

WORLD HEALTH
ORGANIZATION

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ

WHO/CANC/66.66

ORIGINAL : ANGLAIS

LES ESSAIS THERAPEUTIQUES EN CANCEROLOGIE

par

Marvin A. Schneiderman, Ph.D.,
National Cancer Institute, National Institutes of Health,
Bethesda, Maryland, Etats-Unis d'Amérique

Communication de travail préparée pour le Comité OMS d'experts du Traitement
du Cancer, Genève, Suisse, 9-15 mars 1965.

The issue of this document does not constitute
formal publication. It should not be reviewed,
abstracted or quoted without the agreement of
the World Health Organization. Authors alone
are responsible for views expressed in signed
articles.

Ce document ne constitue pas une publication.
Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou
résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de
l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions
exprimées dans les articles signés n'engagent
que leurs auteurs.

Avant d'entrer, s'il y a lieu, dans la pratique clinique, toute formule thérapeutique nouvelle fait l'objet d'une série d'épreuves parmi lesquelles figure l'essai clinique contrôlé (ou pour employer la terminologie de I. D. H. Todd, l'"essai aléatoire"). Les principes de l'essai clinique contrôlé, tels qu'ils ont été définis par Hill,¹ Lasagna & Meier² et Marshall & Merrell,³ s'appliquent au cancer tout comme aux autres maladies. Dans le cas du cancer, toutefois, diverses considérations tenant à la nature de l'affection exigent que l'on insiste plus particulièrement sur certains des points mis en avant par ces auteurs.

Les problèmes spéciaux que pose l'expérimentation des traitements anti-cancéreux nouveaux découlent de trois particularités :

1. L'importance de la toxicité ou du risque inhérent à la plupart des traitements nouveaux; de ce fait, on ne dispose que d'une très faible marge pour trouver un compromis acceptable entre les effets toxiques et l'efficacité thérapeutique.
2. La durée généralement longue de la maladie, qui pousse les expérimentateurs à rechercher le moyen de juger de l'efficacité d'un traitement sans attendre la preuve finale que constitue la survie du sujet en bonne santé.
3. Les impératifs moraux, qui rendent difficile de tenter une expérimentation acceptable au début de la maladie, stade où l'efficacité des traitements et les probabilités de guérison sont les plus grandes.

Avant d'examiner ces problèmes spéciaux, il semble indiqué de revenir sur certains principes généraux de l'essai clinique contrôlé⁴ :

1. Pour qu'un essai faisant intervenir un traitement nouveau soit moralement admissible, il faut que l'on ait de sérieuses raisons d'espérer que le traitement nouveau marquera un net progrès par rapport aux thérapeutiques en usage. S'il s'agit de comparer des traitements déjà connus, un essai n'est légitime que s'il existe vraiment un doute quant à la supériorité de l'un ou l'autre de ces traitements.

2. Dans les essais comparatifs, aucune cause d'erreur systématique ne doit pouvoir intervenir de manière à favoriser telle ou telle thérapeutique. A cette fin,

il faut, dans toute la mesure possible, faire en sorte "que les groupes (de malades) étudiés soient analogues à tous égards sauf pour ce qui est du traitement qui leur est administré".⁵ La meilleure façon d'y parvenir est d'appliquer les deux règles suivantes : en premier lieu, on ne retiendra pour l'essai que les sujets considérés comme pouvant recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements mis en parallèle. S'il s'agit par exemple de comparer un traitement chirurgical et une radiothérapie, il faudra écarter toute personne trop âgée ou trop affaiblie pour subir une intervention chirurgicale, même si elle est en état de supporter la radiothérapie. La possibilité d'appliquer tous les traitements qui doivent faire l'objet de l'essai doit être établie dans le cas de chaque individu avant que l'intéressé ne soit affecté à l'un des groupes destinés à recevoir tel ou tel traitement. En second lieu, après avoir établi que les sujets sont en état de recevoir n'importe lequel des traitements mis à l'essai, on les répartira entre les groupes par tirage au hasard.

