



Groupe traduction
Association canadienne
de l'industrie du médicament

Translation Group
Pharmaceutical Manufacturers
Association of Canada

PHARMATERM

Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique

Vol. 9, n° 2, 1998

Les essais cliniques en pleine évolution (1^{re} partie)

Depuis que Bradford Hill a établi, en 1937, les fondements des essais cliniques (usage des statistiques et de critères objectifs, répartition aléatoire des patients)¹, ceux-ci n'ont cessé d'évoluer. En effet, l'émergence de maladies graves (cancer, sida) a conduit à élaborer des stratégies tenant compte des situations extrêmes de certains patients¹. Dans le présent article, nous ferons le point sur certains termes courants, mais qui posent parfois des problèmes. Un article ultérieur sera consacré à des termes plus rares qui reflètent l'évolution du domaine.

Épidémiologie et essais cliniques

La frontière entre les deux domaines est parfois floue, les ouvrages en traitant souvent simultanément. Le *Dictionnaire d'épidémiologie* définit ainsi **épidémiologie** : «Science qui étudie, dans une population donnée et selon une méthode de raisonnement spécifique, les rapports existant entre une maladie, transmissible ou non, ou un phénomène de santé déterminé, et les divers facteurs susceptibles d'en influencer l'apparition, la fréquence, la distribution et l'évolution²». Le *Dictionnaire de médecine Flammarion*³, le *Dictionnaire médical*⁴ et le *Dictionnaire des termes de médecine*⁵ donnent des définitions comparables et rappellent qu'il s'agissait initialement de l'étude des maladies infectieuses épidémiques. Quant à l'**essai**, il s'agit, selon le *Dictionnaire d'épidémiologie*, d'une «expérimentation à visée thérapeutique — curative ou préventive — dans laquelle l'évaluation des résultats se fait par rapport à une situation de référence⁶». Selon Friedman, la relation entre l'**épidémiologie** et le domaine des **essais cliniques** est séquentielle : «*The ultimate goal of epidemiology is to learn how to prevent disease. The ultimate goal of clinical studies is to learn how to cure or successfully treat disease.*»⁷ Pour Desrosiers, le champ d'intérêt de l'**épidémiologie** «s'étend maintenant aux maladies chroniques, à la biologie humaine (croissance et reproduction), aux méthodes de diagnostic et de traitement, aux essais thérapeutiques des médicaments, aux méthodes pronostiques et même à l'administration des services de santé⁸». Ainsi, l'**épidémiologie** élargit son emprise, mais retenons que les **essais thérapeutiques**, eux, se consacrent exclusivement à l'évaluation des traitements, préventifs ou curatifs, chez l'humain.

Pour ce qui est des différences entre **essai** et **étude**, nous renvoyons les lecteurs et lectrices à l'article de G. Loslier publié dans *Pharmaterm*⁹. Rappelons simplement qu'une **étude clinique** (*clinical study*) concerne «toute approche scientifique visant à évaluer une technique ayant pour but la prévention, le diagnostic ou le traitement», tandis qu'un **essai thérapeutique** (ou **essai clinique**) «étudie les thérapeutiques nouvelles et expérimentales¹⁰». **Étude** est un générique, tandis qu'**essai** est un spécifique.

Les essais ouverts : une histoire à rebondissements

Le terme **ouvert**, bien peu motivé, a un sens variable selon le contexte. Abordons tout d'abord les syntagmes relatifs aux essais thérapeutiques, **essai ouvert** ou **étude ouverte**, les notions pointées variant selon l'époque et le point de vue des auteurs. Ainsi que l'indique Perrin dans *Les essais thérapeutiques chez l'homme* publié en 1980, pendant longtemps les médecins comparaient «inconsciemment leurs nouveaux résultats avec ceux précédemment obtenus par d'autres thérapeutiques ou encore avec ce qu'ils savaient de l'évolution spontanée de la maladie. [...] C'est ce qu'on appelle l'**essai libre** ou **ouvert** ou encore **essai «en clair»**. Dans ces essais, il y a en fait un contrôle implicite par référence à l'expérience antérieure¹¹». Perrin souligne la nécessité d'établir des groupes témoins de patients traités différemment ou même sans traitement, d'où «la base de l'approche expérimentale de l'**essai clinique** qu'on appelle

alors un **essai contrôlé**¹¹». Ainsi, on voit qu'initialement **essai ouvert** (ou **libre**, ou **en clair**), qui désigne une méthode reposant sur des observations plus ou moins rigoureuses, s'opposait à **essai contrôlé**.

