

## Ethique et recherche

### La clause d'ambivalence

Dr Clarisse Dibao-Dina, chargée d'enseignement de Médecine Générale, UFR  
Tours, clarisse.dibao-dina@univ-tours.fr

## Ethique et essai clinique

### Déclaration d'Helsinki<sup>1</sup>

« les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées »

Responsabilité du comité de protection des personnes

1. JAMA 2000;284:3043-5

## Clause d'ambivalence

- Clause d'ambivalence ou « **equipoise** » : état d'incertitude sur l'efficacité d'un traitement (testé) par rapport à un autre (traitement de référence ou placebo)<sup>2</sup>
- Plusieurs types de clause d'ambivalence selon l'échelon (individuel ou collectif) et la personne en état d'incertitude (patient ou médecin)

2. Glossary of Cochrane Collaboration and research terms  
([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org))

## Clause d'ambivalence

Echelon d'incertitude	Population concernée	Sémantique anglaise	Auteurs référents
<b>Individuel</b>	Patient	"Patient equipoise"	Veatch, Lilford, Gifford
	Médecin investigateur	"Individual" ou "theoretical equipoise"	Fried
<b>Communautaire</b>	Patients communauté (ou de patients)	"Community equipoise"	Karlawish et Lantos
	Experts communauté scientifique (ou)	"Clinical equipoise"	Freedman, Miller et Weijer

## Clause d'ambivalence

- Il existe un débat sur la pertinence de la clause d'ambivalence
  - Type de clause d'ambivalence à privilégier

## Quelle ambivalence privilégier?

- Celle du patient? Du médecin?
- Celle de l'individu? Du collectif?
- Faut-il choisir?
  - Clause d'ambivalence collective lors de la planification de l'essai
  - Puis clause d'ambivalence individuelle lors du recrutement des patients (théorie de l'équiphase)<sup>3</sup>

3. Chard JA. Soc Sci Med 1998;47:891-8

## Clause d'ambivalence

- Il existe un débat sur la pertinence de la clause d'ambivalence
  - Type de clause d'ambivalence à privilégier
  - Difficultés d'application pratique

## La clause d'ambivalence en pratique?

- Incertitude parfaite = impossible
- Incertitude relative = quelle tolérance?<sup>4</sup>
- Solution : absence de consensus d'experts après une revue indépendante de la littérature (clause d'ambivalence de la communauté scientifique)

4. Veatch RM. J Med Philos 2007;32:167-83.

## Clause d'ambivalence

- Il existe un débat sur la pertinence de la clause d'ambivalence
  - Type de clause d'ambivalence à privilégier
  - Difficultés d'application pratique
  - Problème d'acceptabilité des patients

## Acceptabilité des patients?

- 44% des patients considèrent qu'un médecin peut être en complète indifférence face à 2 traitements<sup>5</sup>
- En cas de complète indifférence du médecin investigateur, seulement 12% des patients trouvent acceptable que leur traitement soit attribué par le hasard<sup>5</sup>

5. Robinson EJ. Soc Sci Med 2004;58:811-24

## Clause d'ambivalence

- Il existe un débat sur la pertinence de la clause d'ambivalence
  - Type de clause d'ambivalence à privilégier
  - Difficultés d'application pratique
  - Problème d'acceptabilité des patients
  - Dilemme entre éthiques de soin et de recherche

## Dilemme éthique de soin/de recherche

- Dans le contexte de la recherche, l'éthique de soin serait inapplicable
- Consentement éclairé du patient = place centrale
- Proposition d'alternatives à la clause d'ambivalence = le modèle d'anti-exploitation<sup>6</sup>

6. Miller FG. N Engl J Med 2011;364:476-80.

## Modèle d'anti-exploitation

### ● Sept principes

- Valeur scientifique (pertinence, bénéfice attendu)
- Validité scientifique (hypothèse nulle honnête)
- Sélection juste des sujets (patients vulnérables)
- Balance bénéfiques/risques favorable pour chaque groupe
- Relecture indépendante du protocole (éthique)
- Consentement éclairé du patient
- Respect des patients inclus

6. Miller FG. N Engl J Med 2011;364:476-80.

## Modèle d'anti-exploitation : critiques

- Contexte recherche ≠ contexte soin
  - Décontextualisé+++
  - Nier le dilemme soins/recherche ne le résout pas<sup>7</sup>
- Consentement du patient = en pratique?

7. Anderson JA. Theor Med Bioeth 2009;3:269-88

## Implications pratiques de la clause d'ambivalence

- Nécessité d'une revue de la littérature avant de démarrer un essai clinique<sup>8</sup>
  - Pertinence de la question de recherche
  - Pertinence du design
  - Choix d'un groupe témoin pertinent (biais de design)

8. Djulbegovic B. J Med Philos 2007;32:79-98

## Traitement actif versus placebo

- Problème du choix du groupe témoin
  - Place du placebo lorsqu'il existe un traitement de référence actif
  - Exigences administratives pour les AMM
  - Exemple des DMARDs dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)<sup>9</sup>
    - Recommandés depuis 2002 par l'American College of Rheumatology
    - Depuis 2009, sur 91 essais terminés ou en cours, 81/102 comparaisons sont faites avec un placebo en groupe de référence (et non un DMARD)
    - Près de 10 000 patients (dont certains avec une PR très évolutive) ont été exposés sciemment à un traitement inférieur (parfois pendant plus de 6 mois)

9. Estellat C. Arch Intern Med 2012;172:237-44



## Implications pratiques de la clause d'ambivalence

- Garantie au patient de ne pas être mis en danger en toute connaissance de cause et d'avoir une probabilité optimale de recevoir les meilleurs soins dans le cadre de la recherche<sup>8</sup>
- Analyses intermédiaires
  - Rôle des comités de surveillance indépendants (DSMB)

8. Djulbegovic B. J Med Philos 2007;32:79-98

## Conclusion

- La clause d'ambivalence de la communauté scientifique définie par Freedman<sup>10</sup> est considérée comme la plus pertinente et reste le **prérequis éthique nécessaire** à la conduction d'essais cliniques randomisés
- Son respect permet de :
  - réduire le dilemme entre l'éthique du soignant et celle du scientifique<sup>11</sup>
  - découvrir de nouvelles interventions réellement efficaces<sup>12</sup>

10 Freedman B. N Engl J Med 1987;317:141-5.

11. Djulbegovic B. Am J Med Sci 2011;342:282-9.

12. Djulbegovic B. Nature 2013;500:395-6.