

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2018

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 7 Décembre 2018 à POITIERS
par Mademoiselle FAZILLEAU Marjolaine
née le 2 décembre 1994

**Les enjeux et problématiques du double aveugle en recherche clinique.
Première expérience d'une double évaluation couplée de l'efficacité et de la
sécurité.**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame RAGOT Stéphanie, Professeur en Santé Publique
Monsieur BENLAHCEN Karim, Trial Operations Team Leader

Directeur de thèse : Madame RAGOT Stéphanie, Professeur en Santé Publique

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2018

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 7 Décembre 2018 à POITIERS
par Mademoiselle FAZILLEAU Marjolaine
née le 2 décembre 1994

**Les enjeux et problématiques du double aveugle en recherche clinique.
Première expérience d'une double évaluation couplée de l'efficacité et de la
sécurité.**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame RAGOT Stéphanie, Professeur en Santé Publique
Monsieur BENLAHCEN Karim, Trial Operations Team Leader

Directeur de thèse : Madame RAGOT Stéphanie, Professeur en Santé Publique



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie (HDR)
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Remerciements

La réalisation de cette thèse a été possible grâce au soutien de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement ma directrice de thèse, Madame Stéphanie Ragot, pour son intérêt et son soutien, ainsi que ses précieux conseils sur la rédaction de ma thèse.

Je remercie particulièrement Monsieur Bernard Fauconneau de présider ce jury. Son enseignement et sa bienveillance m'ont accompagnée tout au long de mes études.

Mes sincères remerciements vont à Monsieur Karim Benlahcen, mon tuteur pendant mon année d'apprentissage, pour son accompagnement et sa pédagogie. Karim m'a permis de découvrir le métier de CTOM (Clinical Trial Operation Manager), en m'impliquant pleinement dans les activités du pôle des Opérations Cliniques en Immunologie et Inflammation de Sanofi.

Je remercie les membres de l'équipe Immunologie et Inflammation, pour leur accueil et leur bonne humeur, et plus spécialement Véronique Gollet et Vanessa Marks. En partageant avec moi leur expérience, elles m'ont prodigué des conseils décisifs pour la construction de cette thèse.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'encadrement présent au sein de l'UFR Médecine et Pharmacie de l'Université de Poitiers.

Je voudrais aussi remercier le corps enseignant du Master 2 Ingénierie de la santé de l'IUP de Montpellier, qui m'a fourni les outils nécessaires à la réussite de mon année d'apprentissage. Je tiens à remercier particulièrement Christelle Nélaton, Professeure agrégée de Philosophie, pour m'avoir aidé à construire ma réflexion éthique dans le cadre de cette thèse.

Je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et qui m'ont soutenue tout au long de mon parcours étudiant. Mes amis pour avoir partagé avec moi les bons et moins bons moments qu'offrent les études de Pharmacie. Ma famille pour leurs attentions et encouragements qui m'ont accompagnée tout au long de ces années. Et enfin Patrick, pour sa présence et son soutien sans faille malgré les quelques contraintes qu'impose mon choix de métier.

Plan de la thèse

Remerciements.....	3
Glossaire.....	6
1 Introduction	7
2 Le double aveugle : Définition et enjeux	10
3 Double aveugle : Aspects éthiques.....	13
3.1 Cas des essais cliniques en double aveugle avec un bras placebo	13
3.2 Ethique du bras placebo	14
3.2.1 Introduction	14
3.2.2 L'autonomie.....	14
3.2.3 La bienfaisance	17
3.2.4 La non-malfaisance.....	18
3.2.5 La justice.....	18
3.2.6 Conclusion	21
3.3 Solutions envisagées.....	22
3.3.1 Introduction	22
3.3.2 Traitement associé	22
3.3.3 Traitement de secours	25
3.3.4 Base de données partagées	26
3.3.5 Conclusion	28
4 Problématiques du double aveugle et solutions adaptées.....	30
4.1 La réalisation du double aveugle : souvent difficile, parfois impossible.....	30
4.1.1 Contraintes techniques pour la réalisation du double aveugle	30
4.1.2 Quand le double aveugle est non envisageable	34
4.2 Le maintien du double aveugle	39
4.2.1 Difficultés liées à des effets indésirables.....	40
4.2.2 Difficultés liées à des effets physiologiques	40

4.2.3 Difficultés liées à des effets biologiques, une nouvelle solution : « Dual Assessor »	40
5 Conclusion.....	50
Bibliographie.....	52
Annexes.....	57
Annexe 1 : Interprétation des indices de Flesch.....	57
Annexe 2 : Dual Assessor Work Flow	58
Résumé.....	59

Table des illustrations

Figure 1: Les différents types d'aveugle	11
Figure 2: Design utilisant un traitement associé.....	23
Figure 3: Localisation des douleurs associées à PMR (20)	24
Figure 4 : Schéma de l'étude EFC15160.....	25
Figure 5 : Rôles eCRF associés aux évaluateurs	45

Tableau 1: Principe du « Double Dummy »	32
Tableau 2: Nombre (%) de patients avec des effets indésirables liés au traitement sur une population sarilumab 200mg versus Placebo (45)	42
Tableau 3: Avantages et inconvénients attendus de "Dual Assessor"	48

Glossaire

ALS :	Amyotrophic Lateral Sclerosis (Sclérose Latérale Amyotrophique)
ALT :	Alanine Transaminase
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO :	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CO ₂ :	Dioxyde de Carbone
CRP :	Protéine C Réactive
EA :	Efficacy Assessor (Evalueur d'Efficacité)
ECG :	Electrocardiogramme
eCRF :	electronic Case Report Form (Cahier d'observation informatisé)
EI :	Effet Indésirable
EMA :	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
ESR :	Erythrocyte Sedimentation Rate (Taux de sédimentation)
GCA :	Giant Cell Arteritis (Artérite à cellules géantes ou Maladie de Horton)
GCP :	Good Clinical Practice (Bonnes pratiques cliniques)
ICH :	International Conference on Harmonisation (Conférence Internationale sur l'Harmonisation)
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IgG1 :	Immunoglobuline G1
IL-6 :	Interleukine-6
IL-6R α :	Sous unité α du Récepteur à l'Interleukine 6
IMP :	Investigational Medicinal Product (Médicament expérimental)
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
IVRS :	Interactive Voice Response System (Système de réponse vocale interactive)
IWRS :	Interactive Web Response System (Système de réponse interactive en réseau)
NIMP :	Non-Investigational Medicinal Product (Médicament non-expérimental)
PMR :	Polymyalgia Rheumatica (Pseudo-polyarthrite Rhizomélique)
PROBE :	Prospective Randomized Open Blinded Endpoint (Evaluation prospective, randomisée, ouverte avec critère à l'insu)
RGPD :	Règlement Général sur la Protection des Données
SA :	Safety Assessor (Evalueur de sécurité)
VNIPP :	Ventilation Non-Invasive en Pression Positive

1 Introduction

La conduite d'essais cliniques est une étape incontournable du développement des médicaments. Après des années de recherche exploratoire, permettant d'identifier des molécules d'intérêt pour un besoin donné, des essais précliniques sur des cellules (*in vitro*) ou chez l'animal sont menés. Ils ont pour but de transformer la molécule trouvée en médicament et vérifier son innocuité, sa tolérance et son efficacité. Une fois la molécule sélectionnée, déclarée et brevetée, arrive la phase de développement clinique. Pendant cette phase, le candidat médicament est testé chez l'homme par des essais cliniques. Ils ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments chez l'homme, en établissant ou en vérifiant, selon le cas, certaines données pharmacodynamiques (dont le mécanisme d'action du médicament), thérapeutiques (efficacité et effets indésirables) et pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des substances actives). Ils correspondent à la dernière phase du développement du médicament avant sa mise sur le marché. Après cette étape, et tout au long de la commercialisation du produit, d'autres essais cliniques sont conduits dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ils permettent d'enrichir les connaissances sur le produit en repérant par exemple des effets indésirables rares non détectés pendant les précédentes phases.

Les essais cliniques suivent une méthodologie rigoureuse, essentielle pour obtenir un niveau de preuve élevé. Selon la méthodologie employée, les conclusions de l'étude seront plus ou moins probantes. Pour arriver à un niveau de preuve élevé, il faut que l'essai remplisse un certain nombre de critères. Premièrement un essai contrôlé et randomisé a plus de poids (1). Le groupe intervention est comparé à un groupe contrôle, qui diffère seulement par le fait qu'il ne reçoit pas le traitement testé et l'allocation des traitements se fait au hasard. Ces deux critères permettent d'assurer la comparabilité initiale des deux groupes. Ensuite, le double aveugle permet d'assurer que ni le sujet ni le médecin ne sache quelle thérapeutique a été allouée, ce qui permet de maintenir la comparabilité. C'est ainsi qu'une méthodologie idéale se dessine : elle correspond à un essai contrôlé, randomisé et en double aveugle. Parmi ces trois conditions, le double aveugle est la plus difficile à obtenir.

Malgré cet idéal méthodologique, les sponsors se heurtent régulièrement à de nombreuses problématiques dans la mise en place et dans le maintien du double aveugle dans leurs essais cliniques.

Le double aveugle, dans le cas où le médicament expérimental est comparé à un placebo, peut poser une problématique éthique. Lorsqu'un essai clinique est en ouvert, le médecin comme le patient savent si le patient reçoit le placebo ou le traitement expérimental. Le patient ayant au préalable signé un consentement, aucun problème éthique ne se pose puisqu'il y a une transparence absolue. En revanche, dans le cas du double aveugle, même si les patients ont consenti à l'étude, ni eux ni leurs médecins ne savent à quel groupe ils appartiennent. Cela nourrit leur espoir d'appartenir au groupe traité, et cela restreint les médecins dans la prise en charge globale de leurs patients, dans le cadre de l'essai. Est-il alors éthique d'inclure des patients dans le bras placebo d'un essai clinique en double aveugle ? Quelles solutions sont mises en place pour garantir l'éthique ?

Il existe des problématiques courantes, retrouvées dans de nombreux essais. Parmi elles, on retrouve le fait d'obtenir deux formes comparables entre le médicament expérimental et le contrôle, de comparer des formes pharmaceutiques différentes ou encore d'évaluer un traitement non médicamenteux comme une chirurgie.

D'autres problématiques seront spécifiques à un ou plusieurs essais cliniques particuliers. C'est le cas lorsque la construction même de l'essai, au travers de ses critères d'évaluation, pose problème. Pour illustrer l'importance du double aveugle, citons ici un exemple donné par Daniel Schwartz dans son ouvrage de vulgarisation « Le jeu de la science et du hasard (2) » : « quand paru sur le marché un « médicament miracle » contre l'asthme, un médecin décida de soumettre une de ses patientes à un essai rigoureux : il commanda au laboratoire, à des crises successives, tantôt le médicament, tantôt le placebo. Il obtint régulièrement succès dans le premier cas, échec dans l'autre. Lorsqu'il rapporta ces résultats au laboratoire, il s'entendit répondre qu'on lui avait à chaque demande envoyé... du placebo ». Cet exemple illustre bien la relation singulière entre le médecin et le patient. En plus de cela, il sous-entend aussi l'intérêt de l'objectivité des critères de jugements. Effectivement, le médecin dans ce cas en utilisant des critères de jugements objectifs aurait limité le risque d'une évaluation erronée. Pour des critères de jugement évalués par le médecin et contenant une part de subjectivité, des solutions peuvent être mises en place, comme le recours à des comités d'adjudication ou à la relecture centralisée.

Dans certains essais les caractéristiques du produit expérimental empêchent le maintien du double aveugle. Effectivement, même si les traitements sont masqués par leur forme, couleur, saveur, odeur ou consistance de manière à respecter le double

aveugle, il est parfois possible pour le médecin de distinguer lequel est le traitement expérimental du fait de ses effets indésirables, de ses effets physiologiques ou encore de ses effets biologiques. Dans ces situations, il s'avère impossible d'administrer les traitements en aveugle. Des alternatives sont néanmoins possibles pour préserver la validité de l'essai, nous prendrons l'exemple d'une nouvelle démarche évaluant de façon couplée l'efficacité et la sécurité grâce à deux intervenants différents.

Le double aveugle en essais cliniques est donc une notion bien connue, méthodologiquement essentielle mais pourtant souvent très complexe à appliquer. Il peut relever du défi pour les sponsors et les équipes cliniques de l'implémenter et le maintenir dans leur étude.

2 Le double aveugle : Définition et enjeux

Nous avons vu que les essais cliniques contrôlés randomisés étaient les plus performants du point de vue méthodologique. Ils réduisent les biais de sélection grâce à la randomisation et diminuent la probabilité de différences de pronostic entre les deux groupes. Malgré cela, avoir connaissance du traitement reçu par le patient dans un essai contrôlé randomisé peut influencer le jugement des médecins et les mener à des évaluations erronées, cette méthodologie ne prévient donc pas les biais d'évaluation (3). Pour prévenir ces biais, la procédure d'aveugle (ou d'insu) est très utilisée.

Dans les essais cliniques, l'aveugle est une procédure dans laquelle une ou plusieurs parties ne savent pas à quel groupe de traitement les participants ont été affectés, autrement dit, quel traitement ils ont reçu. En effet, le patient, l'équipe clinique, le médecin évaluateur ou l'équipe d'analyse des résultats sont autant de parties pouvant être source de biais. L'aveugle, en garantissant l'objectivité des parties, permet de prévenir les biais, qu'ils soient conscients ou inconscients, pendant l'essai clinique.

Il existe plusieurs types d'aveugle en fonction du nombre de parties soumises à l'insu. Le simple aveugle [Figure 1] correspond à un essai dans lequel seulement l'une des parties, le plus souvent le patient, ne sait pas à quel bras de traitement il appartient. Cette technique est utilisée la plupart du temps lorsque le médicament expérimental et le contrôle ne peuvent pas avoir un aspect identique. Si les participants ne sont pas en aveugle, la connaissance du bras de traitement auquel ils appartiennent peut changer leur comportement et leurs réponses à des évaluations de critères de jugement subjectifs. Par exemple, un participant qui sait qu'il ne reçoit pas de traitement actif aura tendance à moins se conformer au protocole, il sera plus tenté de prendre un autre traitement à côté, ou encore de quitter prématurément l'essai. Une étude menée en 2014 et analysant 12 essais cliniques randomisés, incluant 3869 patients en aveugle ou non, avait pour objectif de déterminer le degré de biais attendu, dû aux patients non aveugles, sur les effets estimés du traitement (4). Les résultats de cette étude ont montré que les patients en ouvert exagéraient l'ampleur de l'effet du traitement en moyenne de 56 % par rapport aux patients en aveugle. L'absence d'aveugle entraînerait donc une surestimation de l'effet des traitements par le patient.

L'essai en double aveugle [Figure 1], est une méthodologie dans laquelle ni les participants ni le médecin ne savent si les patients reçoivent le médicament

expérimental ou le contrôle. Ce type d'essai est considéré comme produisant des résultats objectifs puisqu'ils ne peuvent pas être influencés par les attentes du médecin ou du patient lui-même. La mise en aveugle du médecin a pour but d'éviter une modification de la qualité des soins, de l'écoute et des conseils donnés, ainsi qu'une modification de la surveillance des effets indésirables ou encore de l'évaluation des traitements. Le risque de biais est réduit, il s'agit donc de la meilleure méthodologie d'essai contrôlé.

