

Comité éthique et cancer, avis n°31 du 15 février 2016
« Usage du placebo dans les essais cliniques en cancérologie »

Autosaisine discutée à l’occasion des sessions plénières du Comité éthique et cancer du 10 mars 2014, du 18 mars 2015 et du 15 février 2016, ainsi que lors des réunions du groupe de travail des 20 février, 16 mars et 15 avril 2015.

Rapporteurs : Philippe Amiel, Gérard Dabouis

Groupe de travail : Sylvia Achin, Mario di Palma, Jean-Pierre Escande, Francis Larra

Un placebo est une substance dépourvue de tout principe actif, pharmacologiquement inactive, qui, sous une apparence équivalente, est substituée à un médicament pour contrôler ou susciter les effets psychologiques accompagnant la médication¹. Le placebo est notamment utilisé dans le cadre d’essais cliniques contrôlés pour l’évaluation de traitements médicaux.

Dans le contexte d’une maladie grave comme le sont les cancers, la question est de savoir quels sont les usages éthiquement acceptables du placebo au cours des essais cliniques. Elle est aussi de définir les principes et, par conséquent, les bonnes pratiques en découlant qui doivent s’appliquer dans la relation médecin/malade lorsque le premier propose au second de participer à un essai avec placebo.

La légitimité des essais et expérimentations biomédicales sur l’être humain, lorsqu’ils sont pratiqués dans les conditions très strictes définies par les règles juridiques et éthiques qui les encadrent, n’est plus guère contestée de nos jours. Un consensus international fort s’est dégagé après la seconde guerre mondiale pour estimer que les essais bien conduits étaient non seulement nécessaires *médicalement et socialement* — parce qu’ils permettent de valider (ou d’invalider) l’efficacité et l’innocuité des traitements, et, en particulier, des médicaments mis à la disposition du public —, mais encore *éthiquement*. Le Comité consultatif national d’éthique (CCNE), dans son avis n° 2 du 9 octobre 1984 sur les essais

¹ Dictionnaire Le Robert, v° placebo.

de nouveaux traitements chez l'homme, posait ainsi le principe du « 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 devoir²* ». Cette évaluation, poursuit le CCNE, « *doit être faite selon une méthode rigoureuse* ».

La méthode rigoureuse est celle qui permet de garantir des résultats fiables, c'est-à-dire auxquels on peut faire confiance, notamment pour affirmer la supériorité ou l'infériorité d'un traitement par rapport à un autre. La méthodologie véritablement scientifique des essais cliniques comparatifs fait appel au respect de règles expérimentales éprouvées (choix du bon comparateur ; allocation par tirage au sort (« randomisation ») du traitement à l'étude ou du comparateur ; allocation en double aveugle : pour éviter les biais de suggestion, ni l'expérimentateur ni le sujet ne savent qui a reçu le traitement à l'étude, qui a reçu le comparateur ; etc.). Elle fait également appel à la mobilisation de techniques statistiques qui permettent de calculer si les différences observées sont bien « significatives », — c'est-à-dire qu'il est improbable, statistiquement, qu'elles soient le fruit du hasard —, et, préalablement, quel nombre de sujets devront être inclus dans l'essai pour que le calcul ait une base suffisante.

La méthodologie de référence pour évaluer un nouveau traitement (en particulier lorsqu'il s'agit d'un médicament) est celle de l'essai « randomisé » (il y a tirage au sort), « contrôlé » (il y a un groupe de comparaison), en double aveugle. Dans cette méthodologie, le comparateur est normalement le meilleur traitement de référence disponible : un groupe reçoit le nouveau traitement à l'étude, l'autre, le traitement de référence, l'essai permettant de répondre à la question : sur tel critère, le nouveau traitement fait-il mieux que le traitement de référence ? Dans certains cas, le comparateur peut être un placebo, c'est-à-dire un produit qui se présente exactement comme le produit à l'étude (même forme, même couleur, même mode d'administration), mais qui est dénué de tout principe pharmacologiquement actif. L'essai contre placebo présente certains avantages méthodologiques, réduisant certains biais d'analyse et permettant la mise en évidence de l'efficacité avec, en comparaison des essais contre traitement de référence, moins de sujets pour une « puissance » égale³. Il est, pour cette raison, prisé des autorités chargées d'autoriser les médicaments. Pour autant, l'essai contre placebo présente aussi des inconvénients méthodologiques : en raison du petit nombre de sujets requis, il ne permet pas toujours d'apprécier la réalité de la tolérance ; la comparaison avec d'autres traitements n'est qu'indirecte. Mais l'utilisation du placebo comme comparateur dans les

