement de la confiance que l'on place en lui.
Si on veut communiquer efficacement avec le politique, on doit avoir à l'esprit le fait qu'il se tourne systématiquement vers la volonté exprimée par les patients. Les associations de malades sont les plus légitimes à exiger quelque chose du politique. Ne nous leurrons pas, si un traitement médicamenteux apparaissait, il s'adresserait potentiellement à 900 000 malades en France. À n'en pas douter, les autorités politiques auraient à opérer des arbitrages douloureux. Nous n'en sommes certes pas là. **Actuellement, nous devons faire participer des patients aux groupes de réflexion ainsi qu'aux CPP afin de favoriser des changements dans les mentalités.**

« Que doivent faire les chercheurs pour conserver leur très importante fonction de médiation ? Faut-il laisser les industriels et les patients dialoguer directement, notamment à travers les "plateformes" ? »

François Eisinger En cancérologie, aucun protocole n'est écrit sans être revu par un comité de patient. D'ailleurs, notre service hospitalier organise très fréquemment des réunions incluant des comités de patients.

Philippe Amouyel Dans notre champ d'intérêt, bon nombre de personnes touchées par la maladie ne peuvent pas s'exprimer clairement ou ne peuvent pas s'exprimer du tout.

François Eisinger En cancérologie, le syndrome de Lynch est particulier. Nous avons eu affaire à une présidente d'association qui était l'épouse d'un malade. Il arrive qu'un porte-parole des patients ne soit pas l'un d'entre eux mais un proche.

Raphaëlle Pardossi-Piquard Je pense que les associations de familles sont très importantes pour rassembler, mettre en relation et mettre en confiance des personnes et des proches touchés par une même maladie. Les familles entre elles doivent communiquer pour s'entre-aider et échanger sur des problèmes pratiques rencontrés au quotidien, mais aussi sur des sujets plus sensibles comme la participation à la recherche clinique. Si une personne qui participe à un essai clinique communique son intérêt, sa démarche et sa motivation à participer activement à la recherche, cette personne va mettre en confiance un bon nombre d'autres familles. On peut espérer ainsi augmenter le nombre de participation à la recherche clinique. Une meilleure communication, une meilleure information entre les médecins, les chercheurs et les familles à travers des forums ou des sites d'association de familles aideraient sans doute à augmenter la confiance des familles et inciter les patients à participer à la recherche médicale. On a besoin d'eux pour faire avancer la science ; les patients et leur famille doivent en être conscients.

1 CPPRB : comité de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

2 EPST : Établissement public à caractère scientifique et technologique.w

« Une meilleure communication, une meilleure information entre les médecins, les chercheurs et les familles à travers des forums ou des sites d'association de familles aideraient sans doute à augmenter la confiance des familles et inciter les patients à participer à la recherche médicale. »

6 — Réfléchir aux conditions concrètes et aux précautions éthiques indispensables aux essais dont il ne faut sous-estimer ni la nouveauté, ni la lourdeur, ni les risques

Jean-Pierre Cléro Notre débat appelle de nouvelles catégories pour penser l'épistémologie touchant les questions médicales et l'éthique ; ces deux champs ne sont d'ailleurs pas complètement hétérogènes et ils connaissent forcément des intersections dès lors que la santé et la maladie sont en cause. Il s'éloigne à grande vitesse ce temps où l'on croyait pouvoir définir la santé comme la marge de manœuvre dont dispose l'individu qui assume le risque de tomber malade et fait le pari de s'en relever. L'accent mis sur la prévention et sur la potentialité de la maladie, alors qu'aucun symptôme n'est encore développé emporte complètement cette conception. **De la même façon que l'objet des soins est devenu un entrelacs d'une extraordinaire complexité et de limites difficiles à assigner, l'individu qui correspond à ces soins est devenu tout aussi complexe et indéfini, si on peut encore en parler.** La maladie ne désigne plus ni un individu ni une personne aux bords bien nets. La personne, le consentement – que l'on croyait être des fondements stables - se sont mués en notions friables, incertaines, avec lesquelles il est devenu bien difficile de travailler. Souvent, elles ne sont même plus opérantes. Il faut alors créer quelque chose de nouveau.