Quelquefois, un triple aveugle peut être mis en place. Dans ce cas-là, ni le patient, ni le médecin, ni les biostatisticiens n'ont accès à la constitution des groupes. Ainsi, le biostatisticien ne sait pas quel traitement il analyse, cela permet d'éviter de fausser l'analyse des résultats.

Toutefois, une procédure d'aveugle n'est pas toujours mise en place dans les essais cliniques, qu'elle soit simple, double ou triple. Dans ce cas-là, on parle d'essai ouvert [Figure 1], toutes les parties savent à quel groupe de traitement les participants sont affectés. Les essais ouverts sont principalement utilisés pour les interventions chirurgicales difficiles à masquer, lorsque des changements de mode de vie sont nécessaires, lorsque des considérations éthiques ne permettent pas d'avoir recours à l'insu *etc.* (5)

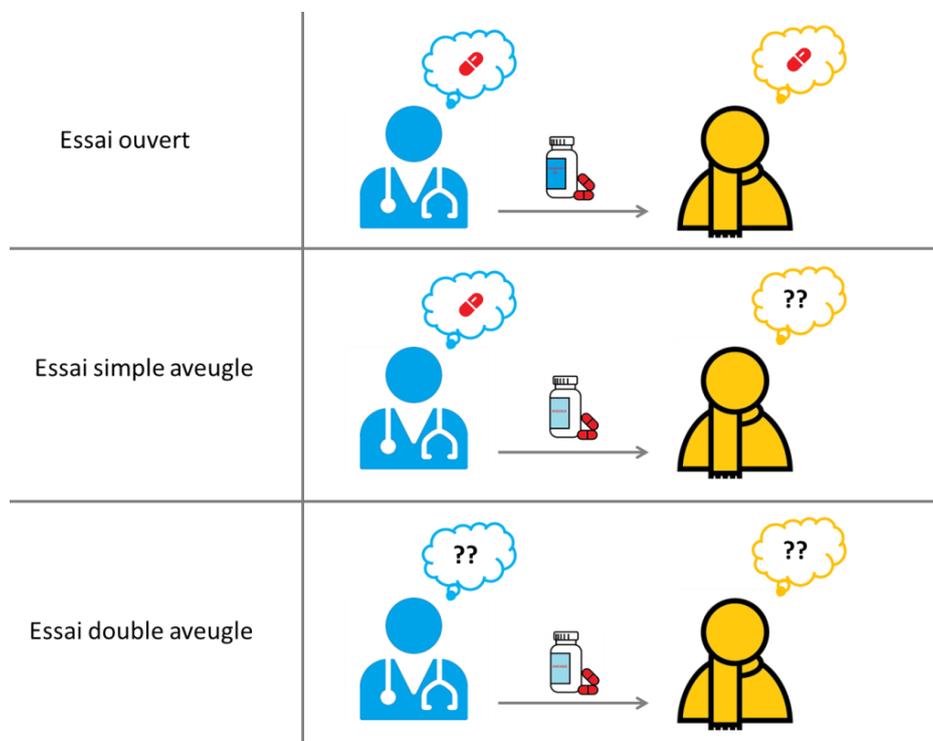


Figure 1: Les différents types d'aveugle

La logique suggère donc que la mise en aveugle d'autant de parties que possible limite les biais dans les essais cliniques. Une étude de 2012 a tenté de quantifier ce biais en analysant des essais cliniques randomisés évaluant, en aveugle ou non, les mêmes critères de jugement (6). Cette étude a montré que les essais cliniques avec une évaluation en ouvert des critères de jugement estimaient de façon biaisée l'effet des traitements. Les évaluateurs en ouvert donnaient des résultats en moyenne plus optimistes de 36% par rapport aux évaluateurs en aveugle. L'aveugle garantit donc le maintien de la comparabilité des groupes en cours d'essai et mais aussi une égalité de l'appréciation du critère de jugement.

Dans le passé, beaucoup de chercheurs ont utilisé les termes « simple aveugle, « double aveugle » et parfois « triple aveugle » pour définir des essais pour lesquels une ou plusieurs parties ont été mises en aveugle. Ces termes sont ambigus, et peuvent avoir différentes significations en fonction des personnes (3). Effectivement, dans un essai en « double aveugle » au sens strict, seuls les patients et les médecins évaluateurs sont en aveugle, cependant, les biostatisticiens par exemple ne le sont pas. Une étude ayant analysé l'interprétation de ces termes par les médecins a révélé d'une part 10 interprétations différentes pour le terme « simple aveugle », 17 pour « double aveugle » et 15 pour « triple aveugle ». D'autre part, cette étude a repris les définitions données par 25 manuels, ils fournissent respectivement 5, 9 et 7 définitions différentes (7). Ainsi, il est important d'indiquer explicitement dans les protocoles quels individus sont en aveugle et comment l'aveugle est maintenu de façon à éviter les biais.

3 Double aveugle : Aspects éthiques

Un essai clinique en double aveugle permet de démontrer si un médicament est efficace, mais certains investigateurs sont parfois réticents à participer à des essais en double aveugle. Lorsque l'essai est en double aveugle, le médecin n'a pas le pouvoir de prendre en charge son patient dans sa globalité. La globalité comprenant les aspects biologiques (cliniques et thérapeutiques), psychologiques et sociaux. En déléguant l'aspect thérapeutique le médecin perd en quelque sorte la vue d'ensemble de son patient. Cette réticence aux essais cliniques en double aveugle est d'autant plus marquée quand il y a un bras placebo. Convaincre les médecins d'être investigateur dans une étude où le groupe témoin reçoit un placebo, pour une pathologie connue, pour laquelle il existe des traitements sur le marché est difficile.

3.1 Cas des essais cliniques en double aveugle avec un bras placebo

Le choix du traitement du bras contrôle (placebo ou traitement actif) dans une étude clinique est toujours une décision critique du design de l'étude. Il est avant tout guidé par la question posée ; si la question est : « le nouveau traitement est-il efficace ? » c'est la comparaison à un placebo qui doit être réalisée si elle est acceptable.

Ce choix du bras contrôle peut influencer l'acceptabilité éthique de l'étude, le degré de biais, le nombre de sujets *etc.* La constitution d'un bras contrôle a pour objectif de distinguer les effets sur les patients causés par le traitement expérimental, des effets causés par d'autres facteurs comme la progression de la maladie, le ressenti du patient ou un autre traitement. Ce groupe contrôle permet donc de savoir ce qui serait arrivé aux patients s'ils n'avaient pas reçu le traitement expérimental ou s'ils avaient reçu un traitement différent, connu pour être efficace.

Dans une étude clinique comprenant un bras contrôle placebo, le traitement expérimental ou un placebo sera assigné aléatoirement aux sujets. Selon la guideline ICH E10 (Choice of Control group and related issues in clinical trials), un placebo est défini comme un « *traitement «fictif» qui semble aussi identique que possible au traitement d'essai en ce qui concerne les caractéristiques physiques telles que la couleur, le poids, le goût et l'odeur, mais qui ne contient pas le médicament à l'essai* » (8). Les essais contrôlés contre placebo cherchent à montrer une différence entre les traitements lorsqu'ils étudient l'efficacité, mais ils peuvent aussi chercher à montrer l'absence de différence dans l'évaluation d'une mesure de sécurité.

3.2 Ethique du bras placebo

3.2.1 Introduction

Dans le cadre d'un essai clinique en double aveugle, le traitement étudié peut, dans certains cas, être comparé à un placebo. Dans cette situation, une controverse se pose. D'un point de vue purement scientifique et méthodologique, l'emploi du placebo comme comparateur est une solution à privilégier. Elle fournit une validité interne, premièrement en minimisant les biais puisque l'interprétation d'un essai contre placebo est plus objective qu'un essai contre un médicament de référence. Effectivement, les *a priori* en faveur de l'un des produits jouent souvent un rôle en privilégiant un produit plutôt que l'autre. De ce point de vue, un essai contre placebo est plus convaincant. Deuxièmement, en appréciant plus rigoureusement la différence d'effet du produit étudié ou encore en distinguant plus facilement les effets indésirables liés au nouveau produit par rapport à ceux de la maladie elle-même. Enfin, la comparaison *versus* placebo requiert moins de patients que la comparaison à un produit de référence et a pour avantage de faciliter la mise en place des procédures aveugles. Cependant, d'un point de vue éthique, la comparaison d'un nouveau produit à un placebo pose problème. Est-ce éthique d'inclure des patients dans le bras placebo d'un essai clinique en double aveugle ? Non, bien sûr si l'on est face à une maladie, grave, évolutive et pour laquelle des traitements sont disponibles sur le marché. Mais dans les autres cas ? Le principisme en bioéthique permet de vérifier le caractère moral d'une action, ainsi on peut se demander si l'autonomie, la bienfaisance, la non malfaisance et la justice sont respectées lorsque des patients prennent un placebo.

3.2.2 L'autonomie

Lorsqu'un patient est inclus dans le bras placebo d'une étude clinique en double aveugle, ni lui ni l'investigateur n'ont connaissance du bras auquel il appartient, donc le traitement qu'il prend. Ainsi, on peut se demander si l'autonomie du patient est réellement respectée.

La volonté de respecter l'autonomie du patient, et de la placer au premier plan s'est imposée à la suite des expérimentations médicales nazies menées sur l'être humain. Dès lors, la notion de consentement est apparue. En 1947, le Code de Nuremberg, faisant réponse à ces expériences médicales impose à la recherche menée sur les sujets humains des fondements sur des exigences éthiques, morales et légales. « *Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que*

la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. » (9). Ce code identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

Quelques années plus tard, en 1964, la Déclaration d'Helsinki (10) reprend le sujet du consentement libre et éclairé. Cette déclaration détaille précisément toutes les situations possibles du recueil de consentement et les mesures adéquates à prendre en conséquence. On peut prendre l'exemple d'un cas où la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, dans cette situation, la déclaration précise que le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Un autre exemple est celui d'une personne ne pouvant pas donner son consentement par écrit, dans ce cas, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

Au travers de ces textes, donnant un cadre légal au consentement des patients, on peut penser que leur autonomie est respectée. En effet, les patients sont renseignés avec précision sur l'essai auquel ils sont susceptibles de participer, ils sont donc informés clairement du fait qu'ils peuvent recevoir un placebo pendant l'essai et pas un traitement actif. L'autonomie des patients de ce point de vue est donc respectée.

Cependant, ne nous confronterions nous pas là à une illusion d'autonomie ?

Effectivement, le consentement éclairé a ses limites, ce qui peut remettre en cause l'autonomie des patients. Suffit-il que le patient consente de façon libre et éclairée pour que son autonomie soit respectée ? Pour apporter des réponses à cette question, plusieurs points sont à aborder.

Premièrement, la notion de vulnérabilité. Dans le cadre d'un essai clinique de phase III par exemple, les sujets inclus sont des malades. Selon la définition, une personne vulnérable est une personne « *qui est exposée aux atteintes d'une maladie, qui peut*

servir de cible facile aux attaques d'un ennemi »¹. En mettant en lien ces deux aspects, on peut dire qu'un malade devant consentir à un essai clinique est en position de vulnérabilité. Cependant un patient vulnérable peut-il exercer son autonomie comme n'importe quel homme ? Dans cette position, le patient n'est pas en pleine possession de ses capacités, a-t-il vraiment le choix ? La vulnérabilité peut donc être considérée comme un biais au consentement libre et éclairé.

Deuxièmement, la relation déséquilibrée entre le soignant et le soigné. Le philosophe américain Richard Zaner emploie le terme de dyade thérapeutique pour décrire la relation singulière entre le patient et son médecin. « Dyade » parce qu'il y a deux personnages : le patient et le médecin ; et « thérapeutique » puisque l'enjeu commun des deux personnages est de soigner le patient. Cette dyade est asymétrique puisque d'un côté il y a le médecin, qui a la connaissance, le pouvoir de décider et surtout d'agir. Et d'un autre côté il y a le patient, qui est malade et qui a peu de connaissances sur sa maladie et les traitements possibles. On distingue donc facilement ici le déséquilibre entre les 2 personnages. On entend souvent les patients s'en remettre à l'avis de leur médecin, une relation de confiance s'installe. Le patient est-il donc vraiment autonome dans sa décision ? N'est-il pas influencé par l'avis de son médecin ? On peut supposer que le patient consent à participer à un essai clinique *versus* placebo, parce que c'est selon son médecin la meilleure solution, mais pas forcément selon lui-même.

Enfin, le problème de la *literacy* entre en considération. Comment peut-on être sûr que le consentement a été éclairé ? Les notices d'information données avec le consentement d'un essai clinique sont la plupart du temps classées comme complexes ou très complexes selon le test de lisibilité de Flesch (11,12) [Annexe 1]. Il s'agit d'un indice d'évaluation de la complexité d'un texte s'appuyant sur la longueur moyenne des phrases et le nombre moyen de syllabes par mot. Une notice classée comme complexe ou très complexe exigerait donc au moins un niveau de premier cycle universitaire pour être bien comprise. Ce qui ne représente qu'une minorité de la population. Le fait d'associer une consultation d'explication à la lecture de la notice permet d'améliorer la compréhension des patients sur les enjeux et les conditions de la recherche. Cependant comment savoir si une consultation suffit à la compréhension totale du patient ? Puisque nous venons de démontrer que le niveau de compréhension de chacun était différent, est-il éthique de standardiser ces explications en une seule

¹ Définitions : vulnérable - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 25 avr 2018]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vuln%C3%A9rable/82657>

consultation, comprenant le même niveau d'information pour tout le monde ? La literacy démontre bien que l'autonomie n'est pas forcément complète lors de la signature d'un consentement

Ainsi, le patient a une certaine autonomie dans son choix de participer ou non à un essai clinique *versus* placebo, de par des textes de loi qui obligent les médecins à informer les patients de façon éclairée, de manière à ce qu'ils soient libres de signer ou non le consentement. Mais ce consentement a des limites, et le patient n'est pas si autonome que ça dans son choix, du fait de son statut vulnérable, de sa relation avec son médecin ou encore de son niveau de compréhension.

3.2.3 La bienfaisance

Le deuxième grand principe de la bioéthique est la bienfaisance. Au travers de ce principe, on cherche à savoir si une action est morale en se demandant si elle fait le bien du patient. Il est donc intéressant ici de se demander si inclure un patient dans le bras placebo d'une étude clinique vise son bien, ou du moins l'amélioration de son état.

D'une part, si l'on reprend la définition même du placebo, il s'agit d'une « *préparation dépourvue de tout principe actif, utilisée à la place d'un médicament pour son effet psychologique, dit effet placebo* »². C'est-à-dire que le placebo n'a aucun effet pharmacologique, il ne contient que des composés neutres, n'interférant pas avec l'évolution de la maladie. Logiquement, on peut donc dire que le placebo ne nuit pas, qu'il est inoffensif. Il ne va donc pas à l'encontre du principe de bienfaisance.

D'autre part, peut-on affirmer que donner à un patient un traitement dépourvu d'effet pharmacologique c'est privilégier son bien ? Certes on ne lui nuit pas activement, mais on ne fait rien non plus pour améliorer sa condition. On ne recherche donc pas le bien, et dans tous les cas pas le mieux pour le patient en tant qu'individu.

