



HAL
open science

Les méthodes de recherche sur l'être humain

Philippe Amiel

► **To cite this version:**

Philippe Amiel. Les méthodes de recherche sur l'être humain. E. Martinez, F. Vialla. Les Grands avis du Comité national d'éthique, LGDJ, Lextenso, pp.451-470, 2013, Les Grandes décisions, 978-2-275-04004-2. hal-00870950

HAL Id: hal-00870950

<https://hal.science/hal-00870950>

Submitted on 8 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Section 2

§1 – Les méthodes de recherche sur l'être humain (P. Amiel)

Avis n° 2 – 9 octobre 1984 – Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme.

Avis n° 32 – 10 juillet 1992 – Avis sur l'opportunité et le type d'essai à mettre en œuvre pour préciser les indications du centoxin.

Avis n° 34 – 09 février 1993 – Avis sur l'utilisation de placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs.

Avis n° 73 – 26 septembre 2002 – Les essais de phase I en cancérologie.

Le CCNE traite des techniques et méthodes de l'expérimentation sur l'être humain dans plusieurs avis qui peuvent être analysés en trois ensembles, chacun de ces ensembles répondant à un type de question spécifique.

1°) Un premier ensemble traite plus ou moins longuement de techniques biomédicales, mais c'est en raison de leur rôle dans l'intervention sur un objet éthiquement sensible : l'embryon (avis n° 8, 19, 53, 74, 112).

2°) Un deuxième ensemble traite de gestes médicaux utilisés dans des expérimentations (actuelles ou projetées) et qui présentent des risques particuliers, la question étant de savoir si ces risques sont contrebalancés de manière acceptable (moralement) par un bénéfice pour la personne-sujet, pour la société ou pour la science (avis n° 7, 11, 12, 71). L'évaluation éthique du risque attaché à un geste biomédical est un exercice banal en bioéthique. Technique nouvelle ou utilisation d'une technique connue dans des indications nouvelles, le problème, à vrai dire, n'est pas neuf.

3°) Un troisième ensemble, enfin, traite des méthodologies propres à garantir une recherche « scientifiquement correcte » et des tensions éthiques qui peuvent découler de cette exigence de bonne science : à l'avis fondamental (et fondateur) n° 2 sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme (1984) répondent sur ce plan les avis n° 32 sur la méthodologie de test du centoxin, 34 sur l'utilisation de placebos dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs (1993) et 73 sur les essais de phase I en cancérologie (2002). C'est à cet ensemble de positions du CCNE spécifiquement centrées sur les méthodologies de la recherche qu'est consacré le développement qui suit.

Avis n° 2 – 9 octobre 1984 – Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme

Avis

Saisi par le Secrétaire d'Etat auprès du Ministre des Affaires sociales, chargé de la Santé, d'une demande d'avis sur les problèmes d'éthique posés par les essais de médicaments chez l'homme, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a étendu sa réflexion à l'ensemble des actes à visée cura-

tive, préventive ou diagnostique chez l'homme (1).

Ayant considéré :

– la nécessité, pour les progrès de la thérapeutique, d'une évaluation des nouveaux traitements, et le fait que la méthodologie dite de l'essai contrôlé est, en l'état actuel des connaissances, la plus rigoureuse.

- les problèmes d'éthique que suscite cette méthodologie, notamment à deux niveaux :
 - o l'un est l'inclusion d'un patient, à l'occasion de son traitement, dans un groupe traité selon un protocole préétabli, protocole comportant, dans une phase de comparaison, la répartition des patients entre deux groupes constitués de manière à être aussi comparables que possible ;
 - o l'autre est le recours éventuel, dans les phases précédant la phase de comparaison, à des essais sur volontaires sains;
- les règles et recommandations nationales et internationales relatives à l'expérimentation sur l'homme.

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé recommande :

1) que tous les essais sur l'homme visant à évaluer un traitement soient conformes aux principes énoncés ci-après ; [...]

Principes

Le "devoir d'essai"

Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles ; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthode rigoureuse. En particulier :

1) Le traitement doit faire l'objet d'une phase de comparaison, avec un groupe témoin recevant un traitement de référence (ou non traité s'il n'existe pas de traitement reconnu actif) ; dans cette comparaison :

- les groupes traités et témoins doivent être constitués de manière à être aussi comparables que possible ; la seule méthode rigoureuse à cet égard est, dans l'état actuel des connaissances, une technique, la randomisation, qui fait appel au tirage au sort.

- dans certains cas, il faut en outre que l'identité du traitement soit ignorée du patient, voire du médecin, le traitement à évaluer et le traitement de référence se présentant sous une forme indiscernable. Dans cette éventualité, s'il n'existe pas de traitement reconnu actif, le traitement de référence est un placebo.

2) Le traitement, surtout s'il s'agit d'un médicament, doit faire l'objet, avant la phase de comparaison, d'essais préalables, sur l'homme, visant à éclairer le mécanisme d'action et le niveau de tolérance. Ces essais, le plus souvent, ne doivent pas être menés sur des malades ; ils nécessitent le recours à des volontaires sains. Les essais sur volontaires sains sont donc indispensables ; or, ils

sont actuellement tenus en France pour illicites. Cette situation appelle une intervention du législateur.

Les conditions

Les essais ci-dessus décrits ne sont acceptables que si s'ont formellement respectées un certain nombre de conditions. Cinq sont essentielles : des "pré-requis" suffisants, la valeur scientifique du projet, un bilan risques-avantages acceptable, un consentement libre et éclairé du patient, l'examen de l'essai par un comité indépendant. [...]

Réflexions et propositions.

Préambule

L'expérimentation chez l'homme se présente dans des circonstances multiples et variées [...]. Le présent document est limité aux interventions à visée curative, préventive ou diagnostique, et lorsque l'expérimentation est destinée à évaluer ces interventions par une méthodologie appropriée. C'est là un sujet précis, mais déjà suffisamment vaste, et préoccupant pour beaucoup. Cette méthodologie fait en effet appel à deux démarches qui posent des problèmes majeurs : la première est l'inclusion programmée d'un patient, à l'occasion de son traitement, dans un groupe traité selon un protocole préétabli, la seconde est l'expérimentation sur volontaire sain. De ce fait, les malades, surtout lorsqu'ils entrent à l'hôpital, se demandent s'ils ne risquent pas de devenir des sujets d'expérience ; les responsables d'essais thérapeutiques s'interrogent sur le bien fondé de leur travail vis-à-vis de la loi comme de l'éthique ; les juges, en cas de conflit, rencontrent un problème auquel ils ne sont pas préparés. Le but de ce document est de donner d'abord une information, qui fait défaut, parfois cruellement, aux uns comme aux autres, tant sur la méthodologie de ces expériences que sur les problèmes posés au plan éthique, puis d'énoncer des propositions.

[...] la thérapeutique progresse le plus souvent par une succession de gains modestes, que seule peut confirmer et préciser une évaluation rigoureuse. C'est, depuis une époque récente, pratiquement depuis les années 50, qu'a été élaborée une méthodologie véritablement scientifique, par l'introduction, essentiellement, de la méthode statistique. [...]

Dans le cas des médicaments, l'évaluation, après les indispensables études de laboratoire *in vitro* et sur animal, se déroule chez l'homme, selon un processus qu'on peut schématiquement diviser en 4 étapes :

[...] C'est la phase 3 qui, dans tous les cas, constitue l'étape cruciale de l'évaluation d'un traitement. Très rigoureuse grâce notamment à l'apport de la méthodologie statistique, progressivement améliorée au cours de 40 ans d'utilisation, elle constitue une discipline en soi, "l'essai thérapeutique contrôlé".

Dans un tel essai, un groupe recevant le nouveau traitement est comparé à un groupe témoin soumis à un traitement classique, - le meilleur en principe -, ou non traité s'il n'existe pas de traitement reconnu actif. La comparaison peut porter sur d'autres critères que l'efficacité (notamment la tolérance). Le groupe témoin est indispensable. Il n'est pas possible, par exemple, d'apprécier un traitement de l'infécondité par le nombre de grossesses obtenu dans un groupe traité, car les sujets inféconds ne sont pas totalement stériles mais seulement hypofertiles et le même nombre de grossesses aurait pu être obtenu dans le même délai sans aucun traitement. En bref, *qui dit évaluation dit comparaison*.

La comparaison des groupes ne se réduit pas au seul examen des pourcentages [...] ; les tests [statistiques], basés sur le calcul des probabilités, permettent de dire si la différence observée est attribuable aux fluctuations d'échantillonnage, ou au contraire, significative.