Le descripteur mis en relief par Perrin est «la référence à l'expérience antérieure», notion reprise dans le *Dictionnaire d'épidémiologie* : «Essai dans lequel le seul «contrôle» éventuel consiste à comparer l'état pré-thérapeutique et l'état post-thérapeutique du sujet au moyen d'une évaluation graduée.⁶» Toutefois, sous-jacente aux explications de Perrin et n'excluant pas la notion pointée par la définition de Jammal et coll., l'idée selon laquelle le patient et le médecin savent tous deux quel est le traitement administré se retrouve maintenant le plus souvent dans les ouvrages traitant des essais cliniques. Citons, par exemple, *Essais thérapeutiques et études cliniques*, écrit par Le Floch et Perlemuter en 1995 («Études ouvertes (*open label*) – Ces études sont construites sans aucun aveugle. Malade et investigateur savent quel traitement est attribué.¹²»). Ainsi, **essai ouvert** s'oppose plutôt à **essai mené à l'insu** ou à **l'aveugle** (c'est-à-dire dans des conditions où le traitement n'est connu ni du patient ni du médecin)¹⁰.

Dans un **essai ouvert**, il n'y a pas de groupe recevant de placebo, mais une forme rudimentaire de contrôle existe parfois : en effet, les informations issues de l'essai peuvent être recueillies «par un investigateur différent de celui qui prescrit la thérapeutique, et l'ignorant¹²» ou interprétées ««en aveugle» [...] par une tierce personne n'ayant aucun contact ni avec l'investigateur ni avec les patients¹³». Dans d'autres cas, il est possible de comparer deux groupes de patients répartis au hasard et recevant des traitements différents¹⁴ (*randomized, open-label, controlled, clinical trials*¹⁵)*. Ainsi, **essai ouvert** et **essai non contrôlé** ne sont pas équivalents, pas plus que ne le sont entre eux, comme le font remarquer Jammal et coll., **essai comparatif** et **essai contrôlé**⁶, bien que certains auteurs les considèrent encore comme tels¹⁰. Les syntagmes **essai contrôlé** (sans mention du mode de contrôle) et **essai non contrôlé** devraient être bannis (*controlled et uncontrolled trial* aussi), car ils sont trop imprécis.

Quels sont les équivalents anglais pour **ouvert**, et quels en sont les synonymes en français? On trouve *open* («4. pertaining to a clinical trial or other experiment in which both the subjects and the persons administering the test are aware of which treatment is administered to which subject¹⁶»), synonyme de *open-label* («1. Open label. No blind is used. Both investigator and patient know the identity of the drug¹⁷»). Pour ce qui est des termes français, nous avons repéré **ouvert**, comme nous l'avons vu plus haut, mais aussi **sans insu**¹⁸, **libre**⁶ ou son adaptation **en mode libre**¹⁹ et, enfin, **non aveugle**¹³. **Au su**^{20*} (qui est le contraire d'*insu*²¹) et **avec étiquetage en clair**^{22†}, équivalents retenus il y a plusieurs années par certains services de traduction, ont le mérite d'être logiques et motivés. Il convient toutefois de s'assurer, pour le deuxième (comme pour *open label*) que l'essai concerne bien un médicament (censé être dans un contenant étiqueté) et non une méthode, un appareil, etc. Il faut toutefois reconnaître que la plupart des documents récents que nous avons consultés utilisent **ouvert** pour qualifier ce type d'essai. Les autres termes apparaissent de façon sporadique.