Le principe de bienfaisance, quant à l'inclusion de patients dans un bras placebo est donc vraiment controversé, de par la définition même du placebo. D'un côté il ne fait pas le mal, donc inclure un patient dans un bras placebo serait éthiquement correct. D'un autre il ne fait pas le bien dans le sens où il n'améliore pas la condition du patient, donc le bras placebo ne serait pas éthiquement correct. On est proche d'une limite dans ce cas, il est donc intéressant pour pallier à celle-ci de s'attarder sur le

² Larousse É. Définitions : placebo - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 20 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/placebo/61264>

troisième grand principe de la bioéthique, étroitement relié à celui-ci : la non-malfaisance.

3.2.4 La non-malfaisance

La non-malfaisance est le troisième pilier du principisme. Au travers de celui-ci, on cherche à savoir si l'action nuit au patient. Pour évaluer cela, il est utile d'examiner le rapport bénéfice/risque ainsi que l'importance de la qualité et de la quantité de vie.

En prenant un placebo pendant la participation à une étude clinique, le patient n'est pas traité, donc ses chances de guérison sont diminuées par rapport à un patient prenant le médicament à l'étude. On peut donc se demander quels sont les bénéfices de la prise du placebo pour le patient (si ce dernier s'avère efficace à l'issue de cette recherche). En ce qui concerne la qualité de vie, les bénéfices sont sûrement plus évidents puisque le patient traité par placebo n'est pas exposé à des risques d'effets indésirables induits par le médicament, toutefois, il n'améliore pas sa quantité de vie puisqu'il n'augmente pas ses chances de guérison. Dans ce contexte, peu d'arguments sont en faveur de la prise du placebo, la non malfaisance est donc difficile à établir.

Par contre, si l'on se projette dans le temps, même si les patients ne sont pas traités au moment de l'étude, ils permettent à la recherche de progresser. Ainsi, ils ont plus de chance d'être traités un jour par ce médicament, s'il arrive au but final de son processus de développement qui est sa commercialisation. A ce moment-là, le principe de non-malfaisance s'applique puisque pendant l'étude, on ne nuit pas au patient volontairement par la prise du placebo, et de part cette étude, on lui offre la chance d'être un jour traité par ce médicament.

Ce dilemme bienfaisance et non-malfaisance nous amène à nous interroger sur le dernier principe de bioéthique qu'est la justice.

3.2.5 La justice

Ce dernier principe est un point critique en ce qui concerne la problématique du bras placebo. L'action est-elle juste ? L'équité et l'égalité des chances sont-elles respectées quand on inclut un patient plutôt qu'un autre dans le bras placebo ? Des solutions sont mises en place pour qu'elles le soient, notamment la randomisation. En revanche, sur le principe même de la création de ces deux groupes, des questions se posent et sont à relier au grand débat entre Kant et les utilitaristes.

Pour donner aux patients des chances égales d'appartenir au groupe traitement ou au groupe placebo, il existe un processus d'attribution aléatoire des traitements appelé la randomisation. Le mot randomisation vient du terme anglais « random » qui signifie hasard. Ce processus fait appel au hasard, en tirant au sort les traitements, c'est ce que l'on appelle l'allocation aléatoire des traitements (13). Le but de la randomisation est d'éviter les biais de sélection, en se prémunissant de l'influence volontaire ou involontaire des médecins, à réserver aux malades les plus atteints le traitement estimé comme le plus actif. La liste de randomisation correspond à la succession d'attribution des traitements pour le premier patient, le deuxième et ainsi de suite. Cette liste de randomisation doit être totalement imprévisible, c'est-à-dire que personne ne doit pouvoir prédire le futur traitement alloué. Une fois la liste de randomisation effectuée, il existe plusieurs méthodes pour l'utiliser et donc inclure les patients de façon aléatoire dans les différents bras. La méthode la plus utilisée est la randomisation centralisée. Dans ce cas, la liste est hébergée par une société tiers, et l'investigateur souhaitant randomiser un patient doit appeler (IVRS : *Interactive Voice Response System*) ou se connecter à un site internet sécurisé (IWRS : *Interactive Web Response System*) pour contacter le serveur qui lui indiquera le numéro de traitement alloué au patient. Grâce au processus de randomisation, on peut affirmer que l'égalité des chances des patients est respectée.

Maintenant, on peut simplement se demander s'il est juste d'inclure des patients dans un bras placebo. Quel est le rationnel de la comparaison à un placebo ? Nous sommes actuellement dans un contexte où les patients disposent de traitements de référence contre la plupart des maladies. Associé à cela, l'accès aux soins est de plus en plus facilité, et le système de santé Français permet d'accéder à des traitements innovants à moindre coût. Pourquoi décider alors d'utiliser un placebo comme comparateur plutôt qu'un traitement de référence ? De plus, il paraît difficilement acceptable d'interrompre le traitement d'un patient pour l'inclure dans un essai clinique où il ne recevrait possiblement qu'un placebo, cela s'apparente à une perte de chance, et une pénalisation liée au groupe placebo.

Pouvons-nous sacrifier une personne ou un groupe de personnes pour le bonheur général ou du plus grand nombre ? Pouvons-nous être moraux et utiliser une personne humaine uniquement comme un moyen ? Du point de vue des utilitaristes, oui. L'utilitarisme est un courant éthique qui conseille d'agir de façon à maximiser le bien-être du plus grand nombre. C'est Jérémy Bentham qui introduit ce terme en 1781, il sera repris et étoffé par John Stuart Mill par la suite. L'idée est d'évaluer la valeur

morale d'une action seulement par sa contribution à l'utilité générale. Selon Bentham : « *Par principe d'utilité, on entend le principe selon lequel toute action, quelle qu'elle soit, doit être acceptée ou désavouée selon sa tendance à augmenter ou à diminuer le bonheur des parties affectées par l'action. [...] On sert à désigner par utilité la tendance de quelque chose à générer bien-être, avantages, joie, biens ou bonheur.* » (14). Les utilitaristes cherchent à savoir si une action sera utile, dans le sens où elle augmente le bonheur des personnes touchées. L'utilitarisme est donc en un sens conséquentialiste, puisque l'on évalue le côté moral d'une action par ses conséquences (15). En s'appuyant sur ce principe d'utilitarisme, on peut dire que le fait d'inclure un groupe de patients dans un bras placebo est une action juste et morale dès lors qu'on ne connaît pas l'efficacité et la toxicité du produit actif auquel il sera comparé. Effectivement, le bras placebo, en permettant de faire avancer la recherche, maximise les chances d'un nouveau médicament de sortir sur le marché ; nouveau médicament qui pourra soigner toute une population affectée par la maladie concernée et donc répondre au bonheur du plus grand nombre.

Cependant, si l'on s'appuie sur la morale Kantienne, contrairement à la pensée des utilitaristes, la morale doit être évaluée indépendamment de ses conséquences. De plus Kant refuse d'utiliser une personne ou un groupe de personnes pour le bonheur général au nom de la dignité humaine. Selon lui, la dignité est le fait que la personne ne doit jamais être traitée comme un moyen, mais comme une fin en soi (16). En faisant le parallèle avec la problématique du bras placebo, si l'on prend le point de vue de Kant, il n'est pas moral d'inclure des patients dans un bras placebo. En effet, ces patients sont utilisés comme un moyen de faire naître un nouveau médicament. Même si ce médicament a pour vocation de soigner un grand nombre de personnes, les patients du bras placebo ne sont pas la fin de l'action mais le moyen d'aboutir à la fin.

En résumé, il n'y a pas non plus de réponse claire à la question : est-il juste d'inclure des patients dans un bras placebo ? D'un côté on suppose que oui puisque les chances sont égales d'appartenir à un groupe plutôt qu'à un autre. De plus ce groupe placebo permet de prouver l'efficacité du nouveau médicament étudié. En faisant avancer la recherche, ce groupe placebo contribue à l'augmentation des chances d'une future population de se faire soigner par un nouveau médicament. D'un autre côté, on suppose que non puisqu'il y a de vraies inégalités entre les deux groupes, le groupe placebo est pénalisé en ne recevant pas de traitement actif. Ce groupe est utilisé comme un moyen de faire avancer la recherche mais il n'est pas une fin en soi, et il aura peu de chances de bénéficier un jour des bienfaits du potentiel médicament actif.

3.2.6 Conclusion

En conclusion, le fait de comparer en double aveugle un nouveau médicament à un placebo est donc largement controversé d'un point de vue éthique. Et le principisme, dans ce cas-là, ne permet pas de répondre idéalement à la question : est-il moral d'inclure des patients dans le bras placebo d'un essai clinique en double aveugle ?

Effectivement, si l'on reprend par exemple le principe 33 de la déclaration d'Helsinki évoquant l'utilisation du placebo, il est dit que la comparaison à un placebo peut se justifier s'il n'existe pas de traitement de référence, si pour des raisons méthodologiques « incontournables et scientifiquement fondées », l'utilisation d'un placebo est nécessaire pour déterminer l'efficacité ou la sécurité du nouveau traitement, et si le recours au placebo ne fait pas courir de risques supplémentaires de préjudices du fait de n'avoir pas reçu un traitement de référence (10). On voit bien qu'il n'y a pas de règles strictes concernant son utilisation et que cette décision est laissée libre. La déclaration d'Helsinki précise que « Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option. », l'option en question étant l'utilisation du placebo comme comparateur.

La démarche éthique intervient dans ce cas là puisque son essence même est de se questionner et d'élaborer des solutions quand il n'en existe pas de toute faite. Pour répondre à cette question, il est important d'étudier les situations au cas par cas. Il peut être moral d'avoir un bras placebo dans un essai clinique particulier alors que non pour un autre. Le contexte joue un rôle primordial, il est important d'analyser l'environnement avant de créer le design d'un essai clinique. Il faut se questionner sur les traitements disponibles actuellement sur le marché pour cette maladie, sur leur prise en charge, sur le traitement de la douleur, sur l'accompagnement des patients... Tout ce contexte va pouvoir influencer sur la bonne décision à prendre. Ce sont pour ces raisons là que les comités d'éthique sont importants (Les Comités de Protection des Personnes en France). Rappelons que les principales missions des comités d'éthique sont d'identifier les problèmes éthiques rencontrés dans les établissements hospitaliers, favoriser la réflexion sur le caractère éthique de toute action dans un contexte de soin garantissant ainsi le respect de la dignité humaine, produire des avis ou des orientations générales à partir d'études de cas, questions particulières ou thèmes généraux, diffuser le fruit de ses travaux et donner son avis sur les projets de recherche dont l'établissement hospitalier en question est le promoteur (17). Ils ont pour rôle

d'analyser les situations au cas par cas et de donner un avis réfléchi sur des questions éthiques bien précises.

Sans règles précises, il convient donc de réfléchir aux situations, en prenant en compte le contexte, en gérant les situations au cas par cas et surtout en conciliant à la fois la recherche et l'éthique. Il est important de faire avancer la recherche, en mettant en place des études cliniques de manière à rendre accessibles de nouveaux médicaments, tout en étant respectueux de l'éthique et de la dignité des patients participant à ces essais.

3.3 Solutions envisagées

3.3.1 Introduction

Après avoir décrit le problème qui se pose quant à l'utilisation de placebo dans les essais cliniques, il est maintenant intéressant de faire l'état des lieux de plusieurs solutions pouvant pallier à cette problématique. Il existe des solutions simples permettant de rendre plus éthique l'utilisation du placebo dans une étude clinique. La combinaison d'un autre traitement au traitement de l'étude est une première solution. La mise en place d'un traitement de secours en est une autre. Actuellement de nouvelles solutions plus innovantes sont développées, notamment la réalisation d'une base de données « placebo », partagée entre des grands groupes pharmaceutiques. Il s'agit d'une initiative mise en place par TransCelerate.

3.3.2 Traitement associé

L'association d'un autre traitement aux traitements de l'étude (placebo et traitement expérimental) est très appréciée d'un point de vue éthique. Les patients du groupe placebo recevront le placebo plus le traitement associé et les patients du groupe traitement expérimental recevront le nouveau médicament plus le traitement associé [Figure 2]. Ainsi, aucun des patients ne sera dans une situation d'arrêt des traitements. Les patients recevant le placebo ne sont pas pénalisés dans le sens où leur maladie continue à être prise en charge tout au long de l'étude clinique.

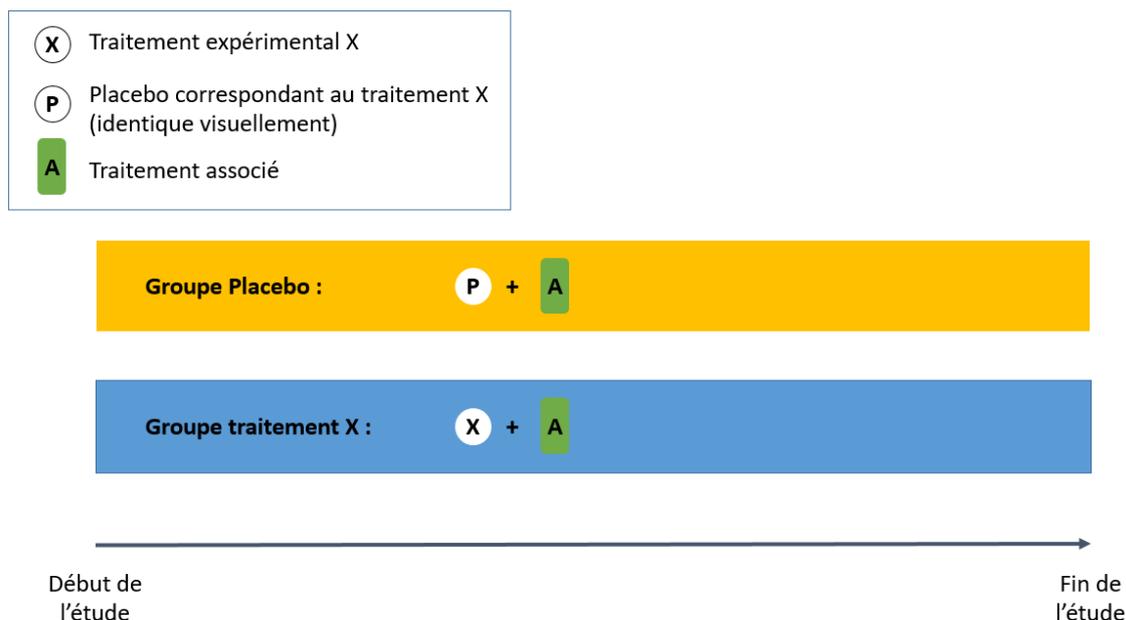


Figure 2: Design utilisant un traitement associé

Ce traitement associé doit cependant être bien choisi puisqu'il ne doit pas interférer dans l'évaluation du traitement expérimental X. Effectivement, le but étant d'évaluer la supériorité du nouveau traitement, il faut d'un côté prouver une différence significative d'effet entre la prise du traitement X et l'absence de prise, mais il faut aussi réussir à prouver d'où viennent les possibles effets indésirables qui apparaîtront ; à savoir du traitement X ou du traitement associé.

Prenons l'exemple de l'étude EFC15160/PMR, développée par Sanofi dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sarilumab (anticorps monoclonal, pour plus d'information voir section 4.2.3.1) chez des patients atteints de Pseudo-polyarthrite Rhizomélique (PMR).