Une différence significative entre les groupes n'est pas nécessairement le fait des traitements. Une telle conclusion causale n'est possible que si les groupes sont, à part le traitement, strictement comparables. La constitution de groupes comparables pose un problème difficile. On ne peut considérer comme comparables les groupes de malades qui, au cours d'une époque donnée, "se trouvent" avoir reçu l'un ou l'autre des traitements à comparer ; par exemple, pour un cancer, les malades irradiés et les malades opérés, tout simplement parce que le cancérologue aura envoyé au chirurgien les meilleurs cas. On ne peut davantage considérer comme comparables, bien que ce soit moins évident, les cas de deux époques différentes ; [...]. Le seul fait d'entreprendre un essai peut modifier le recrutement de la clientèle [...]. Le défaut commun à tous ces exemples [de recrutement biaisé] est que les groupes à comparer se constituent spontanément, en fonction d'une de leurs caractéristiques ou d'un évènement, qui les rend, de ce fait, non comparables.[...] La seule manière rigoureuse d'obtenir des groupes comparables consiste, dans l'état actuel des connaissances, à répartir les malades entre les deux groupes par une tech-

nique (la "randomisation") qui fait appel au tirage au sort.

Cependant, des groupes comparables au départ peuvent perdre leur comparabilité en cours d'essai du seul fait de la connaissance du traitement reçu : d'abord au niveau des critères de jugement, la personne qui juge pouvant par partialité, même inconsciente, avantager le traitement qu'elle croit le meilleur ; mais surtout au niveau de l'évolution même de la maladie, qui peut être influencée par des phénomènes de suggestion. D'autosuggestion d'abord, des études ont montré qu'un placebo, traitement inactif imitant dans sa présentation un traitement actif, pouvait, dans de nombreux cas, en reproduire les effets bénéfiques, et parfois les inconvénients secondaires. D'hétérosuggestion ensuite, on a constaté également que la foi du médecin dans le traitement peut influencer le cours de la maladie. Pour éviter de tels biais, ont été imaginés des essais comportant l'ignorance du traitement reçu, au niveau du malade, ou même du malade et du médecin : l'essai en " *double insu*" ou " *double aveugle*" est celui où les traitements à comparer sont présentés sous une forme indiscernable, leur identité n'étant connue ni du malade ni du médecin. Ces deux traitements peuvent être le traitement à évaluer et un placebo qui l'imité. De telles précautions ne sont pas toujours possibles ni même nécessaires, mais si on n'y recourt pas, il doit en être tenu compte dans l'interprétation critique des résultats.

La nécessité d'un groupe témoin, d'un test statistique, d'une randomisation, et parfois d'une conduite "à l'aveugle" sont les principes essentiels de l'essai de phase 3, connus et admis par un nombre sans cesse croissant de médecins et de biologistes. Mais tout essai soulève, en outre, à chaque instant [...] des difficultés qu'a peu à peu révélées l'expérience de ces quelques décennies, [...] Ce sont de véritables "pièges", qui peuvent être évités, mais seulement par quelqu'un ayant acquis la compétence voulue dans cette discipline. Si on ne les évite pas, on risque d'aboutir à deux éventualités graves : ou bien les conclusions de l'essai sont inutilisables ou bien, plus grave encore, elle sont erronées.

[...] La machinerie complexe de ces essais peut paraître irréaliste ; on peut douter de son utilité. Irréaliste ? Dans le seul domaine du cancer, on a dénombré, sur le plan international, pour la période 1970-1980, près de 1 000 essais randomisés.

Inutile ? Un seul exemple sera cité : en 1957, le vaccin Salk contre la poliomyélite [...]

Manifestement indispensable, largement pratiquée, l'appréciation scientifique des effets d'un traitement peut cependant paraître choquante, surtout dans sa phase 3. La randomisation, la conduite "à l'aveugle", pour ne citer que les aspects les plus frappants, posent problème : du traitement conçu pour soigner le malade, n'est-on pas passé au malade, moyen d'évaluer un traitement ? Si les deux démarches sont menées de front, l'intérêt du malade est-il bien sauvegardé ?

[...] Sur le plan éthique, des principes essentiels ont été proclamés notamment par trois textes de portée internationale : le code de Nuremberg (1947), la déclaration d'Helsinki (1964) révisée à Tokyo (1975) de l'Association médicale mondiale et les directives internationales proposées à Manille (1981) par l'Organisation mondiale de la santé et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales. [...]

Les comités indépendants, dits comités d'appréciation éthique, ne doivent pas limiter leur rôle à l'aspect éthique ; il est en effet précisé qu'on ne peut établir une ligne de démarcation entre l'appréciation éthique et l'appréciation scientifique, une expérimentation sur l'homme sans valeur scientifique étant ipso facto contraire à l'éthique. Les Comités d'éthique doivent donc considérer aussi les aspects scientifiques.

Ces déclarations sont destinées à "éclairer la conscience des médecins du monde entier". Leur texte intégral figure en annexe [...]

Principes

[...] Toute intervention portant sur un homme, qu'elle soit nouvelle ou éprouvée, constitue, en raison de la singularité de chaque être, une sorte d'expérience, mais, ne sera considérée comme expérimentation dans ces principes, qu'une étude englobant d'autres sujets selon un protocole préétabli, et destinée à apporter un résultat d'ordre général.

[...]

A) Essais sur malades ou sur sujets à risque dans le cadre de leur traitement (essais avec bénéfice individuel potentiel)

Les sujets concernés, malades ou sujets à risque dans le cas de la prévention seront dénommés patients. Les interventions à évaluer, y compris celles d'ordre diagnostique, seront appelées, par commodité, "traitements".

L'évaluation de traitements sur des patients, à l'occasion des soins qui leur sont donnés, existe depuis qu'il y a des médecins qui soignent et qui observent. Mais une évaluation rigoureuse ne peut être la simple addition d'observations, elle

doit être conduite selon une méthodologie appropriée, de type expérimental, dont les grandes lignes ont été exposées dans le préambule.

Du fait qu'on dispose maintenant d'une méthodologie rigoureuse, l'employer, et le plus souvent possible, constitue un devoir. [...].

Lorsqu'un nouveau traitement est proposé pour un essai comparatif, c'est qu'il est supposé supérieur aux traitements classiques [...] mais la preuve n'est pas faite puisqu'il n'y a pas eu d'essai comparatif, et peut être le nouveau traitement est-il moins bon ; par ailleurs il comporte nécessairement une part d'inconnu. Ces inconvénients peuvent compenser l'avantage escompté. [...] Au total, on peut estimer, en toute conscience, la balance égale entre les deux traitements ; et que le nouveau comme l'ancien est le meilleur dans l'état actuel des connaissances. C'est la "situation d'équivalence". [...] La situation d'équivalence devrait être la règle si on entreprend l'essai suffisamment tôt à l'apparition d'un nouveau traitement ; la notion de temps étant importante, car attendre risque d'entraîner des "impressions" qui, quoique non fondées, compliquent la situation.

Cependant, dans certains cas, les deux impératifs peuvent diverger. Soit, par exemple, à tester l'efficacité d'une nouvelle molécule, un essai correct nécessiterait la comparaison avec un groupe non traité, voire traité par placebo. Mais s'il existe, pour la maladie étudiée, des traitements reconnus actifs, à la suite d'un essai méthodologiquement bien conduit, l'inclusion du patient dans un tel essai est manifestement contraire à l'impératif de l'intérêt individuel [...]

Au total, pour ne retenir que l'essentiel, cinq obligations fondamentales seront retenues : des études préalables suffisantes, un projet scientifiquement valable, un bilan risques-bénéfices acceptable, un consentement libre et éclairé du patient, l'examen de l'essai par un Comité indépendant.

[...] 3) *Un bilan risques-avantages acceptable* [...]

Un bilan doit cependant être établi, tenant compte de l'intérêt du patient, obligatoirement prioritaire, mais aussi du souci du bien collectif, qui ne peut être complètement ignoré : si le bénéfice attendu pour la collectivité est très important, et que l'inconvénient pour le patient soit mineur, l'essai pourra être envisagé à titre exceptionnel. A titre d'exemple : un essai avec groupe témoin non traité, ou traité, par placebo, alors qu'il existe un traitement actif de la maladie, ne peut, en règle générale, être envisagé. Il

peut cependant l'être, à titre exceptionnel, s'il s'agit d'un trouble mineur et temporaire et qu'on veuille tester une nouvelle classe de molécules. [...]

