

La pandémie de COVID-19 a conduit certains acteurs de la médecine à renoncer aux méthodes codifiées de la recherche médicale au profit d'affirmations établies dans l'urgence et sans réelle évaluation scientifique. Autant l'on peut comprendre que certains praticiens recourent à ce qui leur est ainsi proposé, autant cette confusion entre action dans l'urgence et recherche scientifique serait lourde de conséquences si elle venait à se généraliser, et cela à de multiples points de vue : image et rôle de la science, qualité et éthique de la recherche médicale et en fin de compte sort des malades soumis à des traitements mal évalués. Ce sont ces questions qui motivent la mise au point qui suit sur les questions d'éthique associées de longue date aux « essais thérapeutiques », cette procédure rationnelle d'acquisition dans les meilleurs délais d'informations fiables sur les avantages et les risques des traitements dont on envisage l'éventuelle utilisation.

L'éthique des essais thérapeutiques

Annick Alperovitch et Philippe Lazar

QU'EST-CE QU'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE ?

Depuis maintenant plusieurs décennies il est internationalement admis dans toutes les institutions médicales que, lorsqu'on est dans une grande incertitude sur l'intérêt respectif de deux attitudes thérapeutiques à adopter vis-à-vis de patients atteints d'une même maladie et que l'on veut savoir si l'une est préférable à l'autre¹, il est nécessaire de procéder à ce qu'on désigne par le terme « d'essai thérapeutique comparatif » (ETC)², une procédure désormais très codifiée. Celle-ci suppose qu'on compare les effets de deux traitements sur

deux groupes aussi semblables que possible de patients suffisamment nombreux, ceux-ci étant dûment informés de la nature de l'essai et ayant donné leur consentement pour en faire partie. La comparaison des avantages et inconvénients observés dans les deux groupes devient dès lors la base scientifique des conclusions concernant l'emploi ultérieur du traitement préférentiel mis en évidence (s'il en est un).

À la plupart des expressions ci-dessus utilisées sont associées des questions spécifiques d'ordre éthique. Il s'agit ci-dessous d'en préciser la nature et la façon dont on les gère.

¹ Ou lorsqu'on expérimente une nouvelle thérapeutique, par exemple un nouveau médicament, par comparaison à un placebo ou à un traitement de référence.

² On interprète parfois le C de ETC comme initiale de « contrôlé », adjectif qui témoigne du caractère codifié de l'essai.

LE CADRE RÉGLEMENTAIRE DE L'ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE

Les essais thérapeutiques comparatifs ont été codifiés au milieu du xx^e siècle. Dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, le *Medical Research Council* du Royaume Uni fut le promoteur du premier ETC publié, portant sur l'utilisation de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose. Présidé par A.B. Hill³, le comité scientifique de ce premier essai avait déjà identifié beaucoup des questions méthodologiques et éthiques soulevées par ce type de recherche « clinique », c'est-à-dire portant directement sur l'homme malade. Au cours des décennies suivantes, l'ETC est devenu la base universelle (*gold standard*) de l'évaluation des thérapeutiques pour toutes les institutions de recherche, de soins et pour les agences sanitaires nationales et internationales. Il le demeure aujourd'hui. Depuis lors, la méthodologie des essais n'a cessé de s'enrichir de nouveaux concepts et de développements méthodologiques. S'agissant de l'éthique, tous les pays ont progressivement mis en place des comités chargés de veiller au respect des valeurs éthiques dans la recherche clinique. En France, dès sa création en 1983, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), a rédigé un avis sur les essais thérapeutiques⁴. La loi du 20 décembre 1988 a créé les Comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (CCPPRB), devenus Comités de protection des personnes (CPP)⁵ dans la loi relative à la bioéthique du 9 août 2004. Les CPP ont, entre autres missions, celle

Nous sommes heureux que cet article ait intéressé la revue *médecine/sciences* au point qu'elle nous a demandé l'autorisation (que nous lui avons bien sûr très volontiers accordée) de le reproduire en éditorial de son numéro d'avril 2020. La revue *médecine/sciences* (m/s), propriété de l'Inserm, offre à ses lecteurs (chercheurs, hospitalo-universitaires, médecins, enseignants, étudiants) un panorama clair et concis sur les avancées de la recherche biologique, médicale et en santé, nationale et internationale : actualités scientifiques, synthèses rédigées par des spécialistes, histoire des sciences, réflexion/débats sur des questions de société et de santé publique... Les numéros depuis novembre 2001 sont disponibles sur le site de *médecine/sciences*⁶ et les archives complètes, de 1985 à 2018 (année en cours -1), sont disponibles sur *iPubli*⁷, site de l'Inserm.

médecine/sciences est publiée par EDP Sciences, dans le cadre d'un contrat de délégation de service public.

de donner un avis sur le protocole des essais thérapeutiques. Ils sont particulièrement attentifs au contenu du *consentement éclairé* qui doit être signé par chaque patient inclus dans un ETC.