² CCNE, Avis n° 2 du 9 octobre 1984, « Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions » ; en ligne : <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis002.pdf>

³ La puissance (statistique) d'un essai est sa capacité à détecter une différence (étant donné qu'une différence existe dans le réel).

essais cliniques est depuis toujours un objet de débat dans la mesure où elle peut revenir à laisser sans traitement actif une partie des malades participant à l'essai⁴. Des règles particulières encadrent — et restreignent — pour cette raison l'utilisation du placebo comme comparateur dans les essais cliniques.

L'usage du placebo dans les essais cliniques : des règles restrictives

Les conditions de recours au placebo dans les essais font l'objet, dans notre Code de la santé publique, d'une disposition réglementaire assez indirecte : après avoir indiqué que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) « *peut demander que les essais cliniques portant sur des médicaments soient effectués sous forme d'essais contre comparateurs actifs et contre placebo* », le texte précise que « *si la personne produisant ou exploitant un médicament s'oppose aux essais contre comparateurs actifs, elle doit le justifier*⁵ ». En d'autres termes, pour l'autorité réglementaire, l'essai seulement contre placebo appelle une justification particulière de la part de l'expérimentateur, à moins que ce schéma d'étude réponde à une demande explicite de l'Agence.

Règles éthiques

Les règles éthiques sont plus précises, même si elles ont pu être elles-mêmes l'objet de controverses et d'hésitations comme en attestent les versions successives, entre 2002 et 2012, des dispositions sur ce point dans la déclaration d'Helsinki⁶, et les divergences qui se sont manifestées sur le choix du témoin dans les essais cliniques dans les *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains* (CIOMS/OMS, 1993-2003)⁷. En tout état de cause, l'article 33 de la déclaration d'Helsinki en vigueur donne aujourd'hui une indication assez claire des conditions d'utilisation éthiquement acceptables du placebo dans les essais cliniques : la prescription de base est que les traitements nouveaux doivent être testés par comparaison avec les meilleurs traitements disponibles, excepté dans deux cas.

Premièrement, lorsqu'il n'existe pas de traitement de référence avéré, ce qui inclut les situations où il est connu que le traitement habituel n'est pas efficace, soit qu'il ne le soit

⁴ Bouvenot G. Peut-on encore faire des essais cliniques contre placebo ? État de la controverse éthique et méthodologique. *Presse Med.* 2003;32:966-71

⁵ Code de la santé publique, article L5311-1

⁶ Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains (1964-2013), article 33 « Utilisation du placebo » ; en ligne (version en français) : <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>

⁷ Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, Genève, CIOMS, 1993-2003, ligne directrice 11 « *Choix du témoin dans les essais cliniques* » (voir discussion dans la partie « commentaires » de l'exposé de la ligne directrice) ; en ligne : http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/french_text.htm

pour personne, soit que tel malade n'y réponde plus (malade « en échappement thérapeutique »).

Deuxièmement, lorsque, « *pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées* », l'utilisation d'un placebo est absolument nécessaire à la démonstration de l'efficacité ou de la sécurité du traitement à l'essai. Dans ce dernier cas, les patients ne doivent pas courir « *de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée* », le meilleur traitement disponible⁸. En tout état de cause la déclaration précise que « *le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option*⁹ ».

Situation en cancérologie

En pratique, les essais contre seulement un placebo sont devenus relativement rares en cancérologie. Le Registre des essais cliniques français en cancérologie de l'Institut national du cancer (INCa) indique qu'environ 10 % des essais actuellement en cours de réalisation en France comportent un placebo¹⁰. Mais lorsqu'un placebo est utilisé en cancérologie, la pratique la plus habituelle est celle des tests d'association de molécules : un groupe reçoit le traitement standard avec, en plus, la molécule à l'essai ; le groupe contrôle ne reçoit que le traitement standard et un placebo (les méthodologistes, dans ce cas, parlent de « *add-on studies* »). D'autres méthodes sont également employées qui limitent l'exposition au placebo, telles que les essais croisés (essais en « *cross-over* ») dans lesquels, à la moitié du temps de l'essai, le produit reçu est échangé entre les groupes : les patients reçoivent ainsi et le placebo et le produit à l'étude en deux périodes successives.