La Pseudo-polyarthrite Rhizomélique (PMR), survient chez des personnes âgées de 50 ans ou plus (en moyenne 70 ans) et les femmes sont plus touchées que les hommes (18). Les patients atteints de PMR présentent typiquement des douleurs musculaires au niveau du cou, de l'épaule et de la hanche avec des raideurs matinales douloureuses [Figure 3]. La PMR est associée à une élévation des marqueurs inflammatoires (ESR/CRP), on la diagnostique aussi par échographie. Actuellement, le seul traitement existant est la prise de corticoïdes oraux à faible dose au quotidien. Traitement présentant de fréquents et nombreux effets indésirables nécessitant une surveillance rapprochée des patients (19).

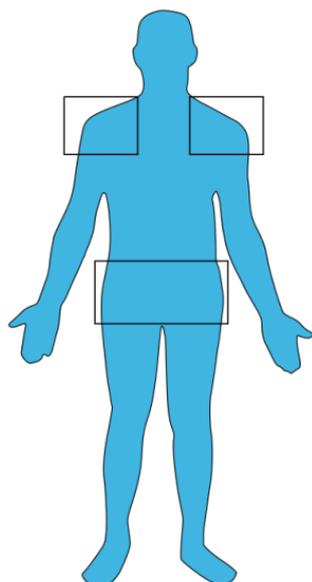


Figure 3: Localisation des douleurs associées à PMR (20)

L'étude EFC15160/PMR (21) est une étude internationale multicentrique, randomisée, en double aveugle *versus* placebo. Son objectif principal est de montrer l'efficacité du sarilumab chez des patients atteints de PMR. Pour cela, la proportion de sujets ayant une rémission prolongée après prise de sarilumab associé à une corticothérapie courte est comparée à ceux ayant reçu du placebo associé à une corticothérapie plus longue.

Les objectifs secondaires sont de montrer la sécurité et la tolérance du produit et de mesurer les concentrations résiduelles du sarilumab dans le sérum du patient. L'étude poursuit également d'autres objectifs comme par exemple montrer l'effet du sarilumab sur la diminution de la toxicité induite par les corticoïdes.

Le schéma de l'étude comprend 2 groupes de traitement parallèles et les patients seront randomisés selon un ratio 1 : 1 [Figure 4].

- Groupe 1 : Sarilumab 200 mg 1 injection sous-cutanée toutes les 2 semaines avec 14 semaines de corticothérapie
- Groupe 2 : Placebo du Sarilumab 1 injection sous-cutanée toutes les 2 semaines avec 52 semaines de corticothérapie.

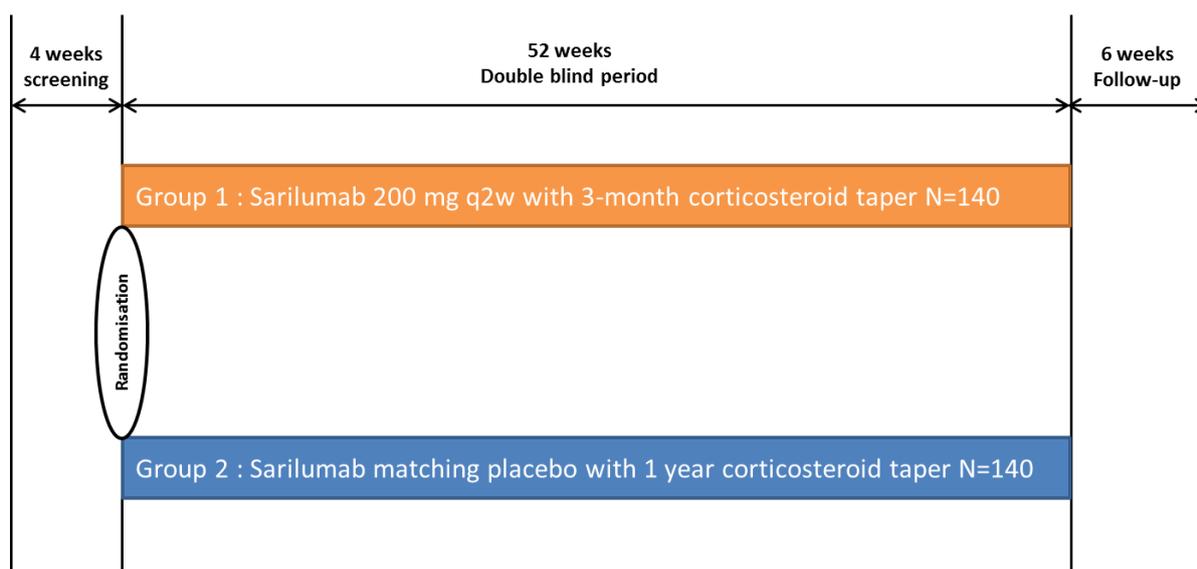


Figure 4 : Schéma de l'étude EFC15160

Dans cette étude, le traitement associé est le corticostéroïde. Au fur et à mesure de l'étude, il y aura une diminution progressive des doses de corticostéroïde. Ce design d'étude ne pose pas de problème éthique quant à son bras placebo puisque, peu importe le bras de traitement, les patients seront sous corticothérapie. De plus, la corticothérapie est le traitement de référence pour PMR, les patients du bras placebo seront donc pris en charge en continu.

Le choix de la corticothérapie comme traitement associé est ici très judicieux. En effet, puisque la prise de corticostéroïdes au long cours est la référence dans le traitement de PMR, en comparant le sarilumab associé à une corticothérapie courte avec le placebo associé à une corticothérapie longue, la supériorité du sarilumab par rapport à la méthode de référence pourra être facilement évaluée. De plus, les effets indésirables induits par les corticostéroïdes sont bien connus, il y a donc moins de risque de passer à côté d'un effet indésirable induit par le sarilumab que si on l'associait à un traitement moins commun.

Le choix de la corticothérapie comme traitement associé est donc dans cet exemple très satisfaisant d'un point de vue éthique, mais aussi d'un point de vue méthodologique.

3.3.3 Traitement de secours

La mise en place d'un traitement de secours dans les études est également une solution permettant de pallier à la problématique éthique des patients randomisés dans le bras placebo. Un traitement de secours peut être prévu dans un protocole clinique. Le

fonctionnement est simple ; à chaque visite, une évaluation précise de l'évolution de la maladie du patient est faite. Si le patient ne présente aucun signe de poussée ou d'aggravation de sa maladie, il continue les prises de traitement selon le protocole. Si la maladie s'aggrave sans que le traitement de l'étude ne puisse contrer cette évolution négative, alors le patient reçoit un traitement de secours.

Cette solution a également été mise en place dans l'étude EFC15160/PMR. Rappelons que dans cette étude, les patients sont divisés en deux groupes, un groupe recevant des injections de sarilumab une fois toute les 2 semaines associé à une corticothérapie orale de 14 semaines et un groupe recevant des injections de placebo une fois toute les 2 semaines associé à une corticothérapie orale de 52 semaines. Dans cette étude, en plus de la combinaison sarilumab (ou placebo) avec des corticoïdes, un traitement de secours a été mis en place.

L'idée est que si le patient présente une rechute de PMR et que la corticothérapie prévue par le protocole ne suffit pas à la contrer, alors le patient arrête la corticothérapie du protocole et passe sur un traitement de secours. Ce traitement de secours doit être établi par l'investigateur, il est recommandé d'utiliser un corticostéroïde commercial. Ce traitement de secours sera remboursé par le promoteur pendant la durée de participation des patients concernés.

Ainsi, si les patients appartenant au groupe placebo font une rechute, le protocole prévoit une prise en charge rapide et efficace. D'un point de vue éthique, il s'agit donc d'un argument en plus pour accepter un bras placebo.

3.3.4 Base de données partagées

TransCelerate travaille actuellement sur une initiative de base de données placebo partagée.

TransCelerate est une organisation à but non lucratif, regroupant 19 groupes pharmaceutiques. Elle a pour objectif de faire collaborer la communauté de la recherche et du développement, de façon à identifier, créer et implémenter des solutions pour assurer le développement de médicaments de haute qualité, améliorant ainsi la santé des personnes au niveau mondial. Leur mission principale est de proposer des solutions aux problèmes rencontrés lors du développement d'un médicament. TransCelerate s'est donc intéressé aux designs d'essais cliniques comprenant un bras placebo.

L'initiative d'une base de données placebo partagée, développée par TransCelerate a été créée pour permettre le partage de données anonymisées afin d'améliorer la valeur des données, recueillies habituellement dans les groupes placebo. Une plateforme a été développée pour permettre aux groupes pharmaceutiques membres de TransCelerate de partager leurs données placebo. La finalité de cette initiative est d'améliorer les designs d'étude clinique, d'accélérer l'exécution des essais cliniques et d'améliorer la condition des patients participants à l'étude (22).

Cette base comprend une grande quantité de données cliniques anonymes provenant d'environ 80 000 participants d'études cliniques dans différentes indications. Ces données sont conformes aux GCP (Good Clinical Practice), et la base va continuer de grandir au fur et à mesure des années. Cette base comprend des données démographiques, médicales et de sécurité sur les patients ; mais aussi des données relatives aux études.

Ces données sont transmises à la base de données après consentement des participants aux études. Ces données sont protégées par la plateforme grâce à des accès restreints aux utilisateurs, des accords de partage des données *etc.* L'une des nouveautés de l'année 2018 est l'entrée en vigueur du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) (23). Le RGPD encadre le traitement des données personnelles sur le territoire de l'Union Européenne dans un contexte où les évolutions des technologies et l'usage accru du numérique dans nos sociétés ne cessent de s'accélérer. Ce nouveau règlement reprend les grandes lignes de la Loi française Informatique et Libertés de 1978, en harmonisant les règles au sein de l'Europe et renforçant spécifiquement le contrôle par les citoyens de l'utilisation de leurs données personnelles. Dans le cadre du développement d'une base de données placebo partagée, le respect de ce nouveau règlement est inéluctable, d'autant plus que les données médicales d'un patient sont au cœur du débat actuel sur les données personnelles. Il est donc essentiel de ne collecter que les données vraiment nécessaires, utiles et pertinentes, d'être transparent quant à leur utilisation en informant précisément les patients et en recueillant leur consentement et de respecter le droit des personnes en répondant simplement à toute demande de consultation, de rectification ou de suppression des données les concernant. Il est également important d'identifier les risques associés aux types de données détenues, ici dans le cadre des données médicales il est fortement recommandé de mettre en place des mesures spécifiques pour les sécuriser au maximum (24).

Les études cliniques sont longues et nécessitent beaucoup de patients pour pouvoir avoir des données de qualité et des résultats exploitables. Cette initiative permet, en complétant ou en remplaçant des données de l'étude par des données historiques, de diminuer le nombre de sujets requis dans le bras contrôle d'une étude clinique (placebo ou traitement de référence). La diminution du nombre de sujets va également permettre de raccourcir la durée des études et donc d'accélérer le développement et la mise à disposition de nouvelles solutions thérapeutiques pour les patients. De plus, le fait d'apporter des données historiques va donner la possibilité de recruter plus de patients dans le bras de traitement expérimental et d'augmenter le volume d'information concernant la sécurité et l'efficacité du nouveau traitement. D'un point de vue purement éthique, il y aura moins de sujets inclus dans des groupes placebo, considérés comme moins efficaces. Enfin, cette initiative permet d'accélérer le développement de thérapies innovantes pour les maladies rares, touchant une petite population de patients (25).

Une initiative de base de données partagées a déjà été lancée, dans l'ALS (Sclérose Latérale Amyotrophique). L'objectif était de regrouper des données d'essais cliniques sur l'ALS pour créer une base en libre accès permettant de mieux comprendre l'ALS (26). Cette base de données est maintenant utilisée dans les essais cliniques sur l'ALS. Prenons l'exemple d'une étude de phase II étudiant l'effet du carbonate de lithium sur l'ALS. Dans cette étude en ouvert, des patients prenant du carbonate de lithium ont été comparés à des patients placebo d'une étude précédente. Les critères d'inclusion, les procédures de recrutement, les évaluations et les mesures statistiques sont identiques entre les deux études de façon à rendre comparables les deux populations. Cette étude a montré un manque de bénéfice thérapeutique du carbonate de lithium malgré une amélioration sur l'échelle d'évaluation fonctionnelle de l'ALS par rapport au groupe placebo (27). Cette étude, réalisée à partir de données placebo issues d'une base de données prouve qu'il est possible d'obtenir des résultats significatifs tout en diminuant voire en supprimant l'inclusion de patients dans des bras placebo.

Grâce à la base de données placebo partagée de TransCelerate, une multitude de données provenant d'indications diverses et variées, permettrait de conduire des essais cliniques de qualité en diminuant le nombre de patients sous placebo.

3.3.5 Conclusion

En conclusion, il existe des solutions simples à mettre en place permettant de rendre plus éthique l'utilisation du placebo dans une étude clinique. Ces solutions sont à

implémenter initialement dans le design des études. Il est donc important de bien mesurer cette problématique éthique au moment des premières réflexions sur la conception d'une étude clinique.

En plus d'une réflexion au cas par cas sur les études, il est aujourd'hui essentiel de visualiser ce problème sous un angle global et de réfléchir à des solutions communes. C'est dans cette idée qu'est développée l'initiative de réalisation d'une base de données « placebo », partagée entre des grands groupes pharmaceutiques ; initiative s'inscrivant pleinement dans la dynamique actuelle de gestion et de conservation des données personnelles.

4 Problématiques du double aveugle et solutions adaptées

Le double aveugle peut parfois poser des problèmes dans sa réalisation. Il y a des situations où il est difficile de le mettre en place, voire même impossible. Dans d'autres situations, il est difficile à maintenir, c'est ce qui entraîne des cas de rupture d'aveugle.

4.1 La réalisation du double aveugle : souvent difficile, parfois impossible

4.1.1 Contraintes techniques pour la réalisation du double aveugle

4.1.1.1 Introduction

Certaines problématiques pour la réalisation du double aveugle sont récurrentes et contournables. Elles sont le plus souvent liées aux contraintes techniques imposées par le produit expérimental. Parmi elles, l'obtention d'une galénique similaire entre les deux traitements, les problèmes de masquage de goût, de couleur ou d'odeur, le maintien de la stabilité après masquage, la comparaison entre deux formes pharmaceutiques différentes ou encore la comparaison à un traitement non médicamenteux.

Que le traitement contrôle soit un placebo, ou un traitement de référence actif, il doit être en tout point indiscernable du traitement expérimental. Le traitement contrôle et le traitement expérimental doivent présenter au minimum une similarité des caractéristiques physiques et du schéma posologique (28).

4.1.1.2 Caractéristiques physiques

Pour garantir la similarité physique, la forme, la couleur, la saveur, l'odeur et la consistance du médicament contrôle doivent être identiques au médicament expérimental.

En ce qui concerne la forme, la couleur et la consistance, s'il s'agit d'un comprimé, on peut dans le cas d'un placebo recréer un comprimé strictement identique dépourvu de substance active, ou dans le cas d'un traitement de référence l'encapsuler de façon à obtenir des capsules indiscernables. S'il s'agit d'une injection, ou d'une perfusion, dans le cas du placebo on peut injecter du sérum physiologique, en pensant à utiliser une poche et une tubulure opaque en cas de différence de couleur avec le produit

expérimental. Lorsque l'injection se fait en seringue, il est possible d'ajouter un film coloré sur la seringue de façon à masquer une différence de couleur entre les deux produits. Dans le cas d'un produit injectable pré-conditionné si on ne peut disposer du même type de seringue pour le produit du groupe contrôle on pourra alors prévoir l'intervention d'une tierce personne (infirmière ou autre médecin) qui réalisera l'injection sans en dévoiler la nature.