Dans les années 1860, Stuart Mill relevait que l'on ne pouvait penser l'éthique qu'en termes juridiques ou moraux, mais qu'il n'existait pas encore de pensée strictement éthique. Aujourd'hui – et notre réflexion portant sur la maladie d'Alzheimer le montre avec éclat –, nous expérimentons précisément le fait qu'il n'est pas de pensée éthique spécifique et qu'elle reste tout entière à inventer. La notion

de *personne* et tous ses dérivés sont devenus des obstacles à la conception solidaire dont la recherche et la prise en charge des patients ont besoin. **Nous ne pourrons pas longtemps nous contenter de penser des contenus nouveaux dans des formes trop anciennes. Les vénérables concepts de l'éthique sont en train de devenir de simples métaphores en sursis tant que nous n'avons pas construit les concepts nécessaires aux nouvelles constructions politico-éthiques.** À moins que le débat actuel ne soit qu'une péripétie du mouvement de balancier qui a toujours porté l'éthique à osciller de l'autonomie à l'hétéronomie ; mais je crois que les exigences actuelles sont plus profondes.
Il est un autre problème, évidemment lié au précédent ; il a été soulevé plusieurs fois au cours de nos échanges, sans l'être comme thème à part entière. Les métaphores dont il est question ne sont autres que la façon dont nous parlons de ce que les scientifiques pensent par concepts, lesquels sont forcément toujours incertains. Cette disjonction « concept / métaphore » est inévitable et il ne s'agit pas de l'empêcher. Toutefois, il serait bon que des « passeurs » fassent constamment les réajustements qui s'imposent entre la création des concepts scientifiques, les nouvelles prises en charge administratives et politiques des maladies, l'apparition, sinon de nouvelles pathologies, du moins d'une nouvelle échelle à laquelle elles se développent et ce qu'on pourrait appeler, d'un terme très vague, l'opinion – qui est de moins en moins capable de jouer un rôle de tribunal. Cette « traduction » – en de multiples sens – ne pourrait-elle être une nouvelle fonction dévolue aux Espaces éthiques dont se sont désormais dotés presque tous les établissements hospitaliers ?

« La maladie ne désigne plus ni un individu ni une personne aux bords bien nets. La personne, le consentement – que l'on croyait être des fondements stables - se sont mués en notions friables, incertaines, avec lesquelles il est devenu bien difficile de travailler. »

Hervé Chneiweiss **Dans une logique de pondération, reconnaissons que nous devons protéger la personne contre les excès de la recherche biomédicale, tout en lui ouvrant la voie de l'obtention de bénéfices thérapeutiques substantiels**. Prenons garde à la marchandisation du patient qui deviendrait objet de recherche, bien plus que sujet de recherche ! Nous avons à articuler des tensions réelles. Certes, nous pouvons nous référer à des pensées morales, cependant celles-ci ne sont jamais convoquées que dans une pragmatique de ces tensions. Ces dernières sont perceptibles sur le terrain.

Fabrice Gzil Un consensus semble se dégager entre nous sur la nécessité et la légitimité de mener en France, comme cela se fait dans d'autres pays, des essais thérapeutiques auprès de personnes a-symptomatiques. Est-ce le message que nous voulons faire passer ? Dans ce cas, il serait important de réfléchir rapidement, et de manière approfondie, aux conditions concrètes, et aux précautions éthiques qui devraient être prises dans ces essais dont il ne faut sous-estimer ni la nouveauté, ni la lourdeur, ni les risques. Notre société y est-elle prête ? À mes yeux, la question que nous devrions nous poser est : la décision d'autoriser ce type d'essais peut-elle n'être prise que par des experts ? Ne devrait-elle pas faire l'objet d'un débat démocratique, incluant les personnes concernées et leurs familles ? Comment créer les conditions de ce débat ?