Certains auteurs emploient le terme **ouvert** dans un sens particulier, différent du précédent : ainsi, Jenicek mentionne les «plans expérimentaux «ouverts» quant au nombre de sujets et au temps requis». Ils comprennent une méthode faisant intervenir une «analyse séquentielle» dans laquelle les sujets sont appariés (*sequential design and analysis*²³), ainsi que des méthodes tenant compte «de la possibilité d'arrêt de l'essai plus tôt que prévu et/ou des ajustements de la taille des groupes en cours d'essai, en fonction des résultats des étapes précédentes [...]»²⁴) (*multiple stage design*). Le terme **ouvert** a trait ici à la possibilité de modifier le cours de l'essai en fonction des résultats déjà obtenus. D'autres auteurs parlent plutôt d'**études séquentielles**²⁵ dont la poursuite dépend parfois du résultat d'**analyses intermédiaires**²⁵ (*interim analysis*²³).

Enfin, dans certains contextes, **ouvert** s'oppose à **fermé**²⁶, mais il s'agit ici de recueil des données cliniques par le médecin : «**Interrogatoire ouvert** - Méthode peu fiable qui n'est qu'un moyen, pour l'investigateur, d'ouvrir le dialogue avec le malade. **Interrogatoire fermé** – C'est la méthode de choix; mais il faut disposer d'une liste de questions qui tout à la fois reste maniable, et couvre l'ensemble des organes et des fonctions.²⁶»

* Ce type d'essai est fréquent dans des cas de maladies graves telles que le sida ou le cancer ou quand l'intervention est forcément connue du malade (intervention chirurgicale, p. ex.).

**Équivalent proposé par J.P. Coty en 1978 et indexé dans la Banque de terminologie du Québec, DOC de l'Office de la langue française, 1995.

† Équivalent proposé par J. Robert en 1988 et colligé dans le *Vocabulaire de l'industrie pharmaceutique*, lexique non publié élaboré alors qu'il était chef du service de traduction de Rhône-Poulenc-Rorer.

Les essais comparatifs

L'**essai comparatif*** (*comparative trial*²⁸), appelé parfois à tort **essai contrôlé**⁶ ou **étude contrôlée**²⁹ «*est défini par la présence d'un groupe témoin*¹⁰⁺». En anglais, *comparative study* se définit par «*A trial in which experimental drugs are tested against each other or against an approved drug or placebo*²⁸». Plusieurs modes de comparaison peuvent être utilisés, du plus simple au plus rigoureux :

<p>à l'insu³⁰ à simple insu^{6,24} en simple aveugle^{6,12,30} aveugle²⁴ en simple anonymat⁶ méthode du simple anonymat²⁴ méthode à une inconnue²⁴ simplement à l'aveugle⁶</p>	<p><i>single blind</i>^{17,31}</p>	<p>Méthode d'essai thérapeutique où le malade est dans l'ignorance du traitement administré³⁰.</p>
<p>à double insu^{6,24} en double insu³⁰ en double aveugle^{6,12,30} doublement aveugle²⁴ en double anonymat^{6,30} méthode du double anonymat²⁴ à deux inconnues²⁴</p>	<p><i>double blind</i>^{17,31} <i>double-masked</i> (ophthalmologie)³²</p>	<p>Méthode d'essai thérapeutique où l'expérimentateur et le malade sont dans l'ignorance du traitement administré³⁰.</p>
<p>à triple insu^{6,24} en triple aveugle¹²</p>	<p><i>triple blind</i>³¹</p>	<p>Ni l'expérimentateur, ni le malade, ni le chercheur responsable des analyses ne connaissent le traitement attribué⁶.</p>

Les expressions contenant le mot **aveugle**, abondamment utilisées dans les ouvrages de France, ont fait l'objet de mises en garde, notamment par Jammal et coll.⁶, car il s'agit d'un calque de l'anglais. Il faut reconnaître qu'**en double aveugle** est maintenant lexicalisé dans le *Petit Robert* : «*MÉD. et PAR EXT. MÉTROL., STATIST. [...] EN DOUBLE AVEUGLE. Expérimentation en double aveugle, au cours de laquelle ni les sujets testés ni les chercheurs ne savent qui reçoit ou non le produit à l'étude.*³⁵» Toutefois le *Dictionnaire de médecine Flammarion*, tout comme Jammal et coll., privilégie toujours les expressions à l'**insu** et **en double insu**, avec raison, car l'utilisation du mot **aveugle** entraîne parfois l'emploi d'expressions quelque peu étranges (p. ex., «*Levée d'aveugle*», «*L'aveugle doit être contrôlé tout au long de l'étude*», etc.)¹². Remarquons enfin que *blinding* est synonyme de *masking*^{31,32} et que *double-masked* s'utilise de préférence à *double-blind* pour les essais en ophtalmologie³².