Concernant la saveur et l'odeur, il est parfois difficile de masquer certains principes actifs. C'est le cas des acides aminés, ils ont un goût amer lié à une hydrolyse enzymatique de protéines. Il s'agit d'une saveur très facilement détectable pour la plupart des gens et donc difficile à masquer. Il existe différents procédés pour masquer l'amertume. Parmi eux, l'ajout de gélatine, de cyclodextrine ou encore d'amidon gélatinisé pendant l'étape d'hydrolyse permet d'éviter la formation de peptides au goût amer (29). Pour masquer une odeur, les laboratoires ont souvent recours au pelliculage, en plus de masquer l'odeur, cette technique peut également s'avérer efficace pour masquer une saveur ou une couleur spécifique. L'opération consiste à recouvrir d'une ou plusieurs couches un comprimé afin de lui conférer des propriétés esthétiques ou fonctionnelles (30). Malgré ces méthodes, il est parfois difficile de masquer une saveur, c'est le cas dans l'évaluation du traitement du Zinc pour le rhume. Le zinc ayant un goût et un arrière-goût très spécifique et facilement reconnaissable, l'aveugle peut alors échouer (31,32).

Malgré les solutions existantes, obtenir une similarité parfaite entre le produit expérimental et le produit contrôle est parfois complexe. Dans le cas d'un traitement expérimental comparé à un traitement actif masqué pour l'occasion, il faut garantir que le masquage du traitement actif n'altère pas sa stabilité. Prenons l'exemple d'un traitement actif en comprimé, que l'on décide d'encapsuler pour maintenir le double aveugle. La vitesse de dissolution sera-t-elle la même ? La stabilité et la conservation seront-elles équivalentes ? Avant de pouvoir utiliser ce traitement lors d'un essai clinique, il faut alors faire des tests de stabilité de façon à prouver que la forme encapsulée est équivalente à la forme comprimé. Ainsi, après cette validation, le traitement pourra être utilisé comme comparateur, sa date de péremption, sa température de conservation ainsi que toutes les informations physico-chimiques le concernant pourront être indiquées sur l'étiquette.

4.1.1.3 Schéma posologique et forme pharmaceutique

- Schéma posologique

Le schéma posologique doit également être similaire, lorsque l'on compare le médicament expérimental à un placebo, il est simple de reproduire le schéma à l'identique. Par contre, lorsque la comparaison se fait avec un traitement actif, le nombre d'unités ou encore les heures de prises peuvent varier. Dans ces cas-là, pour ne pas fausser l'aveugle, il est possible de mettre en place un double placebo plus communément appelé « Double Dummy ». Par exemple, si le produit expérimental E se prend en 2 prises le matin, alors que le traitement contrôle C se prend en 1 prise le soir, il faudra créer un placebo du traitement E à prendre 2 fois le matin et un placebo du traitement C à prendre le soir. Ainsi, tous les patients, peu importe leur groupe, auront 2 prises le matin et 1 le soir, en associant un placebo et le produit E ou C [Tableau 1].

Tableau 1: Principe du « Double Dummy »

Groupe	Matin	Soir
Expérimental	E 	Placebo 
Contrôle	Placebo 	C 

- Forme pharmaceutique

La technique du « Double Dummy » peut également s'avérer efficace dans d'autres situations mettant en péril le double aveugle. C'est le cas lorsque l'on souhaite comparer deux formes pharmaceutiques différentes pendant un essai clinique. L'exemple flagrant est la comparaison d'un médicament injectable avec un médicament *per os*. Cette situation semble être un frein ultime à l'élaboration du double aveugle puisque le patient comprend immédiatement, tout comme son médecin à quel groupe il appartient en voyant son traitement. Pourtant, la technique du « Double Dummy » peut résoudre ce problème facilement. A l'instar de ce qui est utilisé dans les différences de schéma posologique, il suffit de créer un placebo du

médicament injectable, ainsi qu'un placebo du médicament *per os* de façon à pouvoir les comparer sans lever l'aveugle.

Prenons l'exemple d'une étude récente, publiée en 2018 comparant l'efficacité pour prévenir les fractures de la tériparatide, une hormone injectable et du risédronate, un biphosphonate *per os*, chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère (33). Cette étude a été menée en double aveugle, grâce à la technique du « Double Dummy ». Pendant cette étude, les patientes étaient assignées aléatoirement à recevoir soit du tériparatide en injection sous-cutanée une fois par jour plus un placebo par semaine par voie orale, soit du risédronate par voie orale une fois par semaine plus une injection sous-cutanée de placebo quotidienne. Grâce à ces deux placebos, les patientes, les investigateurs, les radiologues du centre d'imagerie centrale et les sponsors étaient en aveugle des traitements assignés. L'étude a donc pu montrer de façon fiable grâce à une méthodologie rigoureuse que chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère, le risque de nouvelles fractures vertébrales était significativement plus faible chez les patientes traitées par tériparatide que chez celles traitées par risédronate.

4.1.1.4 *Evaluation non médicamenteuse*

La problématique de réalisation d'essais en double aveugle avec des interventions non médicamenteuses est souvent incontournable. Il s'agit de l'évaluation de traitements non médicamenteux, comme les chirurgies, la rééducation, la psychothérapie ou encore l'utilisation de dispositifs médicaux. Effectivement, l'aveugle peut être impossible ou complexe à obtenir dans ce type d'essais et peut faire appel à des méthodes particulières (34).

Parmi celles-ci, on retrouve le recours à des procédures factices. Pour les interventions chirurgicales, une procédure factice consisterait à simuler l'intervention. En pratique cela ne se fait que dans de très rares cas. Un exemple est celui d'une étude évaluant l'efficacité de la transplantation de neurones embryonnaires dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Les participants recevant la procédure simulée ont subi une procédure de même nature : « quatre trous percés à travers l'os frontal après l'anesthésie locale pour placer des implants tissulaires avec l'utilisation d'une canule de guidage en acier inoxydable, sauf que la dure-mère n'a pas été pénétrée après la réalisation des trous de perçage » (35).

Pour les dispositifs médicaux, le recours à un dispositif identique mais non activé est possible dans le cadre d'une procédure factice. Evidemment dans ces différents cas de figure, le médecin évaluateur doit être différent du médecin qui pratique l'acte, de façon à entrer dans le cadre du double aveugle. Ce type de méthodes soulève cependant de nombreuses questions éthiques (Voir partie 3.2).

Enfin, une méthode très retrouvée dans la littérature est l'évaluation centralisée en aveugle du résultat principal. L'idée est de mettre en aveugle les évaluateurs du but et de l'hypothèse de l'étude, ainsi que du traitement reçu par les participants. Ainsi, même si le participant connaît son traitement, que l'investigateur principal le connaît aussi, l'évaluateur étant en aveugle, le biais est considérablement diminué. C'est le principe même de la méthodologie PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) (36) (Voir partie 4.1.2.4) et des comités d'adjudication et de la relecture centralisée (Voir parties 4.1.2.2 et 4.1.2.3 respectivement).

4.1.1.5 Conclusion

Le double aveugle, en garantissant le maintien de la comparabilité des groupes, et en permettant une appréciation neutre du critère de jugement, représente un enjeu méthodologique majeur pour les sponsors. Il soulève tout de même différentes problématiques, dont certaines sont relativement connues et courantes. Ainsi, de nombreuses solutions sont mises en place pour y répondre. Cependant, il existe des problématiques telles, qu'aucune solution n'y répond. Il est alors important de mettre en place des alternatives au double aveugle.

4.1.2 Quand le double aveugle est non envisageable

4.1.2.1 Introduction

Dans certains cas, le double aveugle est non envisageable car irréalisable. Dans ces situations-là, l'impératif est alors de lutter contre les biais, et notamment le biais d'évaluation, qui se manifeste face à un critère de jugement subjectif.

Pour répondre à la question posée par l'essai clinique, des critères de jugement sont choisis, ils peuvent correspondre à un effet rapporté par le patient (douleur, qualité de vie *etc.*), à un examen clinique ou un score établi par le médecin, à des mesures ou encore à des événements. Cependant, certains critères sont plus subjectifs que d'autres, par exemple le résultat d'un dosage sanguin est un critère très objectif, alors que la lecture d'un cliché radiologique ou d'une échographie l'est moins. Le diagnostic d'un événement clinique impliquant une définition complexe (Infarctus du myocarde, AVC

etc.) est un critère qui comprend une certaine subjectivité alors que l'évaluation de la douleur est par essence un critère totalement subjectif.

Le double aveugle est d'autant plus essentiel que le critère est subjectif ; quand il n'est pas réalisable il faut pouvoir proposer des solutions méthodologiques garantissant que l'évaluation du critère de jugement n'est pas impactée par la connaissance du traitement.

Le recours à des comités d'adjudication pour les critères de jugement qui sont des événements ou des relectures centralisées d'experts pour les critères de jugement dérivés d'exams d'imagerie médicale sont des solutions fréquemment utilisées. La méthodologie PROBE est également une alternative permettant de diminuer ce biais d'évaluation.

4.1.2.2 *Comités d'adjudication*

Le choix d'événements comme critère de jugement a pour avantage d'être un choix cliniquement pertinent. L'apparition d'un événement indésirable ou d'un décès permet d'évaluer facilement l'efficacité et la tolérance d'un nouveau traitement. Malgré cela, les événements présentent quelques inconvénients comme la nécessité d'un grand nombre de sujets ou d'une étude plus longue pour obtenir un résultat significatif ; la survenue de certains événements étant relativement rare. La subjectivité des événements peut être importante, en effet, entre différents évaluateurs, de différents sites, ou de différents pays dans le cas des études multicentriques internationales, les pratiques seront hétéroclites. L'évaluation pourra alors être différente. Il est donc important de standardiser l'évaluation des critères de jugements.

C'est la mission qui est confiée aux comités d'adjudication. Selon l'EMA (European Medicines Agency), ce sont des comités d'experts cliniques, dans le domaine médical concerné, dont le but est d'harmoniser et de standardiser l'évaluation des critères de jugements.

Le recours à un comité d'adjudication donne une plus-value méthodologique à un essai en ouvert mais peut également être envisagé dans un essai en double aveugle pour lutter contre la variabilité inter-observateurs. Les comités doivent être proposés dès lors que le critère de jugement est un événement subjectif. Leur utilisation doit être rapportée et justifiée dans le protocole. En pratique, les comités d'adjudication sont composés d'au moins 3 experts indépendants, formés spécialement à l'adjudication du critère de jugement de l'étude. Ils évaluent les cas sans connaître le traitement reçu par

les patients, que l'étude soit en ouvert ou en aveugle. Toutes les informations nécessaires à leur évaluation leur est transmise (dossier médical, résultats d'examens, etc.). Tous les cas ne sont pas forcément adjudiqués, il s'agit d'une caractéristique à définir à l'avance (37).

Les comités d'adjudication sont très utilisés dans les essais cliniques en cardiologie. Prenons l'exemple de l'essai clinique PURSUIT, ayant recruté 10 948 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu pour comparer l'eptifibatide à un placebo. Dans cette étude, un processus d'adjudication a été mis en place pour identifier les cas suspects d'infarctus du myocarde et les évaluer en se basant sur la définition du protocole. Un infarctus du myocarde correspond à une « *Nécrose d'une partie plus ou moins importante du myocarde (muscle cardiaque), consécutive à une obstruction brutale d'une artère coronaire.* »³. Il s'agit d'une affection fréquente, touchant plus souvent les hommes. Cependant, il est parfois difficile de faire le diagnostic d'un infarctus du myocarde étant donné que plusieurs techniques sont utilisées. Le dosage des enzymes cardiaques a pour but de mettre en évidence une augmentation de la créatine-kinase, enzyme libérée lors de la destruction des cellules du myocarde. L'électrocardiogramme montre les signes d'une souffrance aiguë du myocarde liée à l'arrêt du flux sanguin dans l'une des artères coronaires. D'autres techniques comme le dosage de la troponine ou une coronographie peuvent aussi confirmer le diagnostic. Dans cette étude, le comité d'adjudication fonctionnait en deux temps. Dans un premier temps deux médecins étaient attirés pour revoir indépendamment les événements en se basant sur le dosage des enzymes cardiaques et l'électrocardiogramme. Dans un second temps si leur avis différait quant au diagnostic de l'infarctus du myocarde, d'autres cardiologues revoyaient le cas. Les résultats de cette étude ont montré que le processus d'adjudication a décelé plus d'événements que les médecins investigateurs de l'étude. Les effets de l'eptifibatide étaient plus faibles en se basant sur les résultats du comité d'adjudication que sur ceux des médecins investigateurs. Un désaccord entre le comité d'adjudication et les investigateurs a été rapporté sur 20% des cas revus. Ce pourcentage s'inscrit dans une moyenne, en effet plusieurs études ont montré que la classification des événements changeait dans 20 à 30% des cas après la revue d'un comité d'adjudication (38).

Ces résultats montrent l'importance de l'utilisation à bon escient des comités d'adjudication, aveugle des traitements de l'étude, dans l'évaluation des événements.

³ Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - infarctus du myocarde [Internet]. [cité 22 juin 2018]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/infarctus_du_myocarde/13863

Une étude menée en 2016, a comparé l'estimation de l'effet de traitements par l'évaluation d'évènements, réalisée par des investigateurs sur site ou par des comités d'adjudication. Cette étude s'intéressait également à l'estimation de l'effet des traitements en fonction du statut « ouvert » ou « aveugle » des investigateurs sur site (39). Les résultats ont montré une augmentation de l'effet estimé des traitements expérimentaux dans le cas d'évaluation par des investigateurs comparé aux évaluations par des comités d'adjudication. Cette étude a également rappelé que le statut « ouvert » des investigateurs génère souvent des estimations biaisées de l'effet des traitements.

Ces comités permettent, d'une part de maintenir l'aveugle, d'autre part, de fournir une évaluation parfaitement harmonisée et standardisée des critères de jugement, dans les situations à fort risque de biais. Malgré cela, ils sont coûteux et chronophages pour une étude clinique.

4.1.2.3 *Relecture centralisée*

Cette technique est très utilisée en imagerie et son utilisation conditionne fortement l'acceptation des études dans les journaux scientifiques de haut niveau. Une relecture centralisée peut par exemple être utilisée dans un essai clinique évaluant un anti-ostéoporotique. Si le médecin responsable de l'analyse des données d'imagerie osseuse connaît la nature du traitement attribué au patient, ou ses antécédents, il risque d'être influencé dans son évaluation. La lecture du critère doit donc absolument se faire en aveugle, par une personne extérieure, ignorant le traitement reçu ainsi que les informations médicales concernant le patient, afin d'assurer l'égalité des mesures. Ceci est encore plus utile quand le double aveugle n'est pas fermement maintenu, comme par exemple lorsqu'il y a survenue d'un effet indésirable caractéristique d'un des deux traitements.