Judith Mollard-Palacios L'association France Alzheimer a été confrontée à un tel questionnement. Nous avons perçu une réticence manifeste. Trop de questions étaient en suspens. Que propose-t-on au juste ? Que faire après ? Qui sera responsable de l'après, étant donné que l'horizon d'apparition de nouvelles thérapies est, pour le moins, lointain ? Il n'est jamais simple d'engager l'avenir.

Philippe Amouyel Nous ne possédons guère de moyens alternatifs pour espérer des progrès thérapeutiques substantiels.

Claire Paquet Il existe des patients peu symptomatiques très demandeurs en vue d'affiner leur diagnostic et, surtout, en vue de participer à des expérimentations susceptibles de faire progresser la connaissance. Peut-être serait-il judicieux de regrouper ces sujets et de constituer des cohortes. Pour le moment, nous ne parvenons pas à nous adresser à ce public comme à un groupe. À l'occasion de consultations motivées par une plainte, nous avons demandé si les patients étaient intéressés par l'inclusion dans un essai clinique. Dans un cas sur deux, la réponse était positive.

David Wallon Ici, la démarche de consultation est justifiée par une plainte. Il existe donc un biais. Faisons attention, le terme de diagnostic renvoie à des symp-

tômes manifestes. Or, nous nous intéressons à des cas où des lésions sont objectivées et aux possibilités d'action de long terme sur l'évolution de ces lésions.

Nicolas Sergeant Les solutions proposées par la recherche seront forcément mondialisées. Pour d'autres pathologies, nous voyons bien la dynamique à l'œuvre sur internet, en vue de proposer des diagnostics, des kits, etc. **La frilosité française risque d'être mise en cause par les patients qui diront : « j'ai procédé à un diagnostic via la Suisse et les États-Unis, que propose-t-on dans notre pays sur le plan thérapeutique ? »** La France risque de s'effacer du paysage de la recherche !

Paul-Loup Weil-Dubuc **Plusieurs défis se présentent. Le premier d'entre eux est relatif à la coopération entre les différents acteurs. Nous percevons un danger de désarticulation entre recherche, clinique et prise en charge au sens large.** En effet, nous ne saurions faire abstraction du fait que la prise en charge concrète, dans notre société, vise l'efficience médico-économique. Certes, il n'y a pas lieu de redouter une discordance de finalités. Toutefois, le danger de la discordance de temporalités et de moyens est redoutable. Il a été fait état, au cours de cet atelier de travail, de rendez-vous manqués entre clinique et recherche. De plus, l'impératif économique amène à poser des urgences, à délaisser des hypothèses, à court-circuiter des étapes comme celle de l'analyse des causes des échecs. La nécessité de parvenir à un succès économique contraint les stratégies et promeut une sorte de « solutionnisme ». Cependant, quel sens y aurait-il à promouvoir des solutions à la maladie d'Alzheimer sans avoir idée des déterminants de son processus physiopathologique ? Est-il acceptable de se borner à une acceptabilité conditionnée par le mot d'ordre « pourvu que ça marche » ? Enfin, il se pose la question de l'articulation des risques individuels et des risques collectifs. Les enjeux de la coopération sont considérables.

Le deuxième défi majeur est d'ordre épistémologique. Comment penser les désaccords dans la science ? **Ne restons pas prisonniers d'une conception classique de l'hypothèse qui nous empêche de questionner les hypothèses d'arrière-plan. Une posture radicale consisterait à se satisfaire de l'agnosticisme porté par le courant des données massives et hétérogènes.** Il ne servirait plus à rien de travailler avec des hypothèses en science. La vérité serait censée surgir spontanément des bases de données. Or, le problème du filtrage entre hypothèses crédibles et hypothèses non crédibles est incontournable.