Des essais « à randomisation déséquilibrée » peuvent parfois être mis en place : au lieu de composer des groupes égaux, le groupe recevant le produit à l'étude est deux fois plus important que le groupe placebo ; le « risque » de recevoir le placebo n'est alors plus de 1/2, mais de 1/3. Mais ce dernier dispositif est critiqué parce qu'il ne résout pas le problème des patients qui ne reçoivent que le placebo (autre que le traitement de référence) et qu'il tend à avantager, dans la comparaison, les résultats du produit à l'étude¹¹.

L'utilisation du placebo comme comparateur unique reste une situation difficile pour les

⁸ Il faut comprendre qu'un risque ajouté (« supplémentaire ») par rapport à la situation de traitement avec la meilleure intervention ayant fait ses preuves, peut être acceptable s'il est léger et réversible ; qu'il est inacceptable s'il est soit grave, soit irréversible (et inacceptable, *a fortiori*, s'il est grave et irréversible).

⁹ Le protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, relatif à la recherche médicale (Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005) indique de même, article 23-3 : « L'utilisation d'un placebo n'est permise qu'en l'absence de méthode dont l'efficacité est avérée, ou dans les cas où l'arrêt ou la suspension d'une telle méthode ne présente pas de risque ni de contrainte inacceptables ».

¹⁰ Consulté le 6 mai 2015. Sur les 599 essais ouverts répertoriés à cette date, 64 étaient réalisés avec un placebo. Les registres des *National Institutes of Health* (NIH) américains et ceux de l'Union européenne rapportent respectivement 7% et 17% d'essais cliniques avec placebo parmi les essais en cancérologie en cours au 9 mai 2015. Mais dans les deux cas, ces chiffres comprennent les essais — les plus nombreux — dans lesquels le comparateur est une association du traitement standard et d'un placebo.

¹¹ Dibao-Dina C, Caille A, Giraudeau B. Unbalanced rather than balanced randomized controlled trials are more often positive in favor of the new treatment: an exposed and nonexposed study. *J Clin Epidemiol.* 21 mars 2015

médecins-investigateurs partagés, dans un contexte de maladie grave, entre les exigences du soin et celles de la recherche. La réflexion éthique sur l'utilisation du placebo dans les essais cliniques ne peut pas faire abstraction de cette difficulté ressentie, même si les règles en vigueur permettent, en théorie et quand elles sont respectées, de garantir le caractère éthique de l'utilisation du placebo. Il existe en effet une tension fondamentale entre logique du soin et logique de la recherche, qui est particulièrement perceptible dans la situation d'essai clinique avec utilisation d'un placebo pour comparateur. La conciliation entre ces deux logiques est par nature problématique.

Concilier recherche et soins

Le serment de Genève (1948-2006) de l'Association médicale mondiale, actualisant le serment hippocratique fait jurer au médecin reçu dans la profession : « *Je considérerai la santé de mon patient comme mon premier souci* »¹². Dans le même esprit, notre code de déontologie médicale prescrit que, « *en toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade par des moyens appropriés à son état* »¹³. D'un autre côté, le « devoir d'essai » que rappelle le CCNE repose sur des méthodes qui privilégient la qualité des données de la recherche, au motif que, une fois admis que les essais de médicaments sont une nécessité médicale et éthique, une expérience mal conduite, qui ne permet pas de conclure ou qui conclut faussement, expose les participants inutilement ou fait courir, à la communauté scientifique et sociale, un risque inacceptable. Fondamentalement, l'essai clinique n'a pas pour vocation première de soigner, mais de savoir. C'est ce que rappelle, parmi d'autres textes normatifs internationaux, éthiques et juridiques, la note explicative du protocole de Strasbourg du Conseil de l'Europe, relatif à la recherche médicale (2005) : « *Dans la pratique médicale, l'unique objectif est d'être bénéfique au patient pris individuellement, et non d'acquérir une connaissance d'intérêt général, bien que cette connaissance puisse découler de l'expérience clinique acquise. Dans une intervention visant la recherche biomédicale, l'objectif premier consiste à faire progresser les connaissances afin que l'ensemble des patients puisse en bénéficier. Une personne participant à la recherche n'en tirera pas nécessairement de bénéfice direct.* »¹⁴ Certains essais à but purement cognitif, mais qui peuvent avoir été compris par les malades atteints de cancer en phase terminale – et parfois présentés à eux – comme un « traitement de la dernière chance », ont été critiqués¹⁵. La conciliation entre

¹² Déclaration de Genève de l'Association médicale mondiale (1948-2006) [WMA Declaration of Geneva], 2006 ; en ligne : <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/index.html>

¹³ Code de déontologie médicale, article 37 (codifié art. R4127-37, code de la santé publique).

