

[Chapitre 7]

LES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont le plus souvent pratiqués en recherche médicale ou biomédicale, mais d'autres disciplines cliniques, telle la psychologie, mènent des travaux de recherche dans le but d'évaluer — ou habituellement de comparer — des interventions. Dans ce chapitre, les essais cliniques sont envisagés sous l'angle de la recherche biomédicale, et surtout des essais pharmaceutiques.

Les chercheurs qui réalisent des essais cliniques poursuivent divers objectifs de différentes façons. De tels essais peuvent comprendre des questions indirectement reliées à une thérapie (rapport coût-efficacité, métabolisme des médicaments, etc.), qui s'ajoutent aux questions touchant directement le traitement des sujets. Ils peuvent aussi prendre la forme d'études de cas, d'études de cohortes, d'études cas-témoins, d'études « n de 1 » et d'essais cliniques multicentre. Les types et les formes des essais cliniques créent naturellement des différences méthodologiques, mais tous doivent respecter les principes et les méthodes éthiques exprimées dans ce document. Quatre thèmes reliés aux essais cliniques et soulevant des questions éthiques particulières seront abordés : les étapes de la recherche pharmaceutique, les essais multicentre, les études nécessitant l'administration de placebos, et l'analyse et la diffusion des résultats des essais cliniques et des essais multicentre.

A. Équilibre clinique

« Les mérites des régimes devant être analysés atteignent un certain équilibre clinique au début de l'essai, et celui-ci doit être conçu de telle manière que l'on pourrait raisonnablement penser que cet équilibre serait détruit en cas de succès¹. »

Ce concept d'équilibre clinique signifie que les experts du milieu médical doutent sincèrement des mérites thérapeutiques comparés reliés à chaque groupe participant à un essai clinique. Il constitue les assises solides inspirant le devoir imposé aux chercheurs de ne pas affaiblir l'état de santé des sujets participant à un tel essai².

B. Étapes de la recherche pharmaceutique

Quatre étapes conventionnelles sont particulièrement importantes en recherche pharmaceutique en raison des questions éthiques différentes qu'elles soulèvent :

- Les essais cliniques de phase 1 permettent habituellement d'étudier la toxicité pharmacologique des nouveaux médicaments liée à la posologie. Ils font souvent appel à des sujets sains, mais parfois aussi à des sujets participant à des études dont on sait que les interventions seront toxiques.
- Les essais cliniques de phase 2 visent essentiellement à étudier la toxicité pharmacologique à court terme et, à un moindre degré, l'efficacité des nouveaux médicaments. Ils sont menés au sein de populations souffrant de maladies précises.

- Les essais cliniques de phase 3 permettent surtout d'analyser l'efficacité pharmacologique et, à un moindre degré, la toxicité à court terme des nouveaux médicaments. Les essais cliniques de phase 3 et 4 ont pour but d'améliorer les chances de survie ou la qualité de vie des sujets souffrant de maladies ou d'états précis.
- Les essais cliniques de phase 4, également appelés études de surveillance suivant la mise en marché, permettent surtout d'examiner la toxicité et l'efficacité à long terme des médicaments déjà commercialisés.

Il convient de noter que les essais cliniques de phase 1 font de plus en plus souvent appel à des personnes souffrant de maladies précises, pour lesquelles les traitements conventionnels ont échoué (cancéreux en phase terminale, sidéens, etc.). Ces études sont souvent appelées essais cliniques de phase 1, mais elles devraient en fait être appelées essais cliniques de phases 1 et 2 combinées, ou essais cliniques de phase 2.

Règle 7.1

Les essais cliniques non thérapeutiques de phase 1 seront évalués et suivis de façon stricte et continue par un CÉR indépendant du commanditaire.

Les essais cliniques conventionnels de phase 1 font généralement appel à des sujets sains, payés par les commanditaires des nouveaux médicaments. Ces questions soulèvent des interrogations éthiques ayant trait au choix et au recrutement des sujets, au processus et à la valeur du consentement libre et éclairé, à la composition des CÉR et à la pertinence de leurs procédures (lorsqu'il y en a), et aux devoirs des organismes de réglementation fédéraux.