Comment déterminer collectivement un seuil d'acceptation des risques ? Le troisième défi est d'ordre éthique. Il déborde de beaucoup le périmètre de la communauté scientifique car il met en question notre société. Nous l'avons dit, la sensibilité au risque est désormais aiguë. Sur le plan éthique nous avons un devoir d'espérance. Nous devons faire un saut dans le vide, nous devons parier, si nous souhaitons un futur meilleur.

Naturellement, nous avons un devoir de responsabilité, dans la construction du consentement, dans la transparence de la déclinaison des programmes de recherche et dans la réponse aux questions qu'ils soulèvent. Soulever des questions sans y répondre constitue sans doute un manque de loyauté. Or, on imagine mal la transparence s'accommoder de déloyauté. Enfin, le devoir de justice peut se penser de façon diachronique (envers les générations futures) ou synchronique (à travers les modalités du financement de la recherche, d'une part, et de l'accompagnement effectif des personnes d'autre part). **Un jour viendra peut-être plus vite qu'on ne le pense, où deux groupes se formeront en fonction de la possibilité ou non, d'accéder à un traitement.**

« Sur le plan éthique nous avons un devoir d'espérance. Nous devons faire un saut dans le vide, nous devons parier, si nous souhaitons un futur meilleur. »

Conclusion
L'idée d'un devoir de recherche
— Joël Ménard

Je souhaite d'abord vous remercier de m'avoir invité à participer à cette réflexion commune. Comme vous le savez, travailler sur la maladie d'Alzheimer pendant plus de 6 ans, avec ceux et celles qui sont ici et tous ces gens si divers que j'ai rencontrés et que je n'aurais pas connus sans ce Plan, a été dans ma vie une expérience totalement inattendue et passionnante. J'espère qu'elle aura eu quelques effets positifs pour les malades et le développement des connaissances sur la maladie. Par contre, indépendamment de mes problèmes personnels, je suis persuadé depuis 2013 que mon rôle est terminé. Je n'ai pas modifié mes choix : je voudrais toujours avoir une certaine utilité sociale, mais je ne peux plus la trouver sur la maladie d'Alzheimer que je vis maintenant comme un professionnel (inexpérimenté) et plus du tout comme un bénévole.
Vous m'avez demandé de tirer quelques conclusions sur ce que j'avais appris à travers nos échanges. Je reprendrai trois considérations, comme on le fait classiquement pour utiliser au mieux sa mémoire.

De l'exposé de Fabrice Gzil, j'extrairai son vœu que l'on se penche sur les analogies qu'il y a dans les problèmes de recherche sur la maladie d'Alzheimer avec d'autres pathologies. Cela est particulièrement vrai pour la stratification des risques d'évolutivité de chaque personne. Je garde bien en tête la distinction rappelée par David Wallon entre les personnes pré-symptomatiques, qui ont des raisons génétiques de développer la maladie autour d'un certain âge et sont maintenant reconnaissables quand elles ne présentent encore aucun symptôme, et les asymptomatiques pour lesquels un important faisceau d'indice accroît le risque de développer la maladie d'Alzheimer, mais pour lesquels on découvre, volontairement ou involontairement, un signe biologique sans aucun symptôme et sans aucune certitude sur la date d'apparition et l'évolutivité d'une maladie d'Alzheimer (dans sa forme amyloïde, actuellement). Pour pouvoir bien expliquer cela à une personne – malade certain ou potentiel de demain –, il faut parfaitement connaitre, intrinsèquement, les théories des équations de pronostic, la signification d'indices extraits de la « ROC Curve » ou du « Net Reclassification