Il existe plusieurs méthodes acceptables pour obtenir une répartition au hasard. L'une des plus efficaces consiste à préparer un jeu de fiches (par exemple de petites cartes de fichier), à raison d'une fiche pour chaque malade compris dans l'essai. Sur chaque fiche, on inscrit le nom de l'un des traitements à comparer ou toute autre indication permettant de l'identifier. Pour chaque traitement, on prépare autant de fiches que le groupe doit compter de malades. Utilisant une table de nombres aléatoires^{6, 7} selon certaines règles prescrites, on choisit alors des nombres comprenant suffisamment de chiffres et l'on inscrit l'un de ces nombres sur chaque fiche. (Le nombre de chiffres considéré comme "suffisant" dépend de l'ampleur de l'essai. Si l'essai doit porter sur 10 malades ou moins, un nombre de deux chiffres sera en général suffisant. Si le nombre de malades se situe entre 10 et 100, il suffira de prendre des nombres aléatoires de trois chiffres; s'il se situe entre 100 et 1000, il faudra des nombres de quatre chiffres, etc. En prenant un nombre de chiffres supérieur à celui que semble imposer l'ampleur de l'essai, on réduira le risque de réapparition d'un même nombre aléatoire.) Les fiches sont ensuite classées dans l'ordre ascendant des nombres aléatoires. Si deux fiches portent le même nombre, on détermine leur rang en tirant à pile ou face ou par un procédé analogue. On place les fiches dans des enveloppes, que l'on numérote dans un ordre ascendant. Les

enveloppes sont en général cachetées. Le premier malade retenu pour l'essai reçoit le traitement indiqué sur la fiche de l'enveloppe No 1, le deuxième le traitement indiqué sur la fiche de l'enveloppe No 2, et ainsi de suite.

Les procédés non systématiques ou "quasi aléatoires" ne sont pas acceptables. Le choix à l'aveuglette n'est pas un tirage au hasard au sens où ce terme est entendu ici. Une répartition par alternance n'est pas aléatoire, non plus que l'affectation selon le jour de la semaine. Des études ont montré que les répartitions selon les numéros d'entrée des malades, les numéros de téléphone, les années de naissance, peuvent aussi ne pas être aléatoires.

Parmi les autres procédés acceptables figurent en particulier l'utilisation d'une roulette juste, le tir à pile ou face avec une pièce juste, le jet d'un dé juste (l'Association de Normalisation du Japon a mis au point des dés tricolores à 20 facettes pour servir d'instrument de tirage au hasard). On peut employer la date de naissance du malade (quantième du mois), sous réserve qu'elle ne soit pas connue de l'expérimentateur au moment où il décide que le malade est à retenir pour l'essai.

Lorsqu'il existe des facteurs dont on sait qu'ils peuvent influencer sur la réponse au traitement (âge, sexe, caractère de l'établissement de soins, stade de la maladie, etc.), il convient de constituer des strates en fonction de ces facteurs et de tirer au hasard dans les strates ainsi obtenues. En stratifiant avec modération, on évitera de subdiviser la population de malades en de trop nombreuses strates comprenant chacune trop peu de sujets. Billewicz⁸ a montré que l'"appariement" (stratification très poussée) exige souvent beaucoup de travail et de temps sans que les résultats justifient la peine que l'on prend.

3. Rien ne doit pouvoir fausser l'évaluation des résultats. La réponse au traitement sera mesurée par des observations objectives qui ne soient pas sujettes à des interprétations variables (par exemple la survie); ou, s'il y a risque d'interprétations divergentes l'essai sera organisé de telle manière qu'une évaluation non biaisée soit possible. A cette fin on a souvent recours à la méthode du double anonyme. Cette méthode consiste à tenir le malade qui reçoit le traitement, et la personne chargée d'évaluer les résultats, dans l'ignorance de la nature exacte du traitement. Si la personne qui évalue les résultats n'est pas celle qui administre le

traitement, cette dernière doit également ignorer la nature exacte du traitement. En pareil cas, on parle parfois de "triple anonymat", mais cette expression me paraît exécrable, et à éviter. En tout cas, elle ne s'impose pas. Comme l'a très bien dit Mainland,⁹ "double anonymat" signifie qu'aucun membre de l'entourage du médecin (le médecin lui-même, ses assistants, les infirmières, les secrétaires, etc.) et aucun membre de l'entourage du malade (le malade lui-même, ses parents, ses amis, etc.) - c'est-à-dire aucune des personnes pouvant influencer en quoi que ce soit sur les attitudes du sujet, ses sentiments, son comportement, la mesure de ses réactions, ses réponses aux questions, etc. - ne doit posséder la moindre indication sur la nature des produits administrés au malade".