Tous les essais conduits au sein de l'Union Européenne doivent désormais être enregistrés dans une base de données publique (*EU clinical trials register*). Cette base donne accès au protocole complet de chaque essai et aux avis éthiques des instances réglementaires.

Enfin, pour de nombreux essais, un comité de surveillance, indépendant des investigateurs, suit leur progression selon des modalités définies par leur protocole. Et il peut arriver que ce comité demande l'interruption de l'essai en raison d'une différence importante constatée dans l'évolution des deux groupes comparés, que ce soit en matière d'efficacité ou de graves effets indésirables.

Annick Alperovitch et Philippe Lazar sont directrice et directeur de recherche honoraires à l'Inserm.

³ Hill A.B., « Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis », *Controlled Clinical Trials*, 1990; 11: 77-79.

⁴ Avis N°2 en date du 9 octobre 1984.

⁵ Les CPP sont constitués pour partie de représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

⁶ <http://www.m.com/sciences>

⁷ <http://www.ipubli.inserm.fr>

QU'ENTEND-ON PAR GRANDE INCERTITUDE SUR LA VALEUR RELATIVE DE DEUX TRAITEMENTS ?

Organiser un essai comparatif entre deux traitements implique à l'évidence comme première condition qu'on soit dans l'ignorance de la supériorité éventuelle de l'un des deux. Et l'on est dès lors conduit à se demander qui est en situation de porter un tel jugement d'équivalence. La question se pose dans tous les cas de figure, peut-être pas toujours avec la même acuité selon qu'il s'agit de l'introduction d'un nouveau médicament, de l'utilisation pour une autre pathologie d'un médicament habituellement prescrit à d'autres fins ou encore de la comparaison entre deux traitements utilisés pour la même maladie. Disons-le clairement : il est rare qu'un praticien n'ait pas une intime conviction au sujet du choix entre ces deux traitements. Il est alors, éthiquement parlant, difficile pour ce médecin d'accepter de ne donner ce qu'il considère comme le traitement préférentiel qu'à la moitié de ses patients, et cela même si sa conviction n'est pas absolue.

Que faire dès lors ? La meilleure réponse serait sans doute de recourir de façon systématique à l'avis d'un collège de médecins confrontant leurs convictions et leurs incertitudes sur la légitimité de l'essai projeté. Mais dans la réalité, les choses ne se passent pas vraiment ainsi : le collège en question est souvent virtuel, le choix de recourir à un essai l'œuvre de leaders d'opinions. Cela dit ce choix, même ainsi personnalisé, s'appuie néanmoins sur une forme de consensus implicite, dans le milieu médical, sur la réalité des

doutes quant à la supériorité de l'un des traitements en question.

Dans ce contexte incontestablement difficile, certains médecins peuvent néanmoins estimer que le serment qu'ils ont prêté leur interdit de ne pas faire ce que leur conviction les conduirait à faire ; d'autres ont une conviction moins personnelle de leur rôle et ils peuvent sans arrière-pensées participer à des ETC.

RENDRE AUSSI PERTINENTS QUE POSSIBLE LES GROUPES DE PATIENTS SOUMIS AUX DEUX TRAITEMENTS COMPARÉS

Deux questions se posent quand on a décidé de procéder à un essai comparatif. Contrairement aux apparences, ce ne sont pas celles qui soulèvent les problèmes d'éthique les plus aigus.

Combien faut-il réunir de patients pour que l'essai apporte des conclusions valides et comment constituer les groupes recevant l'un ou l'autre traitement ? Il est inexact de dire qu'un essai ne peut être concluant s'il ne porte que sur un « petit » nombre de patients. Le nombre de patients à inclure dans un essai pour que ses conclusions soient probantes dépend étroitement du différentiel escompté entre les deux traitements : il en faut très peu si la différence attendue est massive, beaucoup plus si cette différence est relativement faible.