Sur le plan éthique, le développement d'une foule de nouveaux médicaments et le caractère privé des essais cliniques de phase 1 invitent à une grande vigilance. Étant donné que ces essais se pratiquent de plus en plus dans le secteur universitaire, les CÉR universitaires doivent soigneusement en contrôler tous les aspects et tenir compte des conséquences néfastes imprévisibles — par exemple, toxicité imprévue d'un médicament. Toutes ces questions constituent des sujets constants de préoccupation.

Règle 7.2

Les chercheurs et les CÉR examineront soigneusement l'intégrité du processus de consentement libre et éclairé dans le cas des essais cliniques de phases 1 et 2 combinées. Le cas échéant, les CÉR peuvent exiger la mise en place d'une méthode indépendante de surveillance.

Les essais cliniques de phases 1 et 2 combinées soulèvent des préoccupations d'ordre éthique très importantes, car ils sont souvent menés avec des populations désespérées, pour lesquelles il n'existe plus de traitement possible (par exemple, cancéreux en phase terminale ou sidéens). En pareil cas, il arrive que les sujets, les familles et même les chercheurs évaluent mal les avantages et les inconvénients raisonnables de la recherche. Cette mauvaise perception s'applique, d'une part, au processus de consentement libre et éclairé, mais elle influence également la clarté et l'importance des procédures d'arrêt ou de retrait. Il est donc essentiel que les chercheurs et les CÉR collaborent et se consultent pendant toute la durée des essais de phases 1 et 2 combinées.

Contrairement aux essais de phases 1 et 2 combinées, les essais cliniques de phases 2 et 3 entraînent souvent l'administration de placebos destinés à détecter et à quantifier la toxicité aiguë et l'efficacité des médicaments expérimentaux. Dans de tels essais, et outre les autres craintes d'ordre éthique soulevées par les essais cliniques de phases 1 et 2 combinées, l'administration de placebos peut aussi intensifier le devoir des chercheurs de maximiser les avantages des essais et d'en minimiser les inconvénients (voir ci-dessous).

Les essais cliniques de phase 4 sont habituellement appelés études de surveillance suivant la mise en marché. Toutefois, il s'agit souvent de campagnes publicitaires menées en pratique privée une fois le produit commercialisé. Ainsi, des commanditaires peuvent verser à des médecins une somme forfaitaire pour chaque patient utilisateur afin d'évaluer les effets secondaires et le degré de tolérance d'un médicament déjà mis en marché. Ces essais cliniques de phase 4 peuvent nuire à l'intégrité professionnelle des médecins en raison des commissions à des intermédiaires, des pratiques de facturation, de l'utilisation des fonds publics et des risques de conflits d'intérêts. Les chercheurs et les CÉR doivent étudier toutes les conséquences scientifiques et d'ordre éthique des essais cliniques de phase 4 avec la même rigueur que celle qu'ils accordent aux autres phases des essais cliniques.

Les essais cliniques d'appareils médicaux, qu'il s'agisse d'implants ou non, posent des problèmes d'ordre éthique semblables à ceux liés aux quatre phases de la recherche pharmaceutique. De plus, les essais cliniques de certains implants peuvent soulever des dilemmes d'ordre éthique uniques afférents au processus de consentement libre et éclairé et provoquer des conflits d'intérêts. Par exemple, les nouveaux stimulateurs cardiaques, qui coûtent parfois plusieurs milliers de dollars, doivent être implantés chirurgicalement si l'on veut pouvoir en évaluer l'efficacité et les éventuels effets secondaires néfastes. Selon les instances administratives, les régimes de soins de santé assument les coûts des frais chirurgicaux, alors que les droits de propriété intellectuelle reliés aux appareils expérimentaux sont généralement du ressort du commanditaire de l'essai. En pareil cas, les chercheurs et les CÉR doivent, dans la mesure du possible, s'assurer que les sujets ont eu toute la liberté d'exercer, avant l'essai et pendant toute la durée de l'essai, leur droit à un consentement libre et éclairé.