Répartition au hasard, randomisation ou allocation?

Dans des essais comparatifs, un groupe de patients reçoit le placebo ou un produit de référence et un autre groupe reçoit le médicament à l'étude. La plupart du temps, les sujets font l'objet d'une **répartition aléatoire**; on dit aussi qu'ils sont **randomisés**. Cela signifie qu'ils sont répartis «en deux ou plusieurs groupes comparables, à l'aide d'une méthode fondée sur le hasard³⁴». Bien que **randomisé** et **randomisation** soient de plus en plus utilisés, le *Petit Robert* les considère encore comme des anglicismes relevant du domaine de la statistique³⁵. Toutefois, le *Dictionnaire des termes de médecine* et le *Dictionnaire de médecine Flammarion* ont lexicalisé **randomisation**^{36,37} et se justifient en faisant référence à une lointaine étymologie qui remonte au moyen français («*randon*», qui signifiait : désordre, fuite). Remarquons que ce sont les sujets qui sont **randomisés** (*randomization of patients*³⁸) et non l'essai ou les traitements étudiés, comme pourrait le suggérer l'expression anglaise *randomized controlled trial*⁸¹. L'anglais utilise parfois *allocation*³⁹. En France, **allocation** est souvent employé dans le syntagme **allocations familiales** dans le sens de «*prestations*^{34,40}». Toutefois, ce terme a également le sens «*fait d'allouer*⁴⁰». Il est donc possible de parler d'**allocation des traitements**⁴¹ mais non «*d'allocation des patients*», ce qui serait un calque de l'anglais³⁴, car on alloue

* Remarquons qu'un «essai comparatif peut avoir plusieurs objectifs. On peut chercher à déterminer si un nouveau produit est réellement efficace chez l'homme, comme des études de laboratoire ont pu le laisser penser : [...] c'est l'essai de type explicatif. Un autre objectif consiste à évaluer l'intérêt d'un nouveau traitement [...] : c'est l'essai pragmatique²⁷».

+ Nous avons vu plus haut que certains essais ouverts peuvent être comparatifs. Comme ce n'est cependant pas toujours le cas, il nous a paru prudent de ne pas les inclure systématiquement dans cette catégorie.

quelque chose à quelqu'un, mais non l'inverse.

Conclusion

En conclusion, ce bref aperçu laisse entrevoir la complexité du domaine, dont nous poursuivons l'exploration dans un article ultérieur.

Sylvie Vandaele, traductrice

Nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui ont bien voulu répondre à nos questions, qui nous ont fait parvenir de la documentation ou qui ont relu le présent article.