La seule vraie difficulté est de s'engager sur l'importance de la différence qu'on peut espérer mettre en évidence entre les deux traitements. Elle n'est pas fondamentalement d'ordre éthique, elle relève de la justification médicale de l'essai. Déterminer le nombre de patients à réunir

est alors simple affaire d'un calcul que savent faire les statisticiens. Mais se faire une idée du bénéfice attendu n'est pas sans conséquences. Ainsi si on le surestime – et si on réduit en conséquence le nombre de patients entrant dans l'essai – on ne pourra pas conclure parce que la différence effectivement observée ne pourra pas être affirmée comme prouvée. Or s'il existe une différence moindre mais réelle entre les deux traitements, cette surestimation peut priver nombre de patients ultérieurs d'un progrès thérapeutique.

Quant à la constitution de groupes comparables, la solution qui fait désormais l'objet d'un très large consensus mondial, la « randomisation », c'est-à-dire la répartition des patients entre ceux-ci pour recevoir l'un ou l'autre des traitements par tirage au sort, ne pose, elle non plus aucun réel problème d'éthique. C'est au niveau de la demande faite à des médecins d'accepter de ne pas donner leur traitement préférentiel (s'il en est un) à un patient donné qu'il se situe, comme cela a été souligné plus haut. Mais si l'on est vraiment, collectivement, en situation d'incertitude sur l'éventuel différentiel entre les deux traitements, en quoi cela pose-t-il réellement problème moral, si l'on y réfléchit bien, de donner au hasard l'un ou l'autre ?

Et on peut dès lors légitimement inverser l'affirmation : c'est de ne pas constituer les deux groupes par tirage au sort, les rendant ainsi faussement comparables, qui constitue une lourde faute d'ordre éthique.



L'ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES AU FUR ET À MESURE QUE SE DÉROULE L'ESSAI

Il résulte des remarques précédentes qu'un essai « idéal » serait un essai où tous les patients requis pour conclure seraient traités le même jour, c'est-à-dire au moment où l'incertitude qui règne légitime pleinement son lancement. Pourquoi évoquer cette situation à l'évidence irréaliste ? Parce qu'elle permet de soulever une question du point de vue de l'éthique. S'il existe une réelle différence de valeur entre les deux traitements (qu'elle soit en termes d'efficacité ou d'effets indésirables), elle va se dessiner progressivement au fur et à mesure de la progression de l'essai. Et si les expérimentateurs se tiennent au courant au jour le jour des résultats observés, il leur

devient éthiquement très difficile de continuer à prescrire le traitement apparemment le moins favorable. Au risque conclure à tort en faveur de l'autre traitement !

Aussi bien la règle générale des ETC est-elle de se garder de prendre connaissance des résultats avant qu'ait été réuni le nombre prévu de patients pour conclure. On comprend que cette règle, imposée par la volonté d'obtenir une réponse fiable, ne pose pas de problème majeur lorsqu'on a affaire à des pathologies relativement légères et à des traitements sans risques majeurs. Tel n'est bien sûr pas toujours le cas et deux moyens peuvent alors être utilisés pour pallier ces difficultés : 1) prévoir dans le protocole de l'essai des étapes d'analyse intermédiaire qui n'en dénaturent pas la qualité scientifique, ce qui implique une exigence plus grande quant au niveau de conviction qu'il apporte quant à l'existence d'un effet différentiel ; 2) accepter que le comité de surveillance de l'essai ait la capacité de l'interrompre en cas d'incidents graves.

Toutes ces difficultés d'ordre éthique sont exacerbées dans les essais portant sur des centaines ou des milliers de patients, aujourd'hui relativement fréquents. Plusieurs années s'écoulent en effet entre l'inclusion des premiers patients et la publication des résultats de l'essai.

LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ DES PATIENTS

La loi impose que les patients inclus dans un essai soient dûment informés du rationnel scientifique et des modalités de l'essai et qu'ils acceptent d'en faire partie. Il s'agit donc

plus d'une question d'ordre déontologique qu'éthique : le médecin se doit d'apporter cette information et il est en faute s'il ne le fait pas. Les conditions d'information du patient et de signature du consentement sont définies par la loi.