¹⁴ Protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, relatif à la recherche médicale (Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005), note explicative § 1 ; en ligne : <http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Reports/Html/195.htm>

¹⁵ CCNE, avis n° 73 du 26 septembre 2002, « Les essais de phase I en cancérologie » ; en ligne : <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis073.pdf>

thérapeutique et recherche n'est pour autant pas impossible dans de nombreux cas : de même qu'une connaissance d'intérêt général peut découler — et découle effectivement souvent — de la pratique clinique, l'objectif thérapeutique est combiné dans de nombreuses situations avec l'objectif cognitif de la recherche médicale. Il en est ainsi, en cancérologie, avec les essais précoces (essais de première administration chez l'homme) de molécules « ciblées », c'est-à-dire identifiées — notamment par des méthodes bio-informatiques — comme susceptibles d'atteindre une cible moléculaire caractéristique de tel cancer. L'inclusion dans ces essais est proposée assez tôt aux patients parce que les chances d'un effet thérapeutique paraissent meilleures qu'avec les traitements disponibles par ailleurs¹⁶. Plus généralement, la levée des obstacles éthiques est d'abord le fait, comme le prescrivent textes et recommandations, des comités et autorités compétentes réunis pour autoriser le projet de recherche avant sa mise en œuvre¹⁷. Cet examen éthique et scientifique est, en pratique, poussé bien au-delà des exigences réglementaires. En cancérologie, des centres de lutte contre le cancer soumettent systématiquement leurs protocoles, en sus des soumissions obligatoires (au comité de protection des personnes (CPP) et à l'ANSM, chargés réglementairement de l'autorisation des essais), à la relecture du Comité de patients pour la recherche clinique de la Ligue contre le cancer, créé en 1998¹⁸. Pour des raisons évidentes de protection contre le risque juridique, les essais promus par l'industrie pharmaceutique sont également soigneusement contrôlés par les services juridiques des firmes de façon qu'ils ne dérogent pas à la réglementation.

Les essais contre placebo autorisés dans le respect des textes et des procédures d'évaluation avant mise en œuvre sont ainsi, à la fois licites et conformes à l'éthique.

La réticence à proposer au patient la participation à un essai contre placebo autorisé dans ces conditions paraît dès lors difficilement justifiable. Elle doit être pesée, en tout état de cause, à l'aune d'une série d'obstacles éthiques qui se dressent immédiatement, à commencer par le risque de priver la personne concernée, le malade, de la possibilité de choisir, selon ses critères propres, de participer ou non, ce qui est une atteinte à son autonomie et au respect de sa dignité¹⁹. Il ne paraît pas possible, en réalité, de concilier *in*

¹⁶ Le Département de l'innovation thérapeutique et des essais précoces (DITEP) de l'Institut Gustave Roussy avance ainsi que « la maladie régresse ou se stabilise chez près de 50% des patients » qui participent à ce type d'essais. Brochure « Info Patients, DITEP », Gustave Roussy, mai 2014 ; en ligne (3 juin 2015) : <http://gustaveroussy.fr/sites/default/files/Ditep-essais-precoces-2015.pdf>

¹⁷ Les recherches biomédicales sont réglementées en France depuis la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite « loi Huriot » ou « Huriot-Sérusclat » du nom de ses rapporteurs, modifiée, codifiée aux articles L 1121-1 et s. du code de la santé publique.

¹⁸ http://www.ligue-cancer.net/article/28002_comprendre-les-essais-cliniques.