Références

1. *m/s médecine/sciences*, vol. 14, n° 1, 1998, p. 122-127.
2. Jammal, A. et coll., *Dictionnaire d'épidémiologie*, St-Hyacinthe/Paris, Edisem/Maloine, 1988, p. 45.
3. Kernbaum, S., *Dictionnaire de médecine Flammarion*, 5^e édition, Médecine-Sciences, Paris, Flammarion, 1994, p. 319.
4. Manuila, L. et coll., *Dictionnaire médical*, 6^e édition, Abrégés, Paris, Masson, 1995, p. 146.
5. Garnier, M. et coll., *Dictionnaire des termes de médecine*, 24^e édition, Paris, Maloine, 1995, p. 307.
6. Jammal, A. et coll., *op. cit.*, p. 48-51.
7. Friedman, G. D., *Primer of Epidemiology*, 3^e édition, New York, McGraw-Hill Book Company, 1987, p. 157.
8. Jenicek, M. et Cléroux, R., *Épidémiologie - Principes - Techniques - Applications*, 6^e tirage, St-Hyacinthe/Paris, Edisem/Maloine, 1993, p. 7.
9. *Pharmaterm*, bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique, vol. 5, n° 4, 1994, p. 3.
10. Le Floch, J.-P. et Perlemuter, L., *Essais thérapeutiques et études cliniques*, Paris, Masson, 1995, p. 3-6.
11. Perrin, L. F., *Les essais thérapeutiques chez l'homme*. Que sais-je?, Paris, PUF, 1980, p. 20-21.
12. Le Floch, J.-P. et Perlemuter, L., *op. cit.*, p. 21-27.
13. Spriet, A. et coll., *Méthodologie des essais cliniques des médicaments*, 3^e édition, Paris, Karger, 1993, p. 65.
14. Spriet, A. et coll., *op. cit.*, p. 56.
15. *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 31, n° 10, 1997, p. 1137-1145.
16. Dorland, W. A. N., *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28^e édition, Philadelphie, Saunders, 1994, p. 1180.
17. Spilker, B., *Guide to Clinical Studies and Developing Protocols*, New York, Raven Press, 1984, p. 14.
18. *Thérapie*, vol. 50, 1995, p. 157.
19. Gagnon, M., *Services de traduction de Pfizer Canada Inc., Communication personnelle*.
20. Chapuis, P., *Services de traduction de Merck Frosst Canada Inc., Communication personnelle*.
21. Rey-Debove, J. et Rey, A., *Le Nouveau Petit Robert-Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*, Paris, Dictionnaires Le Robert, 1994, p. 1189.
22. Labrecque L., *Services de traduction de Hoechst Marion Roussel Canada Inc., Communication personnelle*.
23. Spilker, B., *op. cit.*, p. 26-27.
24. Jenicek, M. et Cléroux, R., *op. cit.*, p. 212-214.
25. Le Floch, J.-P. et Perlemuter, L., *op. cit.*, p. 35-37.
26. *Pharmacologie clinique - bases de la thérapeutique*, sous la dir. de J.-P. Giroud et coll., Paris, Expansion Scientifique Française, 1988, p. 99.
27. *Revue de médecine interne*, vol. 15, 1994, p. 357.
28. Canadian AIDS Society, Canadian HIV Trials Network, *Clinical trials - What you need to know*, 1996, p. 23.
29. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Thérapeutique*, Paris, Éditions Techniques, 1987, 25001 A¹⁰, p. 2.
30. Kernbaum, S., *op. cit.*, p. 329.
31. Dorland, W. A. N., *op. cit.*, p. 1739.
32. Pak, C. Y. C. et Adams, P. M., *Techniques of patient-oriented research*, New York, Raven Press, 1994, p. 89.
33. Rey-Debove, J. et Rey, A., *op. cit.*, p. 172.
34. Jammal, A. et coll., *op. cit.*, p. 121.
35. Rey-Debove, J. et Rey, A., *op. cit.*, p. 1862-1863.
36. Garnier, M. et coll., *op. cit.*, p. 788.
37. Kernbaum, S., *op. cit.*, p. 736.
38. Spilker, B., *op. cit.*, p. 38.
39. *Clinical Trials - Issues and Approaches*, sous la dir. de S. H. Shapiro et T. A. Louis, New York/Bâle, Marcel Dekker Inc., 1983, p. 121.
40. Rey-Debove, J. et Rey, A., *op. cit.*, p. 61.

Mise en page et reproduction — Imprimerie Mackay Inc.

Dépôt légal — 1^{er} trimestre 1990 ISSN 0847 513X

Nous remercions Christiane Martineau, term. a., pour sa collaboration à la rédaction du bulletin *Pharmaterm*. Copyright 1998© Tous droits réservés.

Le contenu de cette publication ne peut être reproduit en tout ou en partie sans le consentement écrit du Groupe traduction. Les opinions exprimées dans cette publication n'engagent en rien l'ACIM.

Ont collaboré à ce numéro de *Pharmaterm*:

Marie Bachand, Schering Canada inc.

Marie-Andrée Blackburn, Novartis Pharma Canada inc.

Michelle Pilon, Schering Canada inc.

Abonnements : 20 \$ par année (4 numéros).

Prière de faire parvenir toute correspondance à :

Michelle Pilon, Schering Canada inc., 3535, route Transcanadienne, Pointe-Claire (Québec) H9R 1B4