Annexe 1. Exemples de difficultés rencontrées dans les essais thérapeutiques

La méthodologie des essais thérapeutiques contrôlés est une discipline en soi, faisant l'objet de livres et d'enseignements détaillés. La présente annexe vise à montrer comment de multiples erreurs sont possibles, qui peuvent rendre les conclusions de l'essai, soit entièrement inutilisables, soit erronées ; erreurs qui peuvent porter sur des aspects très subtils du raisonnement, et que risque fort de commettre un non spécialiste. On citera, à titre d'exemples :

1) La formulation du problème. Des essais sont parfois conduits dans des conditions extrêmement minutieuses d'administration des traitements, ou de surveillance des malades, impossibles à reproduire en pratique courante, alors qu'il s'agit précisément d'évaluer l'effet de ces traitements en pratique courante. Dans ce cas, les conclusions sont totalement inutilisables. D'une manière générale, les conclusions d'un essai ne sont valables que pour les conditions dans lesquelles il a été mené, c'est dire combien il est nécessaire de déterminer avec minutie, et de préciser, dans le protocole, le mode d'administration des traitements, le type de malades retenus, la manière dont ils sont suivis, ce qui exige une formulation très claire du problème posé.

2) La clause d'ambivalence. Certains sujets peuvent présenter une contre-indication, décelable d'emblée, pour un des traitements. Si on les inclut dans l'essai, et qu'ils se trouvent ensuite affectés au groupe recevant ce traitement, on devra les exclure. Mais ces sujets sont peut-être différents des autres, alors leur exclusion modifiera le profil du groupe et détruira la comparabilité qu'on avait obtenue initialement. Pour éviter

cette erreur, on ne doit inclure dans un essai que les sujets ne présentant de contre indication ni pour l'un ni pour l'autre des deux traitements. La population soumise à l'essai risque alors d'être un peu différente de la population générale des malades, mais c'est la population de ceux qui peuvent recevoir, soit l'un, soit l'autre, des deux traitements, c'est bien celle pour laquelle se pose le problème de la comparaison.

3) Le nombre de sujets nécessaire. Si les effectifs des groupes sont trop faibles, les résultats ne seront connus qu'avec une fourchette importante, on distinguera mal le meilleur des deux traitements. Un nombre minimum de sujets est nécessaire ; les statisticiens peuvent le calculer ; il doit être précisé et justifié dans tout protocole.

4) Les analyses en cours d'essai. Il est tentant, lorsque c'est possible, de faire le point des résultats à divers moments, éventuellement en continu, et d'arrêter l'essai dès qu'une différence significative apparaît. Une telle démarche, qui augmente les chances de voir apparaître une différence due au hasard, est erronée si elle ne s'accompagne pas d'une modification adéquate de l'analyse statistique.

5) L'analyse par sous-groupes. Au moment de l'analyse, on peut être tenté de comparer les résultats des deux groupes, non seulement globalement mais aussi séparément pour les hommes et les femmes, les diverses tranches d'âge, les diverses formes cliniques, etc. Multiplier ces comparaisons augmente les chances d'une différence due au hasard, conduisant à des conclusions erronées si on n'a pas utilisé une méthodologie adéquate.

6) La qualité des données. Qu'elle soit nécessaire va de soi. Mais mieux vaut le dire. On imagine, en effet, trop souvent que la sophistication de l'analyse statistique ou la puissance de l'outil informatique remédieront à l'insuffisance des données. C'est la première erreur à ne pas commettre. Des données mauvaises ne sortira jamais rien de bon.

Avis n° 32 – 10 juillet 1992 - Avis sur l'opportunité et le type d'essai à mettre en œuvre pour préciser les indications du centoxin

[...] En l'état actuel des connaissances, l'efficacité du centoxin dans les cas de syndrome septique à BGN est plausible, mais non prouvée. Des critiques d'ordre méthodologique ont en effet été émises.

– Cette incertitude, jointe au prix élevé du produit, a des conséquences néfastes, pour les malades d'abord, parce que le doute entraîne des

hésitations thérapeutiques, pour la santé publique ensuite : d'une part, l'usage du médicament entraînera des dépenses non clairement justifiées, au détriment d'autres dépenses peut-être plus utiles ; d'autre part, l'obligation de comparer les produits à venir à un produit de référence d'efficacité non prouvée exigera des essais d'effectif très important et d'interprétation

difficile, compromettant leur évaluation. Un essai de confirmation (dit "répétitif") de l'étude "pivot" qui a justifié l'AMM serait nécessaire.

– Cependant, cet essai semble, à l'heure actuelle, difficilement réalisable. Au plan éthique d'abord, la présomption d'efficacité du centoxin rend délicate la constitution d'un groupe placebo. Cet argument peut à la rigueur être négligé, dans la mesure où la présomption serait considérée comme faible. Mais, de toute manière, subsiste une objection plus sérieuse : du fait de l'AMM et de la disponibilité du médicament, il ne paraît pas acceptable d'en priver la moitié des patients, cela même si les doutes subsistent sur l'efficacité font, qu'en réalité, le centoxin sera prescrit à beaucoup moins d'un malade sur deux.

– Devant cette difficulté, le Comité avait étudié différentes solutions possibles. Mais un fait nouveau est intervenu postérieurement à la saisine du Comité : La Food and Drug Administration (FDA) a décidé de ne pas accorder au centoxin l'autorisation de mise sur le marché. A sa demande, la firme Centocor a mis en route un essai portant sur un nombre considérable de malades analogues à ceux de l'essai "pivot", avec un placebo pour le groupe témoin, et un rythme d'inclusion si élevé que des conclusions pourraient être obtenues rapidement.

Dans ces conditions :

– ou les conclusions de l'essai seront positives, et le centoxin sera considéré comme efficace.

– ou elles seront négatives, et l'AMM devra logiquement être supprimée.

Dans un cas comme dans l'autre, l'essai "répétitif" envisagé en France n'aurait pas de raison d'être, ayant été remplacé par un essai de plus grande envergure, effectué dans un temps plus bref.

Recommandations générales

Avis n° 34 – 09 février 1993 – Avis sur l'utilisation de placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs

[I] Avis

Les protocoles d'études cliniques les plus rapidement aptes à prouver qu'une nouvelle molécule exerce un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés justifient des essais contre placebo.

Or la pathologie dépressive, tant par ses risques propres ou son inconfort que par la sensibilité qu'elle présente aux effets placebo, commande des précautions particulières, dans le choix des

Pour éviter que se reproduisent à l'avenir de pareilles difficultés, le Comité propose les recommandations qui suivent, dans le cas de maladies graves (mortelles à court terme) :

a) Des essais "répétitifs" de celui ou de ceux qui ont justifié une AMM ne devraient, en principe, pas, sauf hypothèses ou faits nouveaux, être entrepris après l'AMM. Celle-ci a, en effet, des conséquences sur le plan, tant de l'éthique, que des responsabilités éventuelles.

b) Les seuls essais réalisables après AMM seraient ceux de type non "répétitif" portant, par exemple, sur d'autres indications, ou sur des comparaisons de doses.

c) L'AMM devrait être justifiée par, au moins, deux essais, chacun de taille suffisante. Si l'un de ces essais se termine et suggère des conclusions avant les autres, la poursuite de ceux-ci peut poser des problèmes d'ordre éthique. Il est donc recommandé que, dans la mesure du possible, ces essais soient simultanés et conduits à un rythme tel que, au moment où sont connues les conclusions de l'essai le plus avancé, le recrutement, voire les traitements, soient terminés dans les autres. Sinon, leur poursuite devrait être soumise à la décision de Comités de surveillance indépendants.

d) On ne devrait donc pas accorder d'AMM précoce ou de pré-AMM conditionnelle c'est-à-dire d'AMM exigeant, pour devenir définitive, des essais de confirmation de l'efficacité du produit.

Ces recommandations devraient être portées à la connaissance de tous les intéressés, en particulier des firmes pharmaceutiques pour lesquelles elles représentent, notamment celle du paragraphe (c), un effort financier parfois difficile à envisager pour des produits innovants, mais qui paraît nécessaire, autant dans l'intérêt général que dans leur intérêt propre.

[...]

critères d'inclusion comme dans la conduite des essais thérapeutiques.

Essais en milieu hospitalier du développement d'une molécule

-Ne sauraient être admis dans l'étude les patients adultes n'ayant pas accepté le principe de l'essai comparatif ou n'ayant pu fournir un consentement véritablement éclairé, ni ceux dont la gravité de l'état ou les antécédents nécessitent un recours immédiat à une thérapeutique éprouvée.