Index», distinguer la signification d'un risque à cinq ans et d'un risque pour la vie entière, et savoir discuter la balance bénéfice/risque des interventions possibles. La connaissance complète de l'histoire de la cholestérolémie et de ses traitements, ou de celles du cancer du sein ou de la prostate et de leurs méthodes diagnostiques et thérapeutiques, ou de l'insuffisance rénale chronique dans ses différentes formes, est nécessaire pour les décisions particulièrement complexes que médecins et malades ont à prendre pour les essais thérapeutiques indispensables actuellement sur la maladie d'Alzheimer. Pour les analogies, si l'on veut rester dans le domaine de la neurologie, la compréhension en profondeur des discussions autour des sténoses athéromateuses de la carotide et de leurs traitements médicaux et interventionnels est indispensable. Les connaissances y sont évolutives et bien discutées dans un article récent de Pierre Amarenco et de ses collègues sur le devenir des accidents vasculaires cérébraux transitoires. Le pronostic de l'évolution spontanée actuelle est à mettre en balance avec les performances des interventions chirurgicales ou endovasculaires possibles, dans un contexte récent d'amélioration des traitements préventifs médicaux. Le domaine cardiovasculaire est riche de chiffres sur l'incidence des accidents qu'il faut mémoriser pour comprendre les problèmes de choix actuels des traitements éventuels de la maladie d'Alzheimer. La zone d'incertitude actuelle sur les thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer est pénible à vivre, mais historiquement nécessaire.

En l'absence de cette compréhension profonde d'une question de médecine extraordinairement difficile, plusieurs considérations méritent d'être développées.

1. La communication du risque au malade doit être parfaite.
2. Les décisions de mise en route ou d'autorisation ou non autorisation des essais doivent être prises par des gens compétents, dont la compétence dans l'autorisation ou le refus doit être discutée publiquement - notamment par comparaison avec les choix faits par d'autres pays.
3. La suggestion du pré consentement à des études observationnelles ou interventionnelles éventuelles tels qu'on pourrait le proposer dans les consultations de mémoire est certainement à mettre en œuvre.

Cela ne règlera pas tous les obstacles à la participation à la recherche, mais martèlera l'idée que, lorsque les connaissances et les soins ne sont pas encore suffisamment aboutis, la recherche est une possibilité de contribution utile offerte à tous. Je suis heureux d'apprendre que la rubrique du pré consentement ait été introduite dans la BNA[1]. Il reste à analyser les résultats de cet effort fait par tous, en sachant bien que la liberté de choix des personnes qui signalent leur participation de principe est totale : on peut être d'accord pour participer à la recherche à un certain moment, et ne plus

1 BNA : Banque nationale Alzheimer.

l'être à un autre. La prudence qui s'impose est la même que celle nécessaire s'agissant des directives anticipées. J'ai défendu cette idée de devoir de recherche pour les politiques, les soignants et les personnes malades, mais en insistant pour ces dernières sur la prédominance de la liberté de choix de chacun sur un devoir qui n'existe que par rapport à un besoin de tous.

Il se crée, chez ceux et celles qui sont soignés au même endroit pour des maladies vraisemblablement assez similaires, une solidarité de groupe qui facilite les contacts. Après avoir participé ensemble à des soins de consultation ou d'hôpital de jour, on peut éprouver du plaisir à participer à une recherche commune, qui permet de parler à d'autres de son état et du leur, avec l'apparition d'une démarche partagée dans une recherche. L'environnement matériel et l'état d'esprit d'un site spécialisé peuvent être orientés vers cette idée que, sans encore l'espoir d'une guérison totale, on bénéficie en ce site d'une aide et on s'insère dans un projet commun : la recherche.
J'espère que cette réunion contribuera à favoriser dans le « milieu Alzheimer » une envie de sortir de l'inconnu en ménageant à la fois l'humanisme de la médecine individuelle et la rigueur de la médecine scientifique.