Seule ma méthode du double anonymat permet d'interpréter sans biais des observations qui ne sont pas parfaitement objectives. La douleur, la sensation de mieux-être, l'aptitude à reprendre le travail ou une activité normale, sont des éléments dont l'appréciation comporte de fortes influences subjectives, et qui seraient pratiquement inutilisables sans la méthode du double anonymat. Or ce sont parfois ces éléments qui sont les plus utiles; un essai "non anonyme", qui obligerait à n'en tenir aucun compte, serait donc à la fois un gaspillage et une source d'erreurs.

La nécessité de tenir le médecin traitant dans l'ignorance de la nature exacte du traitement administré (le plus souvent du médicament) n'est pas contraire aux impératifs moraux puisque ce médecin est censé connaître tous les traitements que l'on peut mettre à l'essai, et qu'il sera par conséquent à l'affût de tous les effets secondaires ou réactions toxiques possibles. Il n'est pas rare que l'on ait observé des "effets secondaires" consécutifs à l'emploi de placebos. On peut se demander si de tels effets pourraient être décelés dans des essais non anonymes où l'appréciation risquerait de ne pas être absolument sans biais.

4. L'essai doit avoir une durée suffisante pour qu'on puisse en tirer des arguments convaincants (pour ou contre l'un ou l'autre des traitements mis en parallèle), mais il ne faut pas trop le prolonger, afin d'éviter qu'un certain nombre de malades ne reçoivent pendant longtemps un traitement inférieur. Cet équilibre n'est pas facile à réaliser, même avec l'aide d'un statisticien compétent.¹⁰

5. La dernière phase de l'essai clinique est la présentation des données : elle doit être claire, complète et directe. A l'heure actuelle, la plupart des directeurs de publications scientifiques semblent affectionner les rapports de "signification statistique" ou les analyses de probabilités. Malheureusement on a trop souvent abusé des tests de signification statistique, de sorte qu'il n'est pas inutile, là encore, de faire appel à des statisticiens professionnels. Les abus ont été tels que Cromie¹¹ n'a pas craint d'affirmer que "l'on est fondé à n'accepter qu'avec réserves les prétentions à la signification statistique".

Outre ces difficultés inhérentes à toute expérience, l'évaluation d'un nouveau traitement anticancéreux soulève un certain nombre d'autres problèmes. Dans l'expérimentation chimiothérapique tout au moins, il semble qu'il y ait deux espèces d'essais différentes répondant à des buts bien distincts. Il y a les essais centrés sur le malade et les essais centrés sur le médicament. Les essais centrés sur le malade visent à répondre à cette question du médecin : "Comment faudra-t-il que je soigne le prochain cancéreux qui s'adressera à moi ?" Dans les essais centrés sur le médicament, les questions qu'on se pose sont les suivantes : "Ce médicament est-il suffisamment prometteur pour que je l'essaie sur mes malades ?", et "Si je dois l'essayer sur mes malades, comment vaudra-t-il mieux l'administrer ?"

L'essai centré sur le malade doit tenir compte de la "réponse" de tous les sujets traités, si bref que soit le traitement. Etant donné que l'on veut savoir ce qu'il advient de tous les malades (d'une catégorie donnée) à partir du moment où commence le traitement, il ne saurait être question d'en exclure aucun de la surveillance post-thérapeutique une fois qu'il a été choisi pour subir un nouveau traitement expérimental. Naturellement on peut (ou même on doit) interrompre le traitement s'il apparaît que sa continuation risque d'occasionner des lésions, une incapacité ou la mort. Il reste qu'on devra compter tout cas de ce type parmi les "échecs".