La relecture centralisée des données correspond à une activité sous-traitée par le promoteur à un « relecteur central », spécialisé dans ce domaine, qui réévalue des documents sources comme des IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) dans le cas de l'ostéoporose par exemple. Cette relecture garantit une homogénéité des mesures et une conformité stricte au protocole de l'étude (40).

Une procédure de centralisation permet d'apporter une plus-value à l'étude puisque le critère de jugement sera revu par un expert, extérieur à l'étude voire par deux experts avec confrontation du résultat de la lecture. Le processus de relecture centralisée

engendre toutefois une logistique complexe (contrat, budget, protocole détaillé sur la réalisation des mesures, l'analyse, l'interprétation et le transfert des données obtenues).

4.1.2.4 **PROBE design**

Les designs d'essais cliniques contrôlés, randomisés, en aveugle contre placebo présentent des limites. La principale est lorsque le double aveugle est irréalisable.

C'est le cas lors de l'étude d'un traitement non médicamenteux. Prenons l'exemple de la neurostimulation, qui consiste à stimuler un nerf au moyen d'un faible courant électrique. Il paraît difficile de mener une véritable étude en aveugle avec cette technique car elle entraîne une sensation sur la peau du patient.

C'est le cas aussi lorsque l'un des traitements entraîne un effet caractéristique ou des effets indésirables typiques pouvant donner des indices aux médecins. Un exemple flagrant serait celui des IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion), l'un de ses effets indésirables le plus fréquent est l'apparition d'une toux sèche et isolée. Un médecin comparant un IEC à un autre médicament ou à un placebo dans une étude clinique, découvrira donc facilement à quel bras son patient appartient s'il présente une toux caractéristique.

Pour pallier à ces limites, il existe la méthodologie PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint). Dans ce type d'essai, le traitement est comparé en ouvert à un placebo ou à un autre traitement, mais la mesure du critère principal d'efficacité est réalisée par un investigateur en aveugle (« blinded endpoint »). C'est-à-dire que l'investigateur extérieur évalue le critère de jugement sans avoir connaissance du groupe auquel le patient a été affecté ou du traitement qu'il reçoit. On parle « d'outcome assessor » ; le médecin assurant l'inclusion du patient dans l'essai et son suivi étant quant à lui dénommé « Care provider ».

Prenons l'exemple concret d'une étude évaluant l'effet d'une ventilation non-invasive en pression positive (VNIPP) au long cours, ayant pour objectif de réduire l'hypercapnie (surcharge du sang artériel en CO₂), chez des patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (41) :

Dans cette situation-là, il est impossible de masquer le groupe de traitement afin de mener l'étude en double aveugle. Effectivement, le groupe traité reçoit en plus du traitement de référence de la BPCO une VNIPP, s'administrant par le biais d'une

machine qui filtre l'air et l'administre au patient *via* un circuit et un masque. Le groupe contrôle ne reçoit que le traitement de référence. Le patient comme l'investigateur a donc forcément connaissance du bras de traitement assigné. La méthodologie PROBE a donc été utilisée pour cette étude. Le traitement était en ouvert, mais l'évaluation des critères de jugement se faisait par un évaluateur extérieur n'ayant pas connaissance du bras de traitement auquel étaient assignés les patients. Dans cette situation, le design PROBE a permis de réaliser une étude clinique de qualité. Malgré l'impossibilité du double aveugle, en définissant clairement les critères de jugement à masquer pendant l'évaluation, le PROBE design a permis une comparaison des groupes et une évaluation non-biaisée des résultats de l'étude.

4.1.2.5 **Conclusion**

Que ce soit dans le cadre d'un essai clinique en double aveugle ou d'un essai clinique en ouvert, l'utilisation d'un évaluateur extérieur, expert dans son domaine, et en aveugle des traitements que les patients reçoivent, permet d'ajouter de la valeur à la méthodologie d'une étude.

En répondant à des problèmes de critères de jugement subjectifs, les comités d'adjudication et la relecture centralisée montrent que des solutions sont possibles pour mener à bien des études de bonne qualité. Des alternatives au double aveugle existent, comme la méthodologie PROBE. Les essais cliniques sont tous singuliers, ils présentent tous des caractéristiques particulières, il est donc important de sans cesse proposer des solutions de façon à faire évoluer les pratiques et à maintenir une qualité parfaite de la recherche.

4.2 **Le maintien du double aveugle**

Certains essais cliniques sont menés en double aveugle alors qu'à l'évidence le traitement pris par le patient sera clairement identifié par l'investigateur au cours de l'étude. Il s'agit d'une situation de rupture d'aveugle.

Le problème de rupture d'aveugle se présente sous différentes formes. Des effets indésirables caractéristiques de certains traitements peuvent être révélateurs du bras auquel le patient a été assigné. Des effets biologiques du traitement étudié peuvent eux aussi être un frein à une étude en aveugle, de même que des effets physiologiques ; c'est l'exemple des essais impliquant un traitement par bêtabloquant que nous allons évoquer plus loin.

Face à ces problématiques, le maintien du double aveugle semble compromis. Toute la question ici est : comment ne pas générer de biais d'évaluation tout en évaluant de façon rigoureuse la sécurité ? Certaines solutions sont mises en place pour y répondre. Le processus d'évaluation couplée de la sécurité et de l'efficacité, nommé « Dual Assessor » permet de maintenir l'aveugle sur des données critiques de l'étude, de façon à évaluer de façon non-biaisée le statut des patients tout au long de l'étude.

4.2.1 Difficultés liées à des effets indésirables

Garantir la similarité des effets indésirables est en général impossible et constitue une importante problématique pour la conduite des essais en double aveugle. Lorsqu'il s'agit d'effets bénins comme la coloration en rouge des urines provoquée par la rifampicine, antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose, de la lèpre, et d'autres infections rares par exemple, il est simple et inoffensif de recréer cet effet pour maintenir l'aveugle entre les deux groupes. Par contre, dans le cas d'un effet indésirable plus conséquent, comme la toux induite par les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) par exemple, il est impossible d'un point de vue éthique de reproduire cet effet. Il est également difficile par exemple de masquer la sécheresse buccale induite par la prise de médicaments anticholinergiques (42).

4.2.2 Difficultés liées à des effets physiologiques

Dans certains cas l'investigateur pourra facilement connaître le traitement reçu en constatant un effet physiologique bien connu d'un des deux produits à comparer. C'est le cas par exemple en cardiologie dans les essais impliquant des bêtabloquants. Prenons l'exemple d'une étude en double aveugle dans laquelle un bêtabloquant est étudié pour l'hypertension artérielle. Une simple évaluation du rythme cardiaque du patient au cours d'un ECG (Electrocardiogramme) de contrôle pourrait très simplement permettre au médecin d'identifier les patients appartenant au bras bêtabloquant. En effet, la diminution de la fréquence cardiaque est l'une des caractéristiques des bêtabloquants, ils peuvent d'ailleurs être utilisés comme antiarythmiques.

4.2.3 Difficultés liées à des effets biologiques, une nouvelle solution : « Dual Assessor »

Pour illustrer le cas des études cliniques où le médecin sera en mesure d'identifier le traitement étudié par ses effets biologiques prenons l'exemple du sarilumab, étudié dans le traitement de la Pseudo-polyarthrite Rhizomélique (PMR) avec l'étude

EFC15160 et dans celui de l'artérite à cellules géantes (ou Maladie de Horton, GCA) avec l'étude EFC15068.

4.2.3.1 *Qu'est-ce que le sarilumab ?*

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain recombinant de l'immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'interleukine-6 (IL-6R α). C'est un médicament injectable qui bloque la signalisation de l'interleukine 6 (IL-6). L'IL-6 est une protéine sanguine produite par les globules blancs. Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire. Des niveaux élevés d'IL-6 sont associés à la polyarthrite rhumatoïde. Les protéines IL-6 activent des récepteurs cellulaires pour envoyer des signaux inflammatoires. Le sarilumab (KEVZARA®) est un bloqueur des récepteurs à l'IL-6 qui permet de bloquer la cascade inflammatoire (43,44).

Il est actuellement utilisé pour traiter les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère. Il se présente sous la forme de seringues pré-remplies avec une administration une fois toute les 2 semaines en injections sous-cutanées (45).

Chez les patients atteints de GCA et de PMR, la production d'IL-6 est augmentée, tout comme dans la polyarthrite rhumatoïde. Actuellement, les corticostéroïdes sont le traitement de premier choix pour ces maladies, ils suppriment rapidement la production d'IL-6, mais sans corriger le mécanisme sous-jacent induisant cette production accrue. Les corticostéroïdes induisent également de nombreux effets indésirables chez les patients (désordres hydro-électrolytiques, troubles endocriniens et métaboliques, troubles musculosquelettiques, troubles digestifs, troubles cutanés, troubles neuropsychiques et troubles oculaires) (46). Le sarilumab est donc étudié dans ces deux nouvelles indications, dans le but de diminuer l'utilisation des corticoïdes.

4.2.3.2 *Comment les effets biologiques du sarilumab peuvent rompre l'aveugle ?*

Pendant les précédentes études menées sur le sarilumab, des effets indésirables communs ont été décelés. Parmi eux, les infections (infection des voies aériennes supérieures, infection des voies urinaires et nasopharyngite) et les anomalies biologiques, notamment des neutropénies et des augmentations des ALT (Alanine Transaminase) [[Tableau 2](#)].

Tableau 2: Nombre (%) de patients avec des effets indésirables liés au traitement sur une population sarilumab 200mg versus Placebo (45)

Effet indésirable	Groupe placebo + référence (N = 661)	Groupe sarilumab 200mg + référence (N=661)
Infections	103 (15.6%)	134 (20.3%)
Neutropénie	1 (0.2%)	64 (9.7%)
Augmentation ALT	9 (1.4%)	28 (4.2%)

N = Nombre de participants par groupe

Si au cours de l'étude un patient présente l'un de ces effets indésirables, le médecin investigateur risque, en lisant les résultats biologiques, d'émettre l'hypothèse que le patient appartient au groupe sarilumab. Dans cette situation, même si l'investigateur ne peut en aucun cas vérifier son intuition, son jugement sera biaisé puisqu'il considérera inconsciemment le patient dans l'un des deux groupes.

D'autre part, PMR et GCA, comme la polyarthrite rhumatoïde sont des maladies inflammatoires chroniques, et sont donc caractérisées par une augmentation des marqueurs de l'inflammation comme la CRP (Protéine C réactive) et la vitesse de sédimentation (ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate). Après une administration sous-cutanée de 200 mg de sarilumab, le taux de CRP revient à la normale en 4 jours et le reste pendant les 2 semaines d'intervalle de dose. La diminution des taux d'ESR est elle aussi très marquée après la prise de sarilumab.

Sachant cela, un médecin investigateur peut, en recevant les résultats biologiques, faire sa propre analyse de la cinétique de la CRP et de l'ESR. En voyant que les taux d'ESR et de CRP chutent rapidement, le médecin en déduira que son patient appartient au groupe sarilumab. Dans ce cas-là, l'aveugle est encore mis en péril et le jugement clinique du médecin et son interprétation de l'état du patient et de ses résultats est biaisée.

Pour éviter cette rupture d'aveugle, les études EFC15160 et EFC15068 mettent en pratique le processus « Dual Assessor », permettant de maintenir l'aveugle sur des données critiques des études, de façon à évaluer de façon non-biaisée le statut des patients tout au long des études.

4.2.3.3 *Qu'est-ce que le processus « Dual Assessor » ?*

Le processus « Dual Assessor » correspond à un système de double évaluation. Il y aura donc deux évaluateurs différents : l'évaluateur d'efficacité (EA : Efficacy

assessor) et l'évaluateur de sécurité (SA : Safety Assessor). Comme leurs noms l'indiquent, la responsabilité principale de l'EA sera d'évaluer l'efficacité alors que celle du SA sera d'évaluer la sécurité (47).

Evaluateur d'efficacité (EA)

L'EA doit être un médecin qui connaît bien l'évaluation et la prise en charge de PMR ou de GCA. L'EA aura pour principale responsabilité d'évaluer l'efficacité du traitement et de coordonner de façon globale la gestion de la maladie au cours de l'étude. Il aura pour principales missions :

- L'évaluation des signes et symptômes cliniques de PMR ou de GCA sans avoir accès à la plupart des données biologiques, y compris l'ESR et la CRP.
- Le contrôle du respect strict du protocole de réduction de la dose de prednisone, en vérifiant les carnets d'administrations de prednisone des patients
- Initiation et prise en charge des suppléments de prednisone ou des médicaments de secours prévu par le protocole, si nécessaire.

Evaluateur de sécurité (SA)

Le SA doit être un médecin. Le SA sera principalement responsable de l'évaluation et de la gestion des problèmes de sécurité du patient au cours de l'étude :

- Prise en charge de tout événement indésirable (EI) clinique et / ou biologique; les effets indésirables liés à PMR ou à GCA doivent être cogérés avec l'EA.
- Revoir toutes les données biologiques
- Gestion de l'IMP (Investigational Medicinal Product) injectable (sarilumab) en cas de mise en péril de la sécurité du patient, en cas d'EI par exemple
- Gestion de l'IMP et du NIMP (Non-Investigational Medicinal Product) par voie orale (prednisone) pour des raisons de sécurité, en cas d'EI par exemple

Ces deux évaluateurs ayant des missions bien distinctes, un partage des responsabilités doit se mettre en place de façon à ce que le patient soit suivi en continu et de façon optimale [Annexe 2]. Pendant la période de sélection, l'EA et le SA peuvent partager les responsabilités. EA et SA peuvent recueillir le consentement éclairé mais, en fin de compte, il incombe à l'EA de déterminer l'admissibilité du patient.

Pendant la visite de sélection ainsi que pendant toutes les visites suivantes, il est obligatoire que l'évaluation de l'EA soit achevée avant celle du SA. L'EA réalisera

l'évaluation de la pathologie, examinera l'observance du traitement oral et aura la responsabilité d'instaurer un traitement supplémentaire de prednisone ou un traitement de secours si nécessaire. L'EA interroge le patient et réalise les examens physiques nécessaires à l'évaluation de sa maladie. C'est lui qui complète la partie « évaluation de la maladie » dans l'eCRF. Cependant, s'il détecte un EI pendant une visite, il doit transmettre l'information au SA qui sera lui responsable de son évaluation et de son implémentation dans l'eCRF.

En ce qui concerne la gestion des traitements de l'étude, l'EA en a la responsabilité principale, il peut donc à tout moment décider d'arrêter le traitement injectable à cause d'un manque d'efficacité ou démarrer une corticothérapie de secours. Il doit informer le SA de toute modification. Cependant, en cas de problème de sécurité comme un EI par exemple, le SA peut lui aussi temporairement stopper le traitement injectable ou en réduire la dose. Dans ces situations-là, il n'a pas pour obligation d'informer l'EA, ce qui permet de maintenir l'aveugle. Toutefois, s'il prend la décision d'arrêter définitivement le traitement injectable, il doit en informer l'EA.

4.2.3.4 Mise en place du processus « Dual Assessor » dans deux études de phase III

La mise en place d'un nouveau processus dans une étude clinique implique de nombreuses actions de la part des équipes. Le processus « Dual Assessor » a été pensé spécifiquement pour les études EFC15160 et EFC15068. Il est né d'une réflexion commune entre l'équipe clinique et médicale sur la problématique de rupture d'aveugle due aux caractéristiques biologiques du sarilumab.