- Les inclusions doivent se limiter au nombre minimum de patients hospitalisés nécessaire pour permettre une comparaison statistique [...].
- Le protocole expérimental doit prévoir l'interruption prématurée de l'essai et le remplacement du traitement testé par un produit de référence si l'évolution de la maladie ne correspond pas à celle que l'on attend chez un patient traité par un antidépresseur efficace [...].

Essais thérapeutiques au long cours en ambulatoire

[...] Le Comité consultatif national d'éthique admet ce type d'essai thérapeutique sous réserve qu'il soit assorti des strictes conditions énumérées ci-dessus. [...] Le problème particulier posé ici à propos des sujets déprimés mériterait une réflexion élargie sur le plan général où seraient examinées l'opportunité du placebo et ses règles d'utilisation.

Rapport

Introduction

Il n'est pas admissible de commercialiser dans l'indication des syndromes dépressifs, comme de toute autre pathologie, un produit qui n'aurait pas fait preuve d'une activité offrant un intérêt thérapeutique. Les études cliniques doivent donc fournir une preuve non ambiguë de l'activité antidépressive ainsi que des informations précises sur les doses efficaces. Les protocoles d'études cliniques les plus aptes à prouver qu'une nouvelle molécule a un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés sont des essais contre placebo.

L'utilisation du placebo au cours des dépressions ne soulève sans doute pas de problème rigoureusement spécifique. Cependant, certaines caractéristiques des syndromes dépressifs et de leur traitement justifient des recommandations particulières en matière de conduite des essais thérapeutiques. [...].

Dépression, syndrome ou symptôme ? Critères diagnostiques. [...]

Les essais comparatifs : traitement de référence ou placebo ?

Du point de vue scientifique, il est préférable, pour évaluer correctement l'efficacité d'un médicament présumé antidépresseur, de procéder, dès le début des essais contrôlés, à des comparaisons randomisées en double aveugle versus placebo. La comparaison avec un placebo convient également pour différencier les manifestations morbides (notamment les symptômes so-

matiques des dépressions) des effets secondaires du médicament.

Dans les comparaisons d'un produit expérimental avec un produit de référence, l'absence de différence statistiquement significative n'indique pas nécessairement une équivalence thérapeutique. Dans les essais dits d'équivalence plusieurs centaines de patients s'avèrent nécessaires. Il est en fait indispensable de n'envisager ces études que, lorsqu'au préalable, une à deux études versus placebo se sont avérées concluantes. L'expérience montre, à ce propos, que 30 à 50 patients par groupe de traitement suffisent pour que la comparaison entre un produit pharmacologiquement actif et un placebo montre des différences statistiquement significatives sur les échelles classiques de dépression.

[...] Lorsque toutes ces conditions sont réunies, l'inclusion de déprimés hospitalisés dans des essais contre placebo ne représente pas un désavantage ou une perte de chance par rapport au risque suicidaire comme en témoignent plusieurs publications récentes. En effet, sur plus de 220 études (dont 60 % chez des patients ambulatoires) passées en revue et concernant des malades inclus dans des essais thérapeutiques (2168 sous placebo et 14763 sous produit expérimental ou molécule de référence), il a été observé : 0 suicide sous placebo, 0,9 % sous produit testé, 1,2 % sous produit de référence. En ce qui concerne les tentatives de suicide : 1,8 % sous placebo, 2,9 % sous produit testé, 2,2 % sous produit de référence (Cialdella Ph. et Boissel J.P. : *Le risque suicidaire dans les essais cliniques d'antidépresseurs : placebo et molécules actives*. In : *Le placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs*, Fuag, Lyon, 1989). Dans l'interprétation de ces données, on doit tenir compte de la qualité de surveillance des patients inclus dans les essais thérapeutiques et de la dangerosité des antidépresseurs lors des intoxications volontaires.

[C] Les autres conditions d'utilisation du placebo dans les essais

[1] Placebo et périodes de pré-essai :

Une période initiale de traitement par placebo prescrit, en règle générale, en simple insu est souvent prévue avant le début d'un essai thérapeutique. Cette période est destinée à repérer les sujets rapidement placebo-sensibles (qui ne doivent pas être inclus) et à éliminer les traces d'un éventuel traitement antérieur, à obtenir une "ligne de base" pré-thérapeutique suffisamment stable. La durée considérée comme adéquate

pour cette période de pré-essai varie le plus souvent de 3 à 7 jours. Selon la nature du traitement antérieur, cette période peut s'avérer insuffisante.

Les essais comparatifs ultérieurs (phase III du développement)

Les essais prophylactiques des rechutes et des récurrences dépressives posent des problèmes relativement spécifiques. Le risque de rechute (réémergence symptomatique au cours d'un même épisode) ou de récurrence (survenue d'un nouvel épisode) au cours des dépressions récurrentes, est en effet plus important dans les groupes traités par placebo que dans ceux traités par des antidépresseurs efficaces (50 % vs 20 à 25 % sur 12 à 18 mois).

Dans l'évaluation globale du risque couru par les patients, il est nécessaire de prendre conjointe-

ment en compte les inconvénients inhérents aux antidépresseurs pris au long cours et ceux liés au risque de recrudescence symptomatique lors d'un traitement devenu inefficace. Chez les déprimés améliorés de façon suffisante et stable par un traitement initial, deux mesures paraissent garantir un risque limité : la qualité de la surveillance médicale spécialisée (moyens de joindre un patient qui ne se présente pas à un bilan prévu, vérification de l'observance du traitement, dépistage des "facteurs de risque" suicidaires) et la décision d'une modification de traitement, dès l'observation de fluctuations jugées cliniquement significatives de l'état thymique.

Pour établir une action prophylactique, des études contrôlées en double insu sur des groupes parallèles doivent être effectuées. [...]

Avis n° 73 – 26 septembre 2002 – Les essais de phase I en cancérologie

[...] Ces questions font l'objet d'un débat qui intéresse l'ensemble des médecins travaillant en cancérologie, mais aussi la société toute entière, dans la mesure ou la véritable finalité de tels essais est l'intérêt collectif.

Etat actuel de la question :

Eléments scientifiques

· Les essais de phase I sont définis comme étant les premiers essais réalisés chez l'homme à la suite des expérimentations animales ; ils constituent une étape indispensable pour l'utilisation de toute nouvelle molécule. Leur objectif principal n'est pas de rechercher un effet thérapeutique, mais d'apprécier la toxicité en déterminant la dose maximale tolérée. [...] Les données recueillies sont nécessaires pour réaliser ensuite la première étude d'efficacité de ce médicament (essais de phase II). Les essais de phase I sont réalisés selon des protocoles scientifiques très contraignants (compétence de l'équipe reconnue, locaux agréés). Ils impliquent un processus d'escalade des doses qui sont administrées à de petits groupes distincts. Ils sont en général effectués chez des volontaires sains. [...] En cancérologie, les molécules anti-cancéreuses étant en général très cytotoxiques, les essais de phase I ne peuvent pas être réalisés sur des volontaires sains. Ils sont effectués chez des patients atteints de cancer qui sont en impasse thérapeutique, et de fait parfois en fin de vie. L'Agence européenne du médicament (EMA) dans son document 2001 recommande que les essais de phase I ne soient pas réalisés chez les patients qui ont une chance

raisonnable d'avoir une survie prolongée sans symptôme ou qui restent susceptibles de bénéficier des traitements classiques. Cependant, parmi les critères d'éligibilité, il est indiqué que la probabilité de survie doit être supérieure à 8-12 semaines. Mais ces évaluations pronostiques sont toujours beaucoup plus incertaines qu'on ne l'imagine et peuvent être démenties dans un sens ou dans un autre.

· L'effet thérapeutique escompté de la molécule en essai n'est pas un élément déterminant du choix des patients pour ces essais. La plus forte dose tolérée est celle qui, avec une marge étroite entre toxicité et efficacité, a le plus de chance d'être efficace.

Les essais de phase I comportent obligatoirement l'administration de doses croissantes (escalade de doses). La méthodologie classique, qui implique que trois patients au minimum reçoivent la molécule à chaque palier, est rarement utilisée depuis quelques années. De nouveaux schémas d'escalade de doses ont été proposés, à partir de nouveaux modèles statistiques et de nouvelles méthodes pharmacocinétiques. Ces modifications ont pour but de déterminer plus rapidement la dose toxique, d'éviter un risque excessif de toxicité et de limiter le nombre de malades à qui on administre une dose très basse et donc a priori totalement dénuée de toute efficacité. [...]