Les CÉR doivent soigneusement analyser ces essais cliniques s'ils veulent aider les chercheurs à éviter d'éventuels conflits d'intérêts reliés à la sélection et au recrutement des sujets ainsi qu'aux sommes versées par les commanditaires. Par ailleurs, les CÉR devraient aussi examiner les questions suivantes : 1) l'accès continu aux services une fois l'essai terminé, 2) les traitements — et notamment les appareils médicaux — auxquels les sujets ont pu s'habituer et 3) en cas d'impossibilité, les mesures prises pour s'assurer du remplacement adéquat de ces traitements et appareils. Pour s'acquitter de leur devoir de protéger le bien-être des sujets, les CÉR devraient aussi savoir que de nombreuses normes de sécurité (mécaniques, électriques, etc.) s'appliquent aux appareils médicaux et devraient s'assurer que celles-ci seront respectées.

D'une façon générale, les chercheurs cliniques qui réalisent des projets en vue d'obtenir d'organismes de réglementation des autorisations pour des médicaments devraient aussi se conformer aux principes directeurs de l'International Conference on Harmonization (ICH) élaborés par les États-Unis, l'Europe et le Japon et adoptés par le Canada³.

Règle 7.3

Les CÉR examineront le budget de tous les essais cliniques afin de s'assurer que les obligations d'ordre éthique concernant les conflits d'intérêts soient respectées.

Les budgets des essais cliniques sont généralement calculés en fonction des coûts par personne, le commanditaire versant aux chercheurs une somme forfaitaire pour chaque sujet recruté par ceux-ci. Cette forme de paiement pose des problèmes d'ordre éthique, car elle risque de mettre les chercheurs en situation de conflit — notamment ceux qui entretiennent une relation de soins thérapeutiques, une relation clinique ou toute autre relation de confiance avec des sujets —, le problème se situant entre le fait de maximiser une rémunération économique et celui de servir au mieux les intérêts liés à la santé des sujets-patients. Les CÉR pourront plus facilement évaluer la possibilité de conflits d'intérêts et aider les chercheurs à les résoudre s'ils connaissent les montants versés pour chaque sujet ainsi que tout autre détail budgétaire. D'une façon générale, les paiements versés pour chaque sujet recruté devraient être comparables aux honoraires professionnels habituels des chercheurs ou des médecins. Lorsque les essais sont pratiqués dans un établissement public (un hôpital ou un établissement de soins de santé de longue durée, par exemple), la récupération des coûts d'utilisation des ressources institutionnelles et autres (services de radiologie, de diagnostic, etc.) devrait être vue comme une question essentielle, et ces coûts devraient s'ajouter à tous les frais généraux exigés par l'établissement.

Les CÉR et les chercheurs pourront mieux définir les enjeux d'ordre éthique s'appliquant, en général, à tous les essais cliniques, et en particulier, à un essai donné s'ils évaluent ces essais dans la perspective éthique des différentes phases précisées ci-dessus.

C. Essais cliniques multicentre

Les essais cliniques multicentre sont devenus monnaie courante. Ils reflètent non seulement la nécessité de pouvoir faire appel à un plus grand nombre de sujets, mais aussi la nature pluridisciplinaire de la recherche faisant actuellement appel à des êtres humains. Ce type d'essais pose des problèmes particuliers, dont certains sont abordés au chapitre 1.

D. Études nécessitant l'administration de placebos

Règle 7.4

D'une façon générale, l'administration de placebos dans un essai clinique est inacceptable lorsqu'il existe des interventions ou des traitements couramment dispensés à des populations particulières de sujets.