Recherche biomédicale et essais thérapeutiques dans le champ de la maladie d'Alzheimer
Synthèse / Recommandations

La recherche biomédicale portant sur la maladie d'Alzheimer doit aujourd'hui faire l'objet d'une réflexion critique. Il y va de sa pertinence et de son utilité sociales. Or cette réflexion ne saurait demeurer dans un cercle biomédical : elle doit s'ouvrir à toutes les disciplines, à toutes les approches et à toutes les personnes qu'elle concerne.
La maladie d'Alzheimer nous impose d'accueillir la complexité en cela qu'il semble de plus en plus prégnant d'articuler au moins trois champs d'investigation : la compréhension du mécanisme physiopathologique, la mise en place de protocoles d'essais thérapeutiques et la prise en soin des personnes concernées. Cette articulation, qui reste problématique, entre recherche, clinique et soin est un défi tout autant épistémologique qu'éthique et politique.

Ce workshop aura permis de mettre en exergue plusieurs exigences.

1. **En premier lieu il est apparu fondamental, dans un contexte où aucune hypothèse thérapeutique ne peut prétendre ni à une victoire ni à un échec définitifs, que l'espace de la recherche demeure pluriel et hospitalier à la diversité des hypothèses, des approches et des objets. Cette exigence de pluralisme épistémique se heurte aujourd'hui à plusieurs contraintes dont il nous faudrait continuer d'analyser les déterminants. Le poids de l'histoire figure sans doute en bonne place conduisant les financeurs à s'orienter, dans un contexte très concurrentiel, vers les hypothèses scientifiques qui offrent les gages de la solidité et de la sécurité. Légitimes et nécessaires lorsque les garanties relèvent de l'examen scientifique rigoureux, ces précautions deviennent des freins lorsque la frilosité et le confort de l'hypothèse crédible et déjà éprouvée ferment la porte aux hypothèses alternatives, parfois transgressives. Il reste que la frontière entre les sciences – rigoureuses, neutres et vérificatrices –, et les intérêts politiques et**

économiques – partisans, à court-terme, potentiellement dangereux – est théorique. Dans les faits, les procédures scientifiques d'évaluation sont déjà imprégnées par la culture qui les enveloppe et des « hypothèses d'arrière-plan » (H. Longino). Peut-être la reconnaissance assumée de cette imprégnation est-elle la condition préalable à un pluralisme créatif.

2. Deuxième exigence issue du workshop : trouver un point d'articulation et un point d'équilibre entre la visée pragmatique de la recherche clinique – développer un traitement efficace – et la visée scientifique, au sens strict, de la recherche sur la maladie d'Alzheimer – comprendre les mécanismes de la maladie. Ces deux visées peuvent se heurter sur fond de tensions économiques ou temporelles. Leur harmonisation est pourtant indispensable dans un contexte où la rupture technologique que représente le perfectionnement des outils de collecte et de stockage de données massives renforce la tentation du « solutionnisme » : trouver des traitements efficaces au plan statistique en perdant de vue la finalité de la compréhension. Poussé à l'extrême, le solutionnisme met à l'épreuve l'idée même de maladie, obscurcit la compréhension des événements et finalement des vécus des personnes ; il empêche l'analyse sereine des échecs. Aussi paradoxale que peut apparaître cette affirmation, l'errance et la rencontre répétée d'erreurs doivent être considérées comme des moments constructifs et incontournables de la recherche biomédicale.
3. Les enjeux de la recherche biomédicale doivent être mis au cœur de l'espace démocratique. S'agissant de la maladie d'Alzheimer, une question demeure fondamentale : quels risques sommes-nous prêts à prendre, collectivement et individuellement, pour faire avancer la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer ? Ces risques concernent aussi bien l'expérimentation clinique sur les personnes âgées que la précocité des diagnostics, éventuellement asymptomatiques, dont nous connaissons les importantes conséquences sociales et psychologiques. À cet égard, nous ne devons pas seulement nous interroger sur les *conséquences* des décisions mais sur l'aptitude des personnes (potentiellement) concernées à le supporter. Accepter un risque suppose de ne pas fuir ce questionnement sur nous-mêmes pour se réfugier dans la recherche de la prédiction statistique, mais de l'assumer et l'institutionnaliser comme l'objet d'un choix démocratique et serein.
4. L'analyse prospective des risques liés aux diagnostics de la maladie d'Alzheimer dans un contexte asymptomatique doit faire l'objet d'une réflexion spécifique et partagée par tous les acteurs, y compris naturellement les personnes concernées. Bien au-delà d'une simple balance coût/bénéfice, qui devient obsolète devant la complexité des enjeux impliqués par un tel contexte, cette analyse prospective devrait considérer tout autant les déterminants socio-culturels qui ha-