· Même si le but de ces essais de phase I n'est pas de rechercher un effet thérapeutique, l'étude de la littérature dans le domaine de la cancérologie montre qu'un bénéfice thérapeutique peut survenir. Les spécialistes sont partagés sur sa fré-

quence et son importance. Quelques investigateurs considèrent qu'un bénéfice pourrait parfois être obtenu chez près de 15% des malades aux doses les plus élevées. Mais la plupart notent qu'un bénéfice peut intervenir pour seulement moins de 5% des malades et un bénéfice réel pour seulement moins de 1%. La mort peut survenir chez près de 1% d'entre eux.[...]

· Les essais consistant à évaluer principalement la tolérance d'une nouvelle association de deux ou plusieurs médicaments cytotoxiques reconnus actifs dans l'indication et commercialisés [...] sont dits de phase I/II. En revanche, les études de tolérance associant une nouvelle molécule et un médicament cytotoxique déjà commercialisé sont considérés comme des essais de phase I.

· On constate que des essais de phase I et, en particulier ces derniers essais d'association, sont parfois abusivement présentés au patient comme des essais « compassionnels » ou déclarés comme des essais de phase I/II. [...]

Problèmes soulevés :

Le rapport bénéfice/risque :

Les données de la littérature montrent qu'au cours des essais de phase I en cancérologie, qui demeurent indispensables, le rapport bénéfice/risque penche très nettement du côté du risque. Ces essais sont donc en contradiction avec la déclaration d'Helsinki à laquelle pourtant le rédacteur du protocole doit indiquer qu'il s'est conformé. Dans sa version d'octobre 2000, cette déclaration indique en effet que « dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur l'intérêt du sujet ». Dans le cadre précis des essais de phase I en cancérologie, le terme « intérêt du sujet » est abstrait et n'attire pas suffisamment l'attention sur les atteintes possibles à la qualité de la vie des patients. Cette déclaration précise enfin qu'une recherche ne serait justifiée que si la population étudiée est à même de pouvoir en tirer bénéfice. La distinction entre essais « avec » et « sans bénéfice direct » n'existe qu'en France. Elle devra être supprimée après adaptation et publication par la France, avant le 1er mai 2003, des dispositions nécessaires pour se conformer à la Directive européenne 2001.20.CE du 4 avril 2001. La suppression de la notion de « sans bénéfice individuel direct » est une simplification souhaitable mais pourrait amener à une dérive des essais de phase I en faisant courir des risques accrus aux patients. La rédaction actuelle de cette directive européenne [2001/20/CE du 4 avril 2001] est

ambiguë et pourrait interdire tout essai de phase I en cancérologie, car elle précise au paragraphe 2a de l'article 3 qu' « un essai clinique ne peut être entrepris que si, notamment, des risques et inconvénients imprévisibles ont été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs ».

Le choix des malades en vue des essais :

Les essais de phase I sont généralement proposés à des malades qui sont au-delà de toute ressource thérapeutique, souvent en fin de vie. [...]

Il paraît inconcevable pour certains qu'un médecin puisse inclure un patient en phase terminale s'il n'espère pas que celui-ci en tire un certain effet bénéfique. Placés devant ce dilemme, certains cancérologues refusent de faire des essais de phase I. D'autres sont amenés à qualifier leur recherche comme un essai de phase I/II.

Conclusions

Le CCNE ne remet pas en cause la notion même d'essai de phase I en général, indispensable pour apprécier la tolérance de toute nouvelle molécule dont on espère qu'elle pourra devenir un médicament. Cependant son application en cancérologie, chez des malades en impasse thérapeutique et particulièrement vulnérables, pose des problèmes majeurs d'information et de consentement. [...]

Le principe des essais de phase I, consistant à détacher la tolérance de l'efficacité pour l'évaluation d'une nouvelle molécule, ne peut laisser personne indifférent et surtout pas l'investigateur. Afin d'augmenter les chances d'obtenir un quelconque bénéfice thérapeutique pour le malade, certaines modifications de procédures et de réglementations [...] devraient être envisagées. [...]

Le progrès médical s'est souvent fondé sur des rapports bénéfices/risques initialement asymétriques au détriment des bénéfiques. La gestion de cette contradiction ne peut se faire que si la nécessité absolue et permanente de disposer de nouvelles molécules, concept partagé par les malades, leur famille et la société, s'accompagne de la conscience de cette asymétrie. Chaque malade doit pouvoir comprendre que toute thérapeutique innovante s'est toujours fondée sur de tels essais chez d'autres malades et n'est jamais issue de la seule expérimentation animale. En cette circonstance, le droit de la personne ne peut pas être mis en opposition avec le devoir de solidarité. La société dans son ensemble doit être consciente que l'exigence de la recherche peut

conduire à privilégier parfois les intérêts de la communauté. Cependant cette conscience même n'abolit jamais l'impératif majeur de respecter totalement cette personne qui, par sa maladie même, peut en effet venir en aide à l'humanité.

Recommandations :

1. Sur le plan scientifique, les pouvoirs publics

devraient encourager et considérer comme prioritaire le développement des recherches permettant de modifier les modalités méthodologiques des essais de phase I en cancérologie en cherchant, en dépit des difficultés soulignées plus haut, à diminuer le risque de toxicité et à rechercher conjointement toxicité et efficacité. [...]

ANALYSE ET COMMENTAIRE

1. Le CCNE a défendu dès son avis n° 2 sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme(1984) le principe que l'évaluation des nouveaux traitements est un « devoir » et qu'elle doit être faite « selon une méthodologie rigoureuse ». Cette position, soutenue ou confortée par les déclarations éthiques à portée universelle (Helsinki¹, Manille²) et les réglementations nationale³ et européenne⁴, n'a guère varié. Les questions méthodologiques en jeu et les principes soutenus par le CCNE sur ces points doivent être présentés(I) avant d'exposer la réalisation, dans les avis postérieurs, des principes dégagés en 1984 par le CCNE(II).

I. Principe et justification d'une « méthodologie rigoureuse » dans l'expérimentation de nouveaux traitements

2. En 1984, malgré une littérature scientifique abondante et un corpus juridique et déontologique parfaitement convergents, il ne va pas de soi pour le monde médical, en France, qu'une expérimentation sur un malade soit moralement justifiable si elle ne vise pas à lui procurer un bénéfice thérapeutique. L'utilisation du placebo dans les essais comparatifs est critiquée parce qu'elle revient à ne pas donner

¹La déclaration d'Helsinki sur les « Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains » est un texte déontologique émanant de l'Association médicale mondiale. Le CCNE réfère en 1984 à la version votée à Tokyo en 1975 (le texte initial est de 1964) ; la déclaration est annexée à l'avis n° 2. Voir « Déclarations d'Helsinki », in P. Amiel, *Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011, appendice en ligne : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/032-HelsinkiVersions1964-2008.pdf>

² « Déclaration de Manille relative à la recherche impliquant la participation de sujets humains », adoptée par la *XVth CIOMS Round Table Conference*, OMS et CIOMS, 1981. Trad. en français : http://www.tbethics.org/Textes/Declaration_de_Manille-VF.pdf. Texte original en anglais : Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, p. 409-423, Z. Bankowski, N. Howard-Jones, Human Experimentation and Medical Ethics, Proceedings of the XVth CIOMS Round Table Conference (Manila, 13-16 September 1981), Geneva, CIOMS, 1982. Le CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Science*) est une organisation non gouvernementale du système ONU, créée conjointement par l'OMS et l'UNESCO.

³ Dans la réglementation ultérieure de 1988 (loi « Huriet-Sérusclat » du 20 décembre) dont le projet s'est formé dès le début des années 1980 (voir P. Amiel, *Des cobayes et des hommes*, op. cit., p. 189 et s.).

⁴Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques ; cf. troisième partie : « Essais cliniques »

de traitementaux malades qui le reçoivent, à les abandonner médicalement, entendait-on. Les contraintes qu'une statistique fiable fait peser sur l'organisation des essais (réduction des biais de sélection des sujets par le tirage au sort ; des biais psychologiques par le double aveugle, etc.) sont encore mal comprises et d'autant plus mal qu'une tradition médicale française se méfie de cette statistique appliquée à la médecine, que Claude Bernard fustigeait⁵. Le CCNE tient ainsi, avec l'avis n° 2, une position forte qui est loin d'être consensuelle à l'époque. En témoigne l'assertion – toute rhétorique – dont procède le préambule de la partie « Réflexions et propositions » de cet avis : « La machinerie complexe de ces essais peut paraître irréaliste ; on peut douter de leur utilité ». À l'exposé de la « machinerie » en cause (A) répond celui de la liaison que fait le CCNE entre méthodologie et éthicité des essais (B).