Cette réflexion a mené à l'élaboration de ce processus. Or pour le mettre en application, il a fallu le prendre en compte et l'implémenter dans toutes les étapes de la création des études.

Premièrement, lors de l'élaboration du protocole, un travail de synthèse a été effectué de façon à expliquer simplement le but du processus « Dual Assessor » ainsi que les rôles de chacun des évaluateurs.

Ensuite, un gros travail a été fait par l'équipe de Data Management pour implémenter cette spécificité dans l'eCRF (electronic Case Report Form). Effectivement, les deux évaluateurs auront besoin d'accéder à l'eCRF. Cependant, le SA aura accès à toutes les données eCRF, tandis que l'EA n'aura pas accès aux données susceptibles de biaiser l'évaluation de l'activité de la maladie, y compris les données de laboratoire central.

Les autres membres du personnel du site, y compris le coordonnateur de l'étude, auront un accès aux données de l'étude similaire au SA. Ainsi, il est fortement recommandé que tout transfert d'informations du personnel du site vers l'EA soit réduit au minimum afin d'éviter tout transfert d'informations pouvant potentiellement lever l'aveugle.

Dans le système eCRF, le rôle classique d'investigateur permet par défaut l'accès et le droit de signature sur toutes les pages. Ce qui correspond aux besoins du SA. Le problème est que l'on ne peut pas donner le rôle d'investigateur classique à l'EA puisqu'il doit avoir un accès restreint à certaines pages (EI, et laboratoire notamment) et qu'il ne peut signer que les pages auxquelles il a accès. L'idée a été de créer un nouveau rôle dans le système eCRF correspondant aux besoins de cet EA [Figure 5].

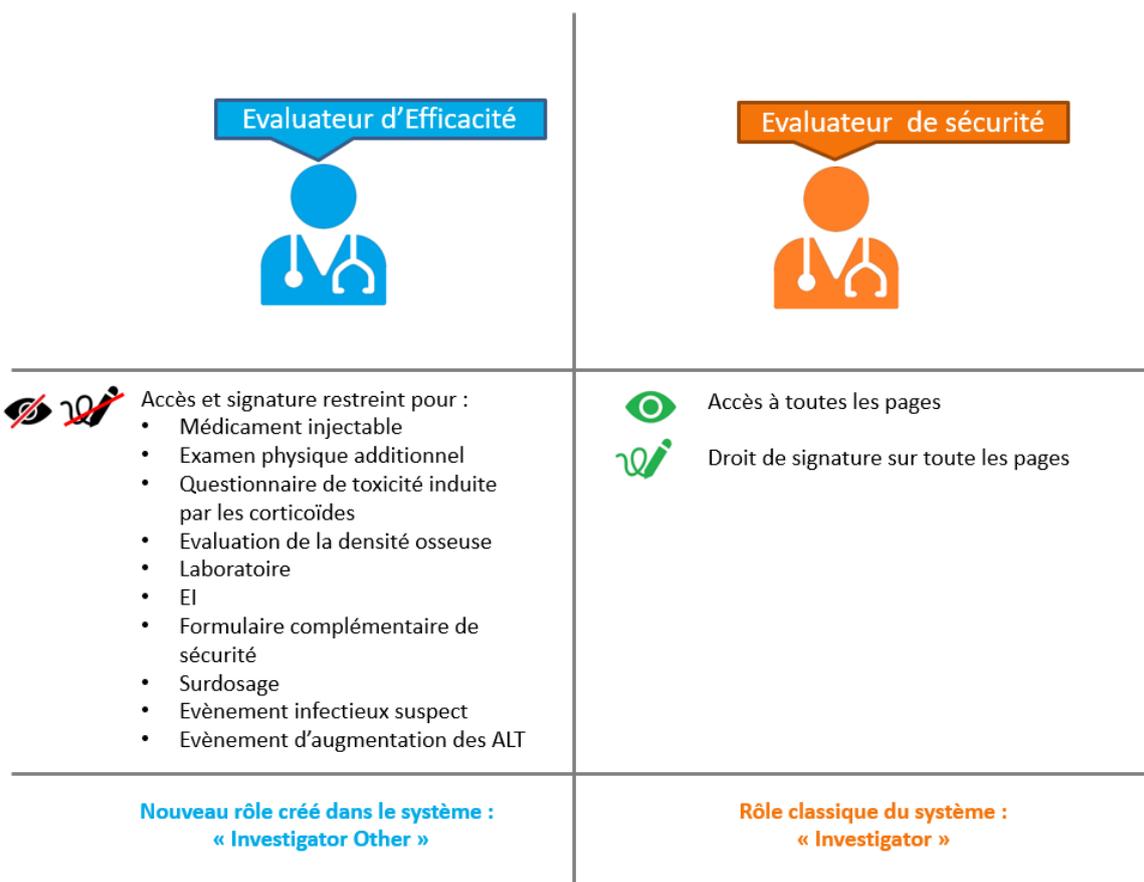


Figure 5 : Rôles eCRF associés aux évaluateurs

Troisièmement, un guide du processus « Dual Assessor » a été créé par l'équipe médicale Sanofi. Ce guide regroupe une explication précise du rôle de chacun des évaluateurs, de leurs responsabilités, de leurs accès à l'eCRF, et de leur répartition des tâches au cours de l'étude. Il est destiné aux investigateurs qui rempliront ces rôles. Ce guide a été conçu de manière simple pour compléter le protocole et aider les investigateurs à appréhender ce processus spécifique et nouveau.

Enfin, une formation spécifique sur ce processus est prévue pour les moniteurs, les investigateurs et le personnel des centres. Pendant la formation des moniteurs, une vue générale du processus sera expliquée, et le rôle et les responsabilités de chacun des évaluateurs sera très précisément expliqué. Pour les investigateurs, des ateliers sont organisés pendant la « réunion investigateur ». Ces ateliers interactifs, réalisés en petit groupe, auront pour objectif d'expliquer ce processus à travers des exemples de ce qui sera fait par l'EA et le SA. Les petits groupes facilitant la prise de parole, ces ateliers comprendront également des sessions de questions-réponses permettant d'harmoniser la compréhension des investigateurs. Enfin, tout le personnel des centres sera formé sur cette thématique afin que chacun sache à qui il peut transmettre telle ou telle information sans rompre l'aveugle. La bonne formation des acteurs impliqués dans l'étude est très importante d'une part pour la bonne conduite de ce processus, d'autre part pour que l'idée véhiculée par le protocole soit strictement respectée et réalisée.

4.2.3.5 *Les perspectives de cette nouvelle méthode*

- Avantages et inconvénients

Etant donné que le processus « Dual Assessor » est nouveau, il est utile d'établir une liste des avantages et inconvénients attendus, de façon à anticiper les éventuelles questions des sites, mais également à identifier des risques potentiels [Tableau 3].

Parmi les avantages de la méthode « Dual Assessor », on retrouve évidemment le fait de pouvoir mettre en place et maintenir le double aveugle sur une étude clinique où la rupture d'aveugle semblait au départ inévitable. Effectivement, cette évaluation couplée de la sécurité et de l'efficacité par un binôme d'investigateurs garantit le maintien de l'aveugle grâce à une répartition précise des rôles et des responsabilités de chacun.

Dans le cadre d'une rupture d'aveugle liée à la lecture des résultats biologiques par l'investigateur principal, cette méthode prend tout son sens. Elle permet d'éviter, en donnant la responsabilité de la sécurité à un second investigateur, que l'investigateur principal découvre fortuitement à quel bras de traitement son patient appartient en lisant ses résultats biologiques.

Par conséquent, cette méthode offre l'avantage de réduire considérablement, voire même de supprimer totalement les biais d'évaluation. En maintenant l'aveugle sur des données critiques des études, le statut des patients sera évalué de façon non-baisée tout au long des études.

Le processus « Dual Assessor » a également l'avantage d'être transposable et adaptable à d'autres études, présentant des problématiques similaires. Effectivement, nombreuses sont les données d'études pouvant à un moment ou à un autre rompre l'aveugle. Un système d'évaluation couplé tel que celui-ci pourrait donc être mis en place dans d'autres études, sans pour autant être centré autour des données biologiques. Ceci pourrait par exemple être envisageable dans une étude évaluant un nouveau dispositif médical implantable. Dans cette situation, les patients des deux groupes seraient soumis à une intervention équivalente, ils seraient donc en aveugle du dispositif implanté. Le chirurgien pratiquant l'intervention pourrait avoir le rôle d'évaluateur de sécurité, il aurait connaissance du dispositif implanté et pourrait suivre les événements et ajuster la prise en charge en fonction du dispositif implanté. Alors qu'un second chirurgien, évaluateur d'efficacité, ferait le suivi des patients, en aveugle du dispositif implanté. Cette situation permettrait de garantir l'aveugle et l'impartialité du jugement dans le cas d'une étude clinique sur un dispositif médical.

Toute nouvelle méthode offre des avantages, mais également des inconvénients qu'il faut prendre en compte dans son développement.

L'un des premiers inconvénients attendus de « Dual Assessor » est la difficulté de trouver deux rhumatologues, spécialistes des indications GCA et PMR, dans un même centre. Cette méthode implique la participation de non pas un, mais de deux investigateurs ayant chacun leurs responsabilités. Il est également important de garder en mémoire que chacun de ces deux investigateurs doit avoir un remplaçant, formé à ses responsabilités pouvant prendre le relai en cas d'indisponibilité. De plus, le coût lié à ces deux investigateurs sera doublé comparé à une étude classique avec un seul intervenant. Cette contrainte est à prendre en compte lors des réflexions initiales sur la mise en place d'un tel processus.

Le deuxième inconvénient susceptible de nuire au développement de cette méthode est l'adhésion des investigateurs à déléguer la partie sécurité. Effectivement, l'essence même du métier de médecin est de prendre en charge son patient dans sa globalité, ceci est d'autant plus vrai dans le cadre d'un essai clinique où l'investigateur est l'interlocuteur privilégié de son patient. Néanmoins, cette méthode implique une séparation des rôles, ainsi l'investigateur s'occupant de l'efficacité ne pourra pas aborder le sujet de la sécurité, donc des événements indésirables par exemple avec son patient.

Un autre inconvénient est que le patient passera plus de temps dans le site investigateur. Il aura deux rendez-vous au lieu d'un, avec deux investigateurs différents. Cela allonge forcément le temps de sa visite, et ceci peut être un inconvénient pour cette population de patients âgés, et souvent très douloureux.

Enfin, le dernier inconvénient attendu est la possibilité de confusion dans la communication, que ce soit entre le personnel du site ou entre le patient et ses investigateurs. Etant donné que toutes les informations ne peuvent pas être communiquées à tout le monde de façon à maintenir l'aveugle, il peut y avoir une certaine confusion dans la communication, à savoir qui peut dire quoi à qui.

Tableau 3: Avantages et inconvénients attendus de "Dual Assessor"

Avantages attendus	Inconvénients attendus
<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité de double aveugle - Pas de rupture du double aveugle liée aux résultats biologiques - Diminution des biais d'évaluation - Transposable à d'autres problématiques de rupture d'aveugle 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouver 2 investigateurs spécialistes rhumatologues dans un même centre - Adhésion des investigateurs à déléguer la partie sécurité - Temps plus long sur site pour le patient - Confusions dans la communication

Ces différents inconvénients ont été anticipés. Pour ce qui est de trouver deux investigateurs dans un même centre spécialiste de ces maladies rares, des études de faisabilité ont été menées dans ce sens de manière à ce que cet inconvénient lié à la méthode ne pose pas de problème. Du côté de l'adhésion des médecins à déléguer la sécurité et des problèmes de confusion dans la communication, des formations spécifiques seront menées auprès des équipes cliniques de façon à ce que ces inconvénients ne posent pas problème en cours d'étude.

- Premiers retours des investigateurs

Les deux études mettant en application le processus « Dual Assessor », EFC15160 et EFC15068, sont actuellement en phase de lancement, aucun retour d'expérience n'est donc encore disponible. Malgré tout, la sélection des sites étant en cours, quelques impressions provenant des investigateurs ont été relevées.

Dans ce processus, le choix d'être EA ou SA est laissé libre à l'investigateur principal. Cependant, pour l'instant, deux futurs investigateurs principaux de l'étude PMR préféreraient avoir le rôle de SA plutôt que d'EA. Selon eux, en tant qu'investigateur principal, ils veulent pouvoir parler de tout avec leur patient. Ils craignent que le fait de ne pas pouvoir échanger à propos des événements rencontrés par le patient bloque leur relation privilégiée. De plus, selon la répartition des tâches, le SA a beaucoup plus de missions à accomplir, ils pensent donc difficile de trouver des co-investigateurs voulant prendre en charge plus de tâches que l'investigateur principal.

4.2.3.6 **Conclusion**

La rupture de l'aveugle dans un essai clinique est un problème courant. Il est donc important de concevoir des designs d'étude en double aveugle avec des méthodologies qui permettent de le maintenir. Des initiatives innovantes sont actuellement mises en place, c'est le cas par exemple de la méthodologie « Dual Assessor » qui permet de maintenir l'aveugle sur les données critiques de l'étude, grâce à un système de double évaluateur. Il s'agit d'une initiative récente et prometteuse, en cours de mise en place mais qui n'a pas encore fait ses preuves.

5 Conclusion

La notion de double aveugle dans les études cliniques répond à un enjeu méthodologique majeur en permettant d'obtenir un niveau de preuve élevé. Le double aveugle protège de plusieurs biais, notamment le biais de suivi et le biais d'évaluation. Mais est-il toujours possible de recourir à des essais en double aveugle ? Il est facile de le mettre en place dans l'évaluation d'un traitement pharmacologique dans une indication où il n'existe pas de traitement de référence, avec un placebo facile à élaborer par exemple. Les études en double aveugle deviennent plus compliquées dans d'autres situations, il faut alors chercher des solutions (48).

Face à des situations où la pathologie est connue et où il existe déjà sur le marché des traitements, la problématique éthique du placebo est au cœur des discussions sur la réalisation du double aveugle. Des solutions comme l'introduction d'un traitement actif associé au médicament expérimental et au placebo ou la mise en place d'un traitement de secours ont pour but d'améliorer l'acceptabilité éthique d'un essai clinique en double aveugle *versus* placebo. L'initiative de base de données placebo partagée entre les groupes pharmaceutiques, en réduisant voir en supprimant complètement les patients des bras placebo permettrait de résoudre le problème éthique. Mais cette base de données a des limites, la principale est de ne pas contenir des données placebo pour tous les traitements existants.

Dans certains cas, la réalisation du double aveugle est difficile. Pour répondre à des difficultés courantes, il existe des solutions comme l'introduction d'un double placebo quand deux formes pharmaceutiques différentes sont comparées, l'ajout d'un agent de masquage de goût si l'un des principes actifs dégage une saveur identifiable, ou encore le recours à un matériel factice dans l'évaluation d'un nouveau dispositif médical.

Il faut toutefois rester conscient que certaines études ne peuvent pas être conduites en double aveugle. C'est le cas par exemple lors d'une comparaison d'intervention chirurgicale à un traitement médical. Le double aveugle impliquerait la réalisation d'une fausse intervention pour les patients du groupe traitement médical, ce qui est éthiquement irréalisable. C'est le cas aussi lors de la comparaison d'une prise en charge à domicile par rapport à une prise en charge hospitalière entre autre. Ces études sont-elles alors condamnées à être des études biaisées ? (48) Il existe des solutions pour qu'une étude ouverte soit méthodologiquement acceptable. Les comités d'adjudication, la relecture centralisée ou encore le design PROBE, sont autant de

solutions permettant de garantir le bon niveau de preuve d'une étude clinique, même si le double aveugle est impossible.