L'équilibre clinique est généralement vu comme le fondement moral des essais randomisés. Il doit être présent au début de l'essai pour que celui-ci puisse se dérouler de façon éthique (voir section A de ce chapitre). La conformité à ce principe explique qu'il soit possible d'administrer un placebo en tant que traitement contrôlé dans un essai clinique dans les cas suivants :

- a) il n'existe pas de traitement normalisé,
- b) il a été démontré que le traitement normalisé ne valait pas mieux que le placebo,

- c) certaines preuves ont sérieusement remis en question les avantages thérapeutiques nets du traitement normalisé,
- d) il n'est pas possible d'offrir aux sujets un traitement efficace pour des raisons de coûts ou d'approvisionnement (cet argument peut uniquement être invoqué lorsque des conditions fondamentales de justice caractérisent le système de soins de santé en question — par exemple, on ne peut autoriser un essai nécessitant l'administration de placebos lorsque l'on propose un traitement efficace, mais coûteux, aux sujets plus riches, mais non aux sujets plus pauvres ou aux sujets non assurés),
- e) lorsque la population de sujets est réfractaire au traitement normalisé et qu'il n'existe aucun traitement normalisé de seconde ligne,
- f) l'ajout d'un nouveau traitement à la thérapie conventionnelle quand tous les sujets de l'essai reçoivent les traitements qui leur seraient normalement dispensés,
- g) les sujets ont transmis un refus libre et éclairé concernant le traitement normalisé d'une maladie bénigne pour laquelle les patients refusent généralement d'être traités, et que la remise à plus tard de ce traitement ne provoquera ni souffrance excessive, ni risque d'inconvénients irréversibles — quelle qu'en soit l'importance.

Lorsqu'un essai clinique entraînant l'administration de placebos est autorisé, les chercheurs et les CÉR doivent s'assurer que les sujets ou les tiers autorisés disposent de tous les renseignements concernant tous les traitements qui seront supprimés ou suspendus à cause 1) de la recherche, 2) des conséquences anticipées du retrait ou de la suspension de la thérapie, 3) des motifs ayant incité les chercheurs à estimer qu'il était nécessaire de procéder à ce type d'essai (voir aussi la règle 2.4).

E. Analyse et diffusion des résultats des essais cliniques

Dans la plupart des essais cliniques, les commanditaires détiennent des droits contractuels sur l'analyse initiale et sur l'interprétation des données découlant de la recherche. Toutefois, les chercheurs et les CÉR doivent s'assurer que l'analyse finale de même que l'interprétation des données demeurent aux mains des chercheurs, auxquels il incombe de veiller à l'intégrité de la recherche. Lorsqu'il devient nécessaire de mettre en place certaines procédures d'arrêt dans les phases 1, 2 et 3 des essais cliniques, le contrôle des résultats d'étape doit se faire de façon indépendante. Il convient également de se rappeler que, lorsqu'il existe déjà une procédure d'arrêt, les effets positifs ou négatifs à long terme peuvent être masqués par les inconvénients ou les avantages à court terme des essais.

Le devoir des chercheurs de diffuser l'analyse et l'interprétation des résultats dans le milieu de la recherche est tout aussi important, même s'il est parfois difficile à respecter. Malheureusement, les conséquences et les résultats négatifs des recherches sont rarement publiés ou diffusés, ce qui a pour effet de favoriser des pratiques cliniques inadéquates, futiles ou parfois nuisibles, ou encore de causer des répétitions inutiles de l'essai. Les chercheurs et les CÉR peuvent exercer des pressions afin de pallier ce manque de diffusion des résultats de recherche en s'opposant aux interdictions de publications proposés dans les protocoles de recherche, se fondant pour cela sur les obligations d'ordre éthique de véracité et d'intégrité de la recherche. Il revient aux journalistes médicaux, aux rédacteurs de revue, aux pairs appartenant aux comités d'évaluation de rédaction, aux commanditaires et aux organismes de réglementation d'étudier cette question pressante à la fois d'ordre scientifique et éthique.

Notes

1. B. Freedman, « Equipoise and the Ethics of Clinical Research », *New England Journal of Medicine*, vol. 317.3, 1987, p. 141-145. [Trad.].
2. Association médicale mondiale, *Déclaration d'Helsinki*, adoptée en 1964 et révisée en 1996, par. II.3.
3. Conférence internationale sur l'harmonisation, *Ligne directrice E6: Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées* (de l'ICH sur les exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain) 1996, adopté par Santé Canada en 1997 : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6_f.html