bitent le contexte diagnostic que les avancées de la recherche biomédicale dans toutes ses dimensions, notamment dans sa capacité à produire des bio-marqueurs d'évolutivité de la maladie. La pertinence à la fois scientifique, éthique et sociale d'essais thérapeutiques dans un contexte asymptomatique dépend de cette capacité à appréhender le concept de risque au-delà de sa nature quantitative. Il s'agit là d'une condition essentielle pour que l'analyse des risques ne se substitue pas à l'exigence d'une réflexion éthique approfondie et partagée.

5. L'intervention précoce en clinique de la recherche biomédicale dans l'évolutivité de la maladie, à un stade où celle-ci n'est pas encore installée (et où la potentialité qu'elle ne s'installe pas reste ouverte), exige une redéfinition de notre conception du consentement. Cette nécessité d'une mutation du concept de consentement est renforcée par le contexte spécifique de la maladie d'Alzheimer où l'évolutivité des capacités à consentir des sujets concernés peut potentiellement décliner au cours du temps. Elle est aussi exigée par l'utilisation de plus en plus prégnante d'outils de collecte et d'analyse de données massives et hétérogènes (*big data*) qui rendent caduque un consentement dont le périmètre serait limité *a priori*. Ainsi, l'exigence d'un élargissement de la notion de consentement vers celle de partenariat de recherche semble être une voie pertinente.
Dans une visée d'intérêt général et mobilisant des valeurs de solidarité, se dessine l'horizon de la co-construction de parcours de recherche, à l'instar des parcours de soin. Ces parcours de recherche co-construits entre les acteurs scientifiques, la clinique, les praticiens du soin et les personnes concernées devraient être l'aboutissement d'une concertation initiée très en amont d'éventuels essais thérapeutiques mobilisant des personnes a-symptomatiques. Il en va de l'adéquation pertinente entre les espérances de la recherche, de la clinique et du soin.

FONDATION PLAN ALZHEIMER

Pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer

ENSEMBLE ,
FAISONS AVANCER LA RECHERCHE

www.fondation-alzheimer.org

Un site internet dédié à la recherche sur la maladie d'Alzheimer

Une application smartphone pour vous informer

ALZHEIMER INFOS

Appli ALZHEIMER INFOS

Des informations scientifiques de référence mises à jour régulièrement

Pour tous : aidants, patients, famille, professionnels de santé et chercheurs

Gratuite

FONDATION PLAN ALZHEIMER
FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE POUR LA RECHERCHE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER & LES MALADIES APPARENTÉES

TÉLÉCHARGER

Disponible sur App Store

Disponible sur APPLI ANDROID SUR Google play

— Dans la même collection

— Alzheimer, éthique et société
Un ouvrage collectif sous la direction de Fabrice Gzil et Emmanuel Hirsch

Trois convictions justifient cet ouvrage collectif qui associe les meilleures compétences dans une approche pluridisciplinaire désormais indispensable.

I. La première est que ce sont les personnes malades qui devraient être les principaux acteurs de leur histoire et de leur vie avec la maladie, et que celles-ci devraient être et rester – tout au long de la maladie – au cœur de leur accompagnement.