A. La conduite et l'évaluation des essais d'efficacité : « une discipline en soi »

3. La partie « Réflexions et propositions » de l'avis n° 2 a une vocation clairement pédagogique : « Le but de ce document est de donner d'abord une information qui fait défaut, parfois cruellement »... De fait, cette partie de l'avis récapitule les caractéristiques d'une bonne méthodologie d'essai de traitement, « bonne » *scientifiquement*, c'est-à-dire permettant de conclure, de répondre à la question posée. Le modèle est celui de « l'essai thérapeutique contrôlé » (nous parlerions aujourd'hui de « l'essai randomisé contrôlé » traduisant de l'anglais les termes « *randomized controlled trial* »). Son évaluation, estime le CCNE, « constitue une discipline en soi », qui justifie la présence obligatoire de spécialistes (les « méthodologistes ») parmi les membres des comités (d'éthique, puis, après 1988, de protection des personnes) chargé d'examiner les projets de recherche sur l'être humain.

4. La randomisation (le terme est un calque de l'anglais *randomization*, formé sur *random* « hasard ») est le tirage au sort de l'affectation des participants dans l'un ou l'autre des groupes (ou « bras ») de l'étude comparative (par exemple, le bras avec traitement A et le bras avec traitement B). L'essai contrôlé (à la différence de l'essai « ouvert ») compare le traitement à l'étude à (« contre » ou « *versus* ») un « groupe contrôle » (ou « groupe témoin ») qui peut recevoir le traitement standard ou pas de traitement du tout. Dans ce dernier cas, pour que les groupes de l'essai puissent être réputés comparables « toutes conditions égales par ailleurs », un placebo – c'est à dire un traitement dont la forme est exactement identique au traitement à l'étude, mais qui est dépourvu de principe actif – est donné aux sujets du groupe contrôle. Encore faut-il maîtriser les biais psychologiques susceptibles de fausser les résultats. Ceux liés à l'autosuggestion sont documentés depuis long-

⁵ « Le médecin n'a que faire de ce qu'on appelle la *loi des grands nombres*, loi qui, suivant l'expression d'un grand mathématicien, est toujours vraie en général et fautive en particulier », écrit Claude Bernard dans *l'Introduction à la médecine expérimentale* (Paris, Baillière, 1865, p. 242) ; voir le § IX « De l'emploi du calcul dans l'étude des phénomènes des êtres vivants ; des moyennes et de la statistique », p. 226 et s.

temps⁶ ; ceux liés à l'hétérosuggestion (le traitement dans lequel le médecin met le plus d'espoir marche mieux...) sont également à prendre en compte⁷. À l'ensemble, les méthodologistes répondent par la règle du « double aveugle » (ou « double insu ») : ni l'expérimentateur ni le sujet ne doivent savoir quel traitement (A, B ou placebo) est donné ou reçu.

5. Ces notions de méthodologie, si elles doivent encore être exposées et justifiées en France en 1984, ne sont guère nouvelles : elles figurent déjà dans la directive 75/318/CEE⁸ et dans un arrêté de transposition pris la même année fixant le protocole des essais de médicaments à conduire en vue de l'obtention d'une AMM⁹ ; elles ont été validées à la fin des années quarante dans le cadre de grands essais (dont l'étude – historique – d'évaluation de l'efficacité de la streptomycine dans la tuberculose¹⁰). Le « devoir d'essai » qu'évoque le CCNE est une idée audacieuse dans un contexte idéologique où le souvenir des bourreaux nazis expérimentateurs, encore vif, diabolise l'expérimentation sur l'être humain¹¹. C'est pourtant en France une exigence réglementaire vieille de près de dix ans quand paraît l'avis n° 2. La pédagogie de l'essai clinique moderne à laquelle se livre le CCNE sert, en réalité, une argumentation essentielle pour l'autorisation et l'encadrement (technique et scientifique, et bientôt juridique) des essais : l'affirmation du principe qu'un essai sur l'être humain ne saurait être éthique s'il est mal pensé scientifiquement ou mal conduit. Si, là encore, les notions préexistent à la position du

⁶ Le CCNE aurait pu citer le travail célèbre de Henry K. Beecher – par ailleurs grand lanceur d'alerte sur les conditions dans lesquelles on expérimentait aux Etats-Unis dans les années soixante – qui montrait que plus de 35 % des « *veterans* » répondaient positivement à la prise d'un placebo donné en guise d'anti-douleur (Beecher HK The powerful placebo, *J Am Med Assoc.* 1955 Dec 24;159(17):1602–6). Les prescriptions impressionnantes – et efficaces – formulées en latin, à base de *mica panis* (mie de pain) ou d'*aqua fontis* (eau de source) font partie du folklore médical qui en attribue l'usage à Tronchin comme à Corvisart, ou à Broussais.

⁷ Voir, par exemple, la démonstration de Noseworthy JH et al., « The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial », *Neurology* 1994;44(1):16-20, cité par Cucherat M., *Éléments d'interprétation des essais cliniques*, Paris, Flammarion Médecine, 2004.

⁸ Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, précitée.

⁹ Arrêté du 16 décembre 1975 : protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments, *JORF* 11 janvier 1976, p. 369-370. Cet arrêté abroge un texte précédent de 1972 (Arrêté du 16 mai 1972, protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments, prévu à l'art. R5122 du code de la santé publique, *JORF* du 11 juin 1972 page 5902) pris lui-même en application du décret n° 72-1062 du 21 novembre 1972 précisant les conditions d'application de l'article L601 du code de la santé publique relatif aux médicaments spécialisés et modifiant, en conséquence, les articles R5117 et R5144 dudit code (*JORF* du 30 novembre 1972, p. 12405-12408) et instituant le régime de l'autorisation de mise sur le marché. Ces deux arrêtés sont évoqués par l'avis n° 2 (qui les désigne faussement comme des décrets). Le chapitre Ier « Conduite des essais » de l'arrêté de 1975, reprenant les termes de la directive, dispose explicitement que les essais cliniques à l'appui de la demande d'AMM doivent être randomisés et contrôlés.

¹⁰ Medical Research Council Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. « Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis », *BMJ* 1948;ii:769–83.

¹¹ Le livre du journaliste Christian Bernadac, *Les médecins maudits : les expériences médicales humaines dans les camps de concentration* (Paris, France-Empire, 1967), un best-seller – plusieurs centaines de milliers d'ouvrages vendus, selon l'éditeur –, a tiré de l'ombre le procès des médecins de Nuremberg.

CCNE, le fondement moral des dispositions juridiques et déontologiques encadrant la méthodologie des essais s'en trouve clarifié, imposant, dans la continuité des déclarations d'Helsinki¹² et de Manille¹³, la scientificité comme une condition *sine qua non* de l'éthicité des essais.

B. La bonne science est une condition *sine qua non* de l'éthicité et de la licéité des essais

6. Deux arguments moraux – déjà consacrés, en réalité, par le droit de l'époque en la matière – commandent, pour le CCNE, que la méthodologie des essais sur l'être humain soit « scientifiquement correcte » : l'exigence de fiabilité des résultats, d'une part (1) ; l'exigence que la prise de risque imposée aux sujets de recherche ait pour contrepartie un bénéfice pour lui ou pour la collectivité, d'autre part (2).

1) La fiabilité des résultats est une exigence éthique et juridique

7. La fiabilité des résultats est un corollaire du « devoir d'essai » posé par le CCNE dans l'avis n° 2 :

« Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles ; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthode rigoureuse.¹⁴ »

Selon une méthodologie rigoureuse, en effet, pour ne pas risquer d'aboutir à « deux éventualités graves : ou bien les conclusions de l'essai sont inutilisables, ou bien, plus grave encore, elles sont erronées »¹⁵. Cet impératif était déjà formulé dans la synthèse, livrée en 1979, des travaux de la Commission nationale américaine nommée en 1974 en application du *Research Act*¹⁶. Le « Rapport Belmont », à côté des principes d'autonomie et de justice, dégagait, pour l'éthique de la recherche, un principe de bienfaisance (*beneficence*) auquel – comme le consentement est relié au principe de respect de l'autonomie des sujets – est reliée l'exigence que la recherche soit profitable en quelque manière à l'individu, à la société, à la science. Une recherche dont la méthodologie est défectueuse ne permet pas de produire quel que bénéfice que ce soit pour le sujet ou la collectivité ; et elle peut aussi « léser des patients futurs »¹⁷, produire des accidents – gravissimes, quelquefois, comme ce fut cas avec la thalidomide, en 1962, médicament prescrit comme séda-

¹²Déclaration d'Helsinki, précitée.