Un essai centré sur le médicament vise à étudier les effets qu'on peut en attendre dans les meilleures conditions possibles. Il s'ensuit qu'on a le droit de retirer des malades de l'essai s'ils ont été traités de manière "inappropriée" ou

pour tout autre motif analogue. La faculté d'exclure certains malades des analyses finales découle du raisonnement selon lequel le médicament doit avoir l'effet attendu lorsque toutes les conditions de l'expérience jouent en sa faveur - sinon ce médicament aurait peu de chances de donner de bons résultats dans un essai centré sur le malade (supposé exempt d'erreur systématique). Cette latitude entraîne immédiatement trois conséquences. Premièrement, les essais centrés sur le médicament ne donnent pas une idée objective de l'effet qu'aura le produit sur l'ensemble des malades. Deuxièmement, il faut s'attendre avec tout produit qu'il ne donne pas dans les essais centrés sur le malade les résultats que laissaient prévoir les essais centrés sur le médicament. Troisièmement, ce n'est pas rendre service à la médecine que de préconiser l'utilisation générale d'un produit qui n'aurait été soumis qu'à des essais centrés sur le médicament.

Comme la plupart des nouveaux traitements anticancéreux risquent d'avoir des effets toxiques considérables, on souhaitera naturellement les administrer à des doses qui correspondent à un compromis judicieux entre les facteurs positifs (la valeur thérapeutique) et les facteurs négatifs (la toxicité) - c'est-à-dire à des doses optimales. Déterminer une dose optimale n'est pas facile. Cromie¹¹ a fait observer que "la dose optimale se détermine habituellement par référence à des essais antérieurs. S'il n'en a pas été fait, il faut organiser un essai pilote avec des malades comparables." Cette "fonction pilote" est l'objet essentiel des essais centrés sur le médicament, mais même dans ce cas l'inévitable biais résultant du choix des malades et des observations faites sur eux peut être une source d'erreurs.

Les premiers essais de détermination d'une dose optimale (recherche d'un équilibre entre facteurs positifs et facteurs négatifs) se font le plus souvent sur des cancéreux gravement atteints, chez qui les perspectives d'une réponse positive sont limitées. Généralement, ces essais ne permettent d'estimer que des doses auxquelles se produisent les manifestations de toxicité, c'est-à-dire uniquement les facteurs "négatifs" - soit la dose tolérable plutôt que la dose optimale. Comme il est fort probable que chez des malades gravement atteints des manifestations toxiques apparaîtront pour des doses faibles, on court le risque supplémentaire de déterminer de la sorte un seuil de tolérance trop bas. L'application de doses qui ne sont pas des

doses optimales peut alors jouer contre le nouveau produit dans des essais centrés sur le malade. Il semble toutefois qu'il y ait en l'occurrence deux forces opposées qui pourraient incidemment se compenser. La dose optimale déterminée chez de grands malades risque d'être trop faible. La dose maximale tolérée (voir ci-dessous) risque d'être trop forte. La dose maximale tolérée par de grands malades sera peut-être la bonne.

Une manière classique de résoudre les problèmes de posologie consiste à déterminer "l'indice thérapeutique". A la suite de Ehrlich & Hata,¹³ des expérimentateurs ont essayé d'utiliser à la fois des données sur l'effet thérapeutique et sur la toxicité, en cherchant à déterminer la dose efficace minimale (DEM) et la dose tolérée maximale (DTM). Le rapport DTM/DEM définit "l'indice thérapeutique". Cet indice a de nombreuses applications lorsqu'il s'agit de juger de la sécurité d'emploi relative de différents médicaments, mais, malheureusement, il n'a que peu de rapport avec la dose optimale. Dans le cas des traitements anticancéreux, on se contente en général de déterminer la DEM et la DTM et, si l'indice thérapeutique est satisfaisant, on choisit une dose proche de la DTM, pour continuer les recherches sur cette base. Cette méthode a deux défauts. Le premier est que la dose choisie n'est pas la dose optimale (sauf par hasard), quelle que soit la définition que l'on donne de l'optimum. Le second est que le procédé Ehrlich-Hata exploite trop sommairement les données en n'utilisant que les positions relatives des courbes dose-toxicité et dose-réponse pour déterminer la DEM et la DTM. Or on a montré en effet¹⁴ que, pour déterminer la dose optimale, il est nécessaire de tenir compte des pentes des courbes car elles sont un facteur important lorsqu'il s'agit de choisir entre deux produits de même indice thérapeutique. Il reste encore à mettre au point de nouvelles techniques d'expérience permettant d'évaluer objectivement tant les effets thérapeutiques que les effets toxiques et par conséquent de déterminer les doses optimales sur une base rationnelle.