L'obligation d'informer n'est pas spécifique aux ETC : elle vaut pour tout acte médical. Mais elle prend une acuité particulière pour les essais car le médecin doit alors faire comprendre à son patient que, dans l'incertitude où l'on est des avantages et inconvénients respectifs des deux traitements envisageables, il va tirer au sort celui des deux qu'il va lui prescrire. Ce n'est évidemment pas un discours toujours facile à tenir. Pour le rendre acceptable, il semble difficile que le médecin n'évoque pas auprès de son patient la part d'altruisme qu'implique l'acceptation d'être inclus dans l'essai : ce n'est pas lui qui profitera directement de ses résultats car il n'a qu'une chance sur deux de recevoir le meilleur de deux traitements s'il y a une différence entre eux. Mais comme on ne sait pas lequel est le meilleur (si meilleur il y a) au moment où on l'administre, il ne semble pas insurmontable de le faire comprendre et admettre.

LES RÉSULTATS D'UN ESSAI SONT-ILS TRANSPOSABLES DANS LA VIE « RÉELLE » ?

Dans leur immense majorité, les essais ont pour objet d'apporter des éléments de connaissance scientifique sur l'efficacité ou les inconvénients des traitements comparés. On dit parfois qu'ils ont une vocation « explicative ». Aux fins de parvenir le plus vite possible à des

conclusions valides, on a tout intérêt à sélectionner de façon assez sévère la catégorie des patients « entrant dans l'essai », pour éviter notamment une trop grande variabilité de la forme de leur maladie, ou encore de les « perdre de vue » pendant l'essai et donc de ne pouvoir connaître les suites du traitement dont ils ont bénéficié. Cette façon de faire est légitime mais il ne faut pas oublier qu'elle a l'inconvénient de réduire le caractère opérationnel des conclusions dans la mesure où, dans la vie réelle, on est loin des conditions « de laboratoire » qui ont accompagné l'essai et où, par conséquent, les conclusions qu'il a permis d'acquérir ne sont pas nécessairement directement transposables⁸.

Avoir conscience de cette difficulté et se préoccuper de la façon de la gérer relève aussi de l'éthique des essais, mais à une autre échelle. En d'autres termes, démontrer l'existence d'une différence entre deux traitements sur des groupes très sélectionnés de patients ne garantit pas que cette efficacité différentielle soit pleinement transposable dans la vie courante. Mais, à l'inverse, si le résultat de l'essai ne détecte pas de différence, il n'y a guère de raison de penser qu'elle se manifesterait dans la pratique médicale hors essai. C'est là une très forte justification de la légitimité des essais tels qu'ils sont aujourd'hui massivement organisés.

LES ESSAIS, UNE ÉTAPE MAJEURE ET ALTRUISTE DANS L'AMÉLIORATION DES TRAITEMENTS

On l'aura compris, les essais comparatifs constituent une étape incontournable dans la prise en charge

thérapeutique au long cours des patients atteints d'une maladie déterminée. Y recourir témoigne de la reconnaissance par le corps médical que, quelle que soit sa compétence, il a besoin de nouvelles connaissances pour mieux accomplir sa mission soignante et qu'une partie de ces connaissances ne peut résulter que de la confrontation expérimentale des options thérapeutiques qui s'offrent à lui. Pour des praticiens, accepter de recourir à des essais thérapeutiques réalisés dans les conditions éthiques et scientifiques ici rappelées est ainsi un témoignage d'une légitime modestie de leur part au regard de la superbe de ceux qui estiment pouvoir s'en passer. Pour les patients concernés, accepter d'être inclus dans un essai, c'est, tout en bénéficiant de soins particulièrement attentifs, être conscients de participer à l'amélioration du sort des patients qui, à l'avenir, bénéficieront des résultats de l'essai en question. L'éthique des essais thérapeutiques ne se réduit donc pas à celle de leur organisation interne, elle concerne très fondamentalement leur existence même et la portée de leurs résultats. ☺

⁸ Il existe une autre catégorie d'essais, dits pragmatiques, qui évitent cet inconvénient. Mais ils n'ont pas exactement le même objectif. Daniel Schwartz and Joseph Lellouch *Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials*, J. Chron. Dis. 1967, Vol. 20, pp. 637-648. Pergamon Press Ltd. Printed in Great Britain.