¹³ Déclaration de Manille, précitée.

¹⁴ Avis n° 2, précité, chapitre « Principes », sous-chapitre « Le “devoir d'essai” ».

¹⁵*Ibid.*, préambule du chapitre « Réflexions et propositions ».

¹⁶ The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, April 18, 1979 (DHEW OS 78-0012); en ligne : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/Belmont>.

¹⁷ Avis n° 2, précité, chapitre « Principes », sous-chapitre « Les conditions », 2° « La valeurs scientifique du projet ».

tif et qui, mal testé, entraîna une épidémie mondiale de phocomélies (malformation des membres du fœtus pendant la grossesse)¹⁸.

8. La bonne science est ainsi au principe des conditions d'éthicité des essais : « Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique », disait volontiers Jean Bernard, ce qui ne signifie nullement, précisait-il, qu'il suffirait qu'un projet de recherche soit scientifiquement bien formé pour qu'il soit éthique¹⁹. « *Ipsa facto* », dit le CCNE en s'appuyant sur la déclaration de Manille²⁰ annexée à l'avis n° 2, « une expérimentation sur l'homme sans valeur scientifique [est] contraire à l'éthique ». Dans une ligne de l'avis n° 8 relatif aux recherches et utilisation des embryons (15 décembre 1986), passée assez inaperçue, le CCNE en appelait à « la recherche d'une éthique respectueuse de la dignité humaine [...] et de la *dignité de la science* ». Que l'essai scientifiquement défectueux attente à la dignité de la science est assumé par la collectivité scientifique ; le système d'évaluation critique des propositions d'articles – par des comités de lecture et des experts (les « *reviewers* ») – préalable à toute publication scientifique est, en principe, un rempart. Qu'un essai défectueux soit également contraire au Droit a été réaffirmé postérieurement par la directive en vigueur 2001/20/CE qui dispose, dans son considérant n° 15 que :

« La vérification de la conformité avec les bonnes pratiques cliniques et le contrôle des données, informations et documents en vue de confirmer qu'ils ont été correctement produits, enregistrés et communiqués, sont indispensables pour justifier la participation d'êtres humains aux essais cliniques²¹. »

La fiabilité des résultats est une exigence si fondamentale qu'elle rend acceptables, dans différentes situations, des tests contre placebo plutôt que contre un médicament de référence déjà utilisé (avis n° 34).

2) Le résultat scientifique est une contrepartie essentielle à la prise de risque imposée aux sujets

9. Le « code de Nuremberg » relevait déjà parmi les critères de licéité de l'expérimentation humaine, que « L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et non pas [des résultats] aléatoires ou superflus par nature²² ». L'expérience mal conduite ou scientifiquement mal pensée fait courir

¹⁸ L'accident fut à l'origine d'un durcissement significatif de la réglementation américaine de la mise sur le marché des médicaments et des directives européennes de 1965. L'épidémie épargna la France parce que, pour des raisons commerciales, le produit n'était pas distribué dans notre pays. Voir D. J. Rothman, *Strangers at the bedside. A history of how law and bioethics transformed medical decision making*, s.l., Basic Books, 1991, p. 63 et s.

¹⁹ J. Bernard, *La Bioéthique*, Paris, Flammarion, 1994.

²⁰ Déclaration de Manille (1981), précitée.

²¹ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 (JO 1er mai 2001), concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ; considérant n° 15.

²² « Code de Nuremberg » (1947), §2 ; nouvelle traduction en français : P. Amiel, F. Violla, « La vérité perdue du "code de Nuremberg" : réception et déformations du "code de Nuremberg" en France », *Rev. dr. sanit. et soc.* 2009;4:673-687

au sujet des risques sans contrepartie pour lui, pour la société ou pour la science. La contrepartie pour le sujet, son bénéfice individuel direct à la participation aux essais est une justification qui cadre bien avec l'*ethos* médical ; Claude Bernard y voyait la justification et la condition centrale de conformité de l'expérimentation sur l'homme au « principe de la moralité médicale »²³. La contrepartie pour la société ou pour la science est une justification dont le CCNE affirme l'éthicité, mais qui reste longtemps contestée en pratique par les médecins : en 2000, l'avis n° 73 relève que des oncologues répugnent à conduire des essais de phase I parce qu'ils ne visent (ni n'apportent) de bénéfice médical pour les malades sujets. La contrepartie collective est contrebalancée par l'exigence que l'intérêt de la science ou de la société ne prime jamais sur celui des personnes (l'intérêt du patient est « obligatoirement prioritaire » dit l'avis n° 2)²⁴, mais le bénéfice collectif reste une justification acceptable en soi pour le CCNE (et pour les textes éthiques et déontologiques du corpus international de l'époque) : le « souci du bien collectif [...] ne peut être complètement ignoré », et il est même admissible, « si le bénéfice attendu pour la collectivité est très important, et que l'inconvénient pour le patient soit mineur », que l'essai soit envisagé (« à titre exceptionnel », précise toutefois l'avis n° 2).

Ces principes dégagés par le CCNE sont appliqués aux différentes matières d'avis ultérieurs.

II. La réalisation des principes dans les avis ultérieurs

10. La question de l'utilisation du placebo (A) est approfondie dans les avis n° 32 et 34 ; les avis n° 32 et 73 réaffirment, le rôle essentiel de la méthodologie dans la conduite des essais, l'avis n° 73 relevant la tension entre principes éthiques, qui peut en découler (B).

A. Les essais contre placebo sont acceptables et souhaitables

11. L'avis n° 32 « centoxin » est consacré à l'opportunité et au type d'essai à mettre en œuvre pour préciser les indications du centoxin, un anticorps monoclonal qui vise à réduire la mortalité dans les défaillances vasculaires consécutives à des infections (« choc septique »). Le CCNE avait été saisi par une équipe de l'hôpital Henri-Mondor qui souhaitait réaliser une essai confirmatoire, répétition de l'essai « pivot » (l'essai d'efficacité de phase III) dont la méthode d'analyse statistique – et donc le résultat – faisait débat. Dans la période où le CCNE travaillait sur le sujet, l'administration américaine, malgré l'avis de ses propres experts et alors que neuf pays européens avaient déjà accordé l'AMM, refusa finalement l'AMM au centoxin au motif que les essais étaient insuffisamment probants. L'avis

²³ Cl. Bernard, *op. cit.*, p. 176.

²⁴ Cette exigence est réaffirmée par la déclaration d'Helsinki (révision 2000, art. 6 : « Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, le bien-être de chaque personne impliquée dans la recherche doit prévaloir sur tous les autres intérêts ») et par la directive européenne 2001/20/CE, précitée (art. 4, i : « Les intérêts du patient priment toujours ceux de la science et de la société »).

« centoxin » est l'occasion pour le CCNE, d'éprouver le principe « d'équivalence » qu'elle a posé en 1984 : pour qu'un essai soit acceptable il faut être dans l'incertitude de la réponse et que, de ce fait, il soit *a priori* équivalent – puisqu'on ne sait si l'un est supérieur à l'autre – de donner le traitement A ou le traitement B. Dans le cas du placebo, le principe est qu' « un essai avec groupe témoin non traité, ou traité, par placebo, alors qu'il existe un traitement actif de la maladie, ne peut, en règle générale, être envisagé » (avis n° 2). Après avoir livré une analyse détaillée des essais du centoxin, le CCNE estimait que « le bilandonneplutôt l'impression que les traitements sont efficaces ». On n'était donc plus en situation d'équivalence ; la règle conduisait le CCNE à ne pas accepter qu'un essai contre placebo, « répétitif » de l'essai pivot du centoxin, puisse être conduit.

12. Mais le CCNE avait aussi indiqué, très pragmatiquement, d'un tel essai contre placebo, inenvisageable lorsqu'il existe un traitement de référence, qu'« il peut cependant [...] être [envisagé], à titre exceptionnel, s'il s'agit d'un trouble mineur et temporaire et qu'on veuille tester une nouvelle classe de molécules » (avis n° 2). C'est ce que développe l'avis n° 34, explicitement consacré à l'utilisation de placebos dans les essais sur l'être humain.