Autre problème : il est parfois difficile de distinguer les effets toxiques dus à la maladie de la toxicité propre au médicament. Conscients de cette difficulté, un groupe de chercheurs au moins a tenté de la surmonter en procédant à des essais

probabilistes, selon la formule de l'anonymat, dans lesquels des doses différentes étaient administrées à des malades tirés rigoureusement au hasard. Ces expérimentateurs¹² recommandent "la répartition aléatoire des malades l'utilisation de doses fixes non progressives, et l'inclusion, dans la gamme des doses d'épreuve, d'une dose faible devant permettre de distinguer la toxicité propre au médicament des effets dus à l'évolution normale de la maladie". Si, comme le suggère Cromie, de tels essais pouvaient être effectués sur des malades "comparables" à ceux auxquels le traitement sera finalement administré, il serait peut-être possible d'évaluer à la fois les effets thérapeutiques et les effets toxiques (et par conséquent la dose optimale).

Dans le traitement du cancer, le but du praticien est de rendre le malade à l'existence normale et à la pleine activité qu'il connaissait avant d'être atteint. Mais il est extrêmement difficile de mesurer "une existence normale et une pleine activité", et de déterminer si l'existence et l'activité sont aussi normale et aussi pleine après le traitement qu'avant la maladie. La première des autres possibilités qui se présentent à l'esprit est de mesurer la survie, puisqu'une longue survie est une meilleure garantie de retour à une existence normale et à une pleine activité qu'une survie de courte durée, bien que ce ne soit pas toujours nécessairement le cas. Paradoxalement, en cas de réussite, on peut avoir à attendre très longtemps avant de pouvoir juger, d'après la durée de survie, les mérites respectifs des traitements mis en parallèle.

Si la mesure de la survie n'est qu'un pis-aller, qui exige d'attendre longtemps, il serait peut-être possible de remplacer la survie par un autre indice plus précise, sous réserve qu'il ait à peu près la même valeur. La recherche d'un tel indice a conduit les expérimentateurs à envisager toute une série de critères de remplacement, depuis la dimension des tumeurs ou la présence de diverses substances chimiques dans le sang et l'urine, jusqu'à des caractères en relation directe avec la maladie tels que la numération globulaire sur biopsie de moelle osseuse dans les cas de leucémie. Ces critères de remplacement sont en général ce que l'on appelle aussi les mesures objectives.

L'utilisation de ces mesures soulève trois grandes questions. Premièrement, sont-elles réellement en corrélation avec le résultat ultime que l'on vise, c'est-à-dire le retour à une existence normale et à une pleine activité ? Deuxièmement, si les études portent uniquement sur des malades présentant des atteintes "mesurables", peut-on logiquement extrapoler les résultats aux malades chez lesquels les atteintes ne seraient pas mesurables ? Troisièmement, les mesures elles-mêmes peuvent-elles introduire une distorsion dans les essais ?

Dans la plupart des tentatives visant à établir une corrélation entre une mesure objective et l'efficacité du traitement, on a cherché à montrer que la "réponse au traitement" s'exprime par la survie. En général, on fait valoir pour cela que les malades qui "répondent au traitement" survivent plus longtemps que ceux qui ne "répondent" pas. Mais si la "réponse" ne se manifeste qu'au bout d'un certain temps, cette méthode peut être trompeuse. Ainsi, quand on ne peut avoir la certitude qu'une réponse s'est produite dans les deux semaines (par exemple) qui suivent le début du traitement, tous les décès survenus avant la fin de ces deux semaines sont classés dans le groupe "sans réponse" et le taux moyen de survie des malades "sans réponse" s'en trouve abaissé. (Il y a là un raisonnement faux analogue à celui