II. La deuxième est que ceux qui sont en première ligne dans l'accompagnement des personnes malades – les proches, les professionnels et les bénévoles qui prennent soin d'eux au quotidien – doivent être reconnus et soutenus par la société, car ils font vivre cette exigence de solidarité sans laquelle notre société ne serait plus une société véritablement humaine.

III. La troisième est que ce que l'on appelle la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ne constituent pas seulement un défi pour la science et la médecine, mais que les conséquences multiples de ces affections appellent une approche globale et une mobilisation de tous les acteurs de la société.

L'objectif de ce livre est donc de donner à voir comment des personnes malades, leurs proches, des professionnels du secteur sanitaire et social, des acteurs du monde associatif, des chercheurs, des intervenants bénévoles s'efforcent, en France et à l'étranger, de faire vivre ces trois convictions, et de donner corps aux valeurs de non abandon, de solidarité et de dignité qui animent leur engagement au quotidien.

Éditions érès, 672 pages, 18,50 euros
Emmanuel Hirsch est Directeur de l'Espace éthique/IDF et de l'Espace national de réflexion éthique MND (EREMAND), professeur à l'université Paris-Sud (dont il dirige le département de recherche en éthique).
Fabrice Gzil est Responsable du Pôle Études et recherche, Fondation Médéric Alzheimer.

Recherche biomédicale et essais thérapeutiques dans le champ de la maladie d'Alzheimer

— Nouvelles approches, nouvelles responsabilités

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées constituent un des plus grands défis sanitaires et sociétaux auquel nous aurons à faire face dans les cinquante prochaines années. Les dernières découvertes scientifiques en ce domaine nous apprennent que lorsque la maladie est diagnostiquée dès l'apparition des premiers symptômes, elle a déjà évolué pendant plusieurs années, voire des dizaines d'années. Face aux échecs des molécules utilisées après l'apparition des symptômes, les chercheurs se sont alors demandés s'il ne serait pas possible de tester ces traitements dans les essais cliniques le plus tôt possible avant l'apparition des premiers signes, afin de stopper la progression de la maladie à un stade où la récupération est encore possible.
S'il est un devoir de recherche face aux enjeux de la maladie d'Alzheimer, quels critères s'imposent à la communauté scientifique pour respecter les règles fondamentales de l'éthique biomédicale sans renoncer pour autant à des options expérimentales qui apparaissent prometteuses ? La notion de partenariat dans la recherche ne permet-elle pas aujourd'hui, en concertation avec les différentes parties-prenantes, de concevoir de nouvelles formes de parcours humains et scientifiques, associant de manière plus responsables les personnes concernées dans un projet partagé ?
Qu'il s'agisse d'information, de consentement, d'accompagnement au long cours dans des recherches initiées bien en amont d'une évolution possible vers la maladie, il apparaît que le contexte de mise en œuvre de ces essais cliniques justifie une réflexion inédite. Ces réflexions sont légitimes, même indispensables et attendues dès lors qu'elles conditionnent l'acceptabilité et l'implémentation d'une innovation médico-scientifique aussi complexe. Il convient donc d'en débattre publiquement afin de pouvoir soumettre des propositions d'encadrement aux instances nationales concernées et d'être des plus attentifs au respect de la personne exposée au cumul de vulnérabilités.

Sous la direction de **Philippe Amouyel** et **Emmanuel Hirsch**, avec le concours des membres du Comité opérationnel de la Fondation plan Alzheimer, et de l'équipe de l'Espace national de réflexion éthique MND

ESPACE NATIONAL DE RÉFLEXION
ÉTHIQUE ET MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

DISTALZ
LABORATOIRE D'EXCELLENCE

FONDATION PLAN ALZHEIMER

Espace de réflexion éthique Ile-de-France
CHU Saint-Louis – 75475 Paris cedex 10
www.espace-ethique.org