Même si le double aveugle semble au départ réalisable, il est quelques-fois difficile à maintenir, dans ce cas l'étude est exposée au risque de rupture d'aveugle. Face à cette problématique complexe, des initiatives innovantes sont mises en place par les laboratoires. C'est le cas de la méthodologie « Dual Assessor », permettant de maintenir l'aveugle sur les données critiques de l'étude, grâce à un système de double évaluateur.

Même s'il n'existe pas encore de solutions à toutes les problématiques engendrées par le double aveugle, il est essentiel que les laboratoires en proposent de nouvelles selon les exigences de leurs essais cliniques. L'innovation est aujourd'hui considérée comme un moteur pour les industries, et c'est aussi en innovant sur les méthodologies que la recherche est amenée à progresser. L'importance des retours d'expérience est alors maximale dans ces situations. Les équipes testant de nouvelles solutions, en partageant leurs résultats et leurs expériences, permettront à ces initiatives d'être poursuivies, enrichies et mises en application par d'autres équipes.

Bibliographie

1. Mechtouff L, Durieux P. Controlled randomised trials. Sang thrombose vaisseaux---Sang Thrombose Vaisseaux. janv 2012;(1):41–48.
2. Schwartz D. Le jeu de la science et du hasard. Flammarion; 1999. 129 p. (Champs).
3. Karanicolas PJ, Farrokhyar F, Bhandari M. Blinding: Who, what, when, why, how? Can J Surg. oct 2010;53(5):345- 8.
4. Hróbjartsson A, Emanuelsson F, Skou Thomsen AS, Hilden J, Brorson S. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. Int J Epidemiol. août 2014;43(4):1272- 83.
5. Le concept d'insu dans les essais cliniques [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 18 juill 2018]. Disponible sur: [https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/](https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/le-concept-dinsu-dans-les-essais-cliniques/)
6. Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. BMJ. 27 févr 2012;344:e1119.
7. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Lacchetti C, Montori VM, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. JAMA. 18 avr 2001;285(15):2000- 3.
8. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill; 2009 [cité 12 août 2018]. p. 1041- 54. Disponible sur: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
9. Le Code de Nuremberg.pdf [Internet]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5
10. Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cité 14 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

11. Tester la lisibilité de votre document [Internet]. [cité 28 avr 2018]. Disponible sur: <https://support.office.com/fr-fr/article/tester-la-lisibilit%c3%a9-de-votre-document-85b4969e-e80a-4777-8dd3-f7fc3c8b3fd2>
12. Lisibilité et information des patients : un outil à votre disposition | Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/?page_id=1069
13. Laporte S, Quenet S, Mismetti P. La randomisation. *Médecine thérapeutique*. 1 nov 2003;9(4):187- 91.
14. Bentham J. *The Collected Works of Jeremy Bentham: An Introduction to the Principles of Morals and Legislation*. Clarendon Press; 1996. 458 p.
15. Utilitarisme [Internet]. [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.histophil.com/utilitarisme.php>
16. Pech T. La dignité humaine. Du droit à l'éthique de la relation. *Éthique publique Revue internationale d'éthique sociétale et gouvernementale* [Internet]. 1 janv 2001 [cité 25 mai 2018];(vol. 3, n° 2). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/ethiquepublique/2526>
17. [plaquette_comite_d_ethique.pdf](http://www.ch-cahors.fr/pdf/plaquette_comite_d_ethique.pdf) [Internet]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: http://www.ch-cahors.fr/pdf/plaquette_comite_d_ethique.pdf
18. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloo JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis & Rheumatism*. 15 oct 2009;61(10):1454- 61.
19. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*. 14 juin 2016;315(22):2442- 58.
20. Twisp. English: Polymyalgia rheumatica, man [Internet]. 2008 [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Polymyalgia_rheumatica_man.svg
21. Clinical Trial Protocol Version 1 Study Number EFC15160 (Document interne à Sanofi). 2018.
22. Placebo and Standard of Care Data Sharing [Internet]. Transcelerate. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/placebo-standard-of-care/>
23. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 | CNIL [Internet]. [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>

24. Les bons réflexes la protection des données personnelles | CNIL [Internet]. [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/protection-des-donnees-les-bons-reflexes>
25. Bhuyan et Hart - DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF A PHARMA-COLLABO.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2015/04/TransCelerate-PSoC-Data-Sharing-White-Paper.pdf>
26. Atassi N, Berry J, Shui A, Zach N, Sherman A, Sinani E, et al. The PRO-ACT database. *Neurology*. 4 nov 2014;83(19):1719- 25.
27. Miller RG, Moore DH, Forshew DA, Katz JS, Barohn RJ, Valan M, et al. Phase II screening trial of lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 6 sept 2011;77(10):973- 9.
28. Eloy - Méthodologie des essais thérapeutiques.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/12/Cours-DIU-CP-M%C3%A9thodologie-des-essais-th%C3%A9rapeutiques-01D%C3%A9c17-PE.pdf>
29. B P. L'élimination de l'amertume dans les hydrolysats de protéines. *Food Technology*. oct 1994;96- 8.
30. Agents de pelliculage [Internet]. SEPPIC. 2016 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.seppic.com/fr/pelliculage>
31. Desbiens NA. Lessons learned from attempts to establish the blind in placebo-controlled trials of zinc for the common cold. *Ann Intern Med*. 15 août 2000;133(4):302- 3.
32. Farr BM, Gwaltney JM. The problems of taste in placebo matching: an evaluation of zinc gluconate for the common cold. *J Chronic Dis*. 1987;40(9):875- 9.
33. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet*. 20 janv 2018;391(10117):230- 40.
34. Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P. Reporting Methods of Blinding in Randomized Trials Assessing Nonpharmacological Treatments. *PLOS Medicine*. 20 févr 2007;4(2):e61.
35. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai W-Y, DuMouchel W, Kao R, et al. Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons for Severe Parkinson's Disease [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441002>. 2009 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200103083441002?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

36. Prospective Randomized Open Blinded End-point (PROBE) Study. A novel design for intervention trials: Blood Pressure: Vol 1, No 2 [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08037059209077502>
37. Recherche Clinique Paris Centre Descartes [Internet]. [cité 14 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr>
38. Inadequate planning and reporting of adjudication committees in clinical trials: Recommendation proposal - Journal of Clinical Epidemiology [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(08\)00274-6/pdf](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(08)00274-6/pdf)
39. Diakou LAN, Trinquart L, Hróbjartsson A, Barnes C, Yavchitz A, Ravaud P, et al. Comparison of central adjudication of outcomes and onsite outcome assessment on treatment effect estimates. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016 [cité 14 oct 2018]; Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002/14651858.MR000043.pub2>
40. SCDPHA_T_2009_DUPONT_BENEDICTE.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_DUPONT_BENEDICTE.pdf
41. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260014701535>
42. Hróbjartsson A, Boutron I. Blinding in randomized clinical trials: imposed impartiality. Clin Pharmacol Ther. nov 2011;90(5):732-6.
43. How KEVZARA sarilumab Works.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.kevzara.com/-/media/EMS/Conditions/Rheumatoid%20Arthritis/Brands/KevzaraDTC10/pdf/How%20KEVZARA%20sarilumab%20Works.pdf?la=en>
44. KEVZARA® (sarilumab) [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.kevzara.com/>
45. Investigator Brochure SAR153191, edition number 14 (Document interne à Sanofi). 2018.
46. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271974.htm>
47. Dual assessor manual, version 1 (Document interne à Sanofi). 2018.

48. Laporte S, Merah A, Bertolotti L. Quelle acceptabilité méthodologique pour les études en ouvert ? Médecine thérapeutique. 1 janv 2012;18(1):30- 5.

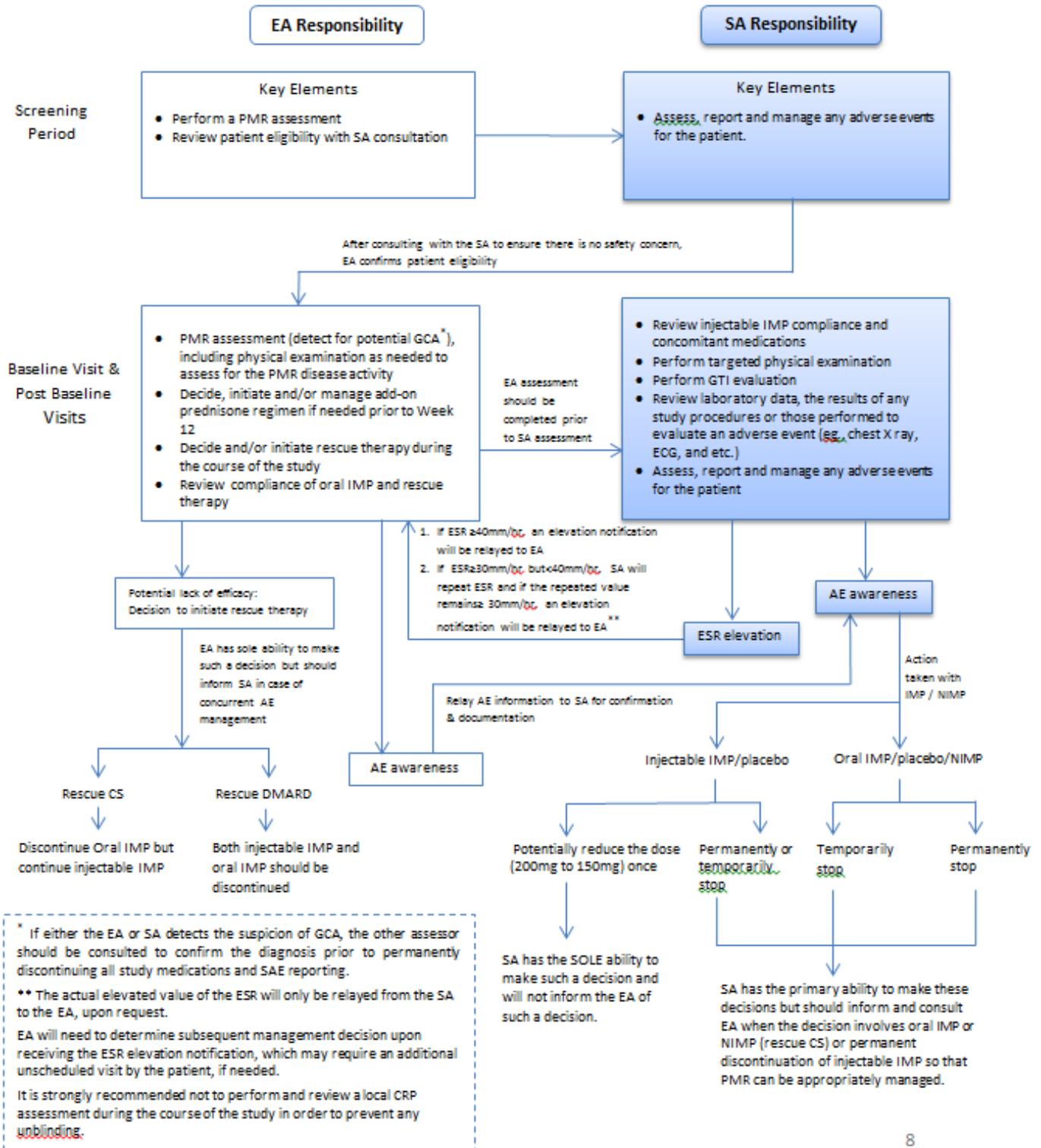
Annexes

Annexe 1 : Interprétation des indices de Flesch

Interprétation des indices de Flesch obtenus

Indice de Flesch	Nb de mots / phrases	Nb de syllabes / mots	Niveau stylistique	Type de magazine	Niveau scolaire
0 à 30	29 et plus	1,92 et plus	Très complexe	Scientifique	Universitaire
30 à 50	25	1,67	Complexe	Pédagogique	1er cycle universitaire
50 à 60	21	1,55	Assez complexe	Littérature de qualité	Lycée
60 à 70	17	1,47	Standard	Magazine	Quatrième / troisième
70 à 80	14	1,39	Assez simple	Roman de fiction	Cinquième
80 à 90	11	1,31	Simple	Roman de gare	Sixième
90 à 100	8 ou moins	1,23 ou moins	Très simple	Bandes dessinées	Cours moyen

Annexe 2 : Dual Assessor Work Flow



Résumé

A l'origine de cette thèse, un constat : le double aveugle engendre de nombreuses problématiques non résolues, bien qu'il soit considéré comme une méthodologie de référence pour les essais cliniques. L'objectif de ce travail est multiple. D'une part, montrer qu'il existe des solutions à certaines problématiques communes. D'autre part, détailler des solutions innovantes, permettant de remédier à des problématiques spécifiques. Enfin, exposer l'importance des retours d'expérience des entreprises pour la diffusion et la généralisation de solutions optimales.

A l'heure actuelle, de nombreuses problématiques liées au double aveugle ont trouvé leur solution. C'est le cas de la comparaison de deux formes pharmaceutiques différentes, avec l'introduction d'un double placebo par exemple. Certains problèmes spécifiques restent toutefois en suspens. Il est alors important que les entreprises créent des solutions spécifiques et adaptées à leurs essais cliniques. Le développement de la méthodologie « Dual Assessor », permettant de maintenir l'aveugle sur les données critiques de l'étude, en est un exemple. Ces initiatives lancées par les entreprises prouvent qu'il est parfois possible de remédier à des situations où le double aveugle semble au départ compromis. Cependant, il est essentiel qu'elles soient diffusées, de façon à ce qu'elles puissent devenir communes et être utilisées par un grand nombre d'acteurs du domaine pharmaceutique.

Double aveugle – Dual Assessor – Ethique – Placebo – Essais Cliniques

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.

## Résumé

A l'origine de cette thèse, un constat : le double aveugle engendre de nombreuses problématiques non résolues, bien qu'il soit considéré comme une méthodologie de référence pour les essais cliniques. L'objectif de ce travail est multiple. D'une part, montrer qu'il existe des solutions à certaines problématiques communes. D'autre part, détailler des solutions innovantes, permettant de remédier à des problématiques spécifiques. Enfin, exposer l'importance des retours d'expérience des entreprises pour la diffusion et la généralisation de solutions optimales.

A l'heure actuelle, de nombreuses problématiques liées au double aveugle ont trouvé leur solution. C'est le cas de la comparaison de deux formes pharmaceutiques différentes, avec l'introduction d'un double placebo par exemple. Certains problèmes spécifiques restent toutefois en suspens. Il est alors important que les entreprises créent des solutions spécifiques et adaptées à leurs essais cliniques. Le développement de la méthodologie « Dual Assessor », permettant de maintenir l'aveugle sur les données critiques de l'étude, en est un exemple. Ces initiatives lancées par les entreprises prouvent qu'il est parfois possible de remédier à des situations où le double aveugle semble au départ compromis. Cependant, il est essentiel qu'elles soient diffusées, de façon à ce qu'elles puissent devenir communes et être utilisées par un grand nombre d'acteurs du domaine pharmaceutique.