13. Dans cet avis, ce sont les tests d'antidépresseurs qui sont visés, le CCNE relevant toutefois que « l'utilisation du placebo au cours des dépressions ne soulève sans doute pas de problème rigoureusement spécifique ». La singularité de ces tests réside surtout dans le fait que, plus que tous autres, ils sont sensibles aux biais de suggestion (« effet placebo ») susceptibles de masquer l'efficacité propre, si elle existe, du médicament. En même temps, les données de la littérature scientifique indiquent, dit l'avis, que les antidépresseurs dont l'efficacité a été prouvée sont rapidement supérieurs au placebo, sinon sur le risque suicidaire, du moins sur le risque de rechute ou de récurrence dépressive : sur quelques semaines, le placebo fait courir un risque de souffrance au sujet déprimé alors qu'il existe peut-être un médicament éprouvé qui lui conviendrait. Dans le droit fil des principes dégagés en 1984, le CCNE réaffirme qu'il n'est « pas admissible de commercialiser dans l'indication des syndromes dépressifs, comme de toute autre pathologie, un produit qui n'aurait pas fait preuve d'une activité offrant un intérêt thérapeutique » (avis n° 34) et que « les protocoles d'études cliniques les plus rapidement aptes à prouver qu'une nouvelle molécule exerce un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés justifient des essais contre placebo ». Il recommande donc que ces essais aient lieu en s'entourant des précautions utiles : limitation du recrutement de sujets à ce qui est strictement du nombre (30 à 50), rapidité de la réalisation, arrêt immédiat de l'essai au cas où l'état des sujets se dégraderait anormalement, surveillance particulièrement attentive des sujets privilégiant les essais sur malades hospitalisés...

14. Le CCNE hiérarchise ainsi les principes – la fiabilité scientifique étant au sommet – et confie aux mesures pratiques le soin d'atténuer les risques – maîtrisés, et non mortels comme sont ceux du choc septique – de l'expérimentation pour les personnes sujets. Elle consacre, à travers cette justification des essais contre placebo, la bonne science comme valeur cardinale de l'éthique de la recherche. Quitte à prendre acte des tensions entre principes, qui peut en découler.

B. La bonne science mise en tension avec d'autres valeurs

15. La puissance de la valeur « bonne science » n'est pas sans limite ; et elle met éventuellement en conflit des principes perçus comme également importants. L'avis n°73 sur les essais de phase I en cancérologie illustre cette tension. Rédigé en 2002, il traite des essais de tolérance de nouvelles molécules administrées pour la première fois chez l'homme. En raison du caractère toxique de ces molécules, il est exclu qu'elles soient testées chez des volontaires sains qu'elles risqueraient de rendre gravement malades. Elles sont donc testées sur des malades en impasse thérapeutique, c'est-à-dire auxquels la médecine n'a plus rien à proposer. L'avis traite au long des ambiguïtés de la situation où de tels essais peuvent être compris – et plus ou moins présentés – comme des tentatives de la dernière chance alors que l'efficacité ne fait tout simplement pas partie des objectifs : ce qui est recherché, ce sont des informations de nature biologique (pharmacodynamie et pharmacocinétique) et la dose maximum tolérée (DMT). La DMT est classiquement évaluée par la méthode de « l'escalade de dose » : un premier palier sur trois patients, un deuxième sur trois autres patients et, enfin, si tout s'est bien passé, un troisième palier. La présentation au malade des essais à escalade de dose est très critiquée par le CCNE, bien informé des réalités de terrain. L'avis fait des recommandations précises sur l'information préalable et le recueil du consentement, mais il se garde bien d'incriminer le principe de ces essais : « Le CCNE ne remet pas en cause la notion même d'essai de phase I en général, indispensable pour apprécier la tolérance de toute nouvelle molécule dont on espère qu'elle pourra devenir un médicament ». C'est l'absence de bénéfice individuel qui pose problème au CCNE, s'agissant d'essais impliquant des personnes malades en situation d'espérer un tel bénéfice. L'avis pointe la configuration fondamentalement « asymétrique » de la balance bénéfique/risque dans ces essais. Il relève la difficulté à préserver l'intérêt du malade *sans nuire à la rigueur et à l'intérêt scientifique des essais de phase I* » et appelle à la mise au point de méthodes nouvelles ciblant « conjointement toxicité et efficacité ».

16. La recherche contemporaine en cancérologie se développe autour des « essais précoces ciblés », c'est-à-dire testant, en première administration chez l'homme, la capacité de molécules identifiées grâce aux progrès de la biologie et des moyens de la bioinformatique, à atteindre une cible moléculaire tumorale. Les critères de jugement de ces nouveaux essais incluent la stabilisation ou la réduction de la tumeur et offrent un répit de quelques semaines, quelques mois, parfois quelques années, à des malades en fin de parcours thérapeutique dans 40 à 50 % des cas²⁵. C'est un progrès rassurant. Il n'épuise pas, pour autant, la question de la « contradiction » (selon l'expression de l'avis n° 73) entre progrès médical et bénéfice individuel dans de nombreuses situations de recherche, en cancérologie comme dans d'autres spécialités médicales.

²⁵Gateau V., Amiel P., « Essais précoces en cancérologie, éthique et justice », *La Lettre du cancérologue*, 2012 ; 10. Paci A. (dir.), *Médecine personnalisée et cancer : organiser et financer l'innovation thérapeutique*, Presses de l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, 2013 ; en ligne : <http://lgrPress.fr>

17. Après avoir rappelé que « le droit de la personne ne peut pas être mis en opposition avec le devoir de solidarité », l'avis n° 73 prévient toutefois que « la société dans son ensemble doit être consciente que l'exigence de la recherche peut conduire à privilégier parfois les intérêts de la communauté ». Il est sous-entendu – comme c'est le cas depuis l'avis n° 2 – que la participation aux essais est un risque qu'il appartient aux expérimentateurs de réduire à un équilibre acceptable entre intérêt de la personne et intérêt de la société. Le CCNE n'a pas encore eu l'occasion de se prononcer sur les situations où les malades revendiquent de participer à des essais dans leur pathologie, dans le cancer (après le VIH-sida), en particulier²⁶. La déclaration d'Helsinki (2000) envisage ces situations en affirmant (art. 5) que « Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux populations qui y sont sous-représentées »²⁷. Ce type de revendication, qui prend le système de protection des personnes à contre-pied, est un horizon émergent pour le débat éthique en Europe. C'est déjà, aux États-Unis, un motif de contentieux juridique²⁸.

²⁶P. Amiel, J.-C. Soria, « Cancer: un "malade en colère" », *Libération* 2010 (8 juin), p. 18.

²⁷ Cette disposition vise de manière transparente les expérimentateurs américains (qui ne sont pas seuls en cause) sur lesquels la FDA pèse depuis 1993 pour que le recrutement dans les essais ne néglige pas les minorités ; voir S. Epstein, *Inclusion: the politics of difference in medical research*, Chicago, The Univ. of Chicago Press, 2007.

²⁸ Voir : *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 495 F.3d 695 (D.C. Cir. 2007)(en banc), cert. denied, 128 S. Ct. 1069 (2008), *Harv Law Rev* 2008 Apr;121(6):1685-92.

BIBLIOGRAPHIE

- Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach, 495 F.3d 695 (D.C. Cir. 2007)(en banc), cert. denied, 128 S. Ct. 1069 (2008), *Harvard Law Rev* 2008 Apr;121(6):1685-92.
- Amiel P., *Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011.
- Amiel P., Vialla F., « La vérité perdue du "code de Nuremberg" : réception et déformations du "code de Nuremberg" en France », *RDSS*2009;4:673-687.
- Beecher HK, « The powerful placebo », *JAMA* 1955 Dec 24;159(17):1602-6.
- Bernard C., *Introduction à la médecine expérimentale*, Paris, Baillière, 1865 (en ligne).
- Chin BR, *One Last Chance: Abigail Alliance v. von Eschenbach and the Right to Access Experimental Drugs* (note). *UC Davis Law Review* 2008 June ; 41 (5) : 1969-2000.
- Cucherat M., *Éléments d'interprétation des essais cliniques*, Paris, Flammarion Médecine, 2004.
- Lachaux B., Lemoine P., *Placebo, un médicament qui cherche la vérité*, Paris, MEDSI/McGraw-Hill, 1988.
- Paci A. (dir.), *Médecine personnalisée et cancer : organiser et financer l'innovation thérapeutique*, Presses de l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, 2013 ; en ligne : <http://IgrPress.fr>
- Rothman D. J., *Strangers at the bedside. A history of how law and bioethics transformed medical decision making*, s.l., Basic Books, 1991.
- Schwartz D., *Le jeu de la science et du hasard*, Paris, Flammarion, 1994.
- Seligmann M., « Les essais thérapeutiques en cancérologie », p. 79-91 in *Regard éthique : la recherche biomédicale*, Strasbourg : Conseil de l'Europe, 2004.
- The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, April 18, 1979 (en ligne).