¹⁹ Le rapport « Belmont » de la Commission nationale américaine dégage, en 1979, trois principes de l'éthique de la recherche : respect des personnes (de leur autonomie, notamment), que traduit notamment l'exigence du consentement, mais aussi, précisément, par celle de mettre les personnes en situation de choisir par elles-mêmes de participer ou non ; « bien-faisance » (*beneficence*, c'est-à-dire l'engagement à faire bien — de la bonne science — autant qu'à faire le bien), que traduit notamment l'examen de la balance bénéfice-risque de l'essai, mais aussi le respect des règles scientifiques ; et enfin, justice (distribution équitable des bénéfices et des risques), que traduisent les règles de sélection équitable des sujets de recherche. Ces principes, parfois complétés (par le principe de non-malfaisance, dans l'éthique du soin, notamment), sont adoptés

abstracto, les principes éthiques guidant la recherche et ceux guidant le soin : d'égale valeur, ils sont constitutionnellement en tension ou en contradiction. La résolution de cette tension, ne peut se faire qu'en pratique, au cas par cas, — et en faisant intervenir le principal intéressé : le malade lui-même. Sous réserve que les règles d'utilisation du placebo dans la conception de l'essai aient bien été respectées, c'est la décision du malade qui seule permet de concilier les logiques hétérogènes de la recherche et du soin. Encore faut-il que le patient concerné soit mis en mesure de prendre une décision réellement informée (quelles que soient les raisons pour lesquelles il prend, finalement, sa décision).

Informers les patients

La situation actuelle est que les documents remis aux patients sollicités de participer à un essai contre placebo, toutes pathologies confondues, sont généralement peu explicites sur la question du placebo, se limitant à une définition en quelques mots, sans détailler ni l'effet placebo ni les risques pour la personne²⁰.

Or la première exigence découlant du principe de respect du malade et de ses intérêts est qu'il soit informé pleinement – et loyalement – pour prendre sa décision de participer ou non. L'information doit être complète : la possibilité de recevoir le placebo doit être annoncée clairement, de même que les risques et avantages de la situation pour le malade (recevoir le placebo n'est pas nécessairement un désavantage : la réalité est qu'on ne sait pas) et les conséquences de la participation sur le devenir médical du malade.

La seconde exigence est que l'information soit présentée par le médecin en charge qui ne saurait se défausser de cette obligation sur une autre personne, *a fortiori* une personne non médecin, un attaché de recherche clinique, par exemple, comme cela est encore rapporté trop souvent. On relève que cette obligation morale est aussi une obligation légale par ailleurs²¹.

Le placebo est réputé être dissuasif pour les malades sollicités de participer, pesant sur le recrutement et mettant en danger la faisabilité de l'essai. Mais les données manquent pour fonder une telle opinion : les données disponibles sur les facteurs associés à l'échec des essais pour cause de défaillance dans l'inclusion de malade contredisent cette idée²². Il est possible que la difficulté à inclure des malades dans des essais contre placebo soit le fait de réticences d'abord médicales. Les études convergent, en revanche, pour montrer que

internationalement comme notions clés de l'éthique de la recherche. The Belmont Report : Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington D.C.: US Govt Printing Office (DHEW); 1979 ; en ligne : <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>

²⁰ Keränen T, Halkoaho A, Iitkonen E, Pietilä A-M. Placebo-controlled clinical trials: how trial documents justify the use of randomisation and placebo. BMC Med Ethics. 2015;16:2.

²¹ Code de la santé publique, art. L. 1122-1 : « Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment : / 1° L'objectif, la méthodologie... [etc.] » (soulignement ajouté).

²² Carlisle B, Kimmelman J, Ramsay T, MacKinnon N. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: An empirical analysis of recently closed trials. Clinical Trials. 1 févr 2015;12(1):77-83.

les malades participent aux essais cliniques dans le double espoir d'un avantage pour eux-mêmes et d'un bénéfice pour la communauté des malades, pour les autres^{23,24}. C'est en définitive toujours au patient de choisir de participer ou non à un essai qui par construction peut ne lui apporter, à lui personnellement, aucune bénéfice mais qui peut faire progresser la connaissance médicale dont profiteront d'autres malades.

Sous réserve que les règles éthiques de construction de l'expérimentation contre placebo aient été bien respectées, c'est le patient – complètement et loyalement informé – qui est seul en mesure de résoudre la situation de concurrence de principes que crée cette forme d'essai clinique.

²³ Sugarman J, Kass NE, Goodman SN, et al. What patients say about medical research. IRB 1998;20:1-7

²⁴ Durand-Zaleski I, et al. Informed consent in clinical research in France: assessment and factors associated with therapeutic misconception. J Med Ethics. sept 2008;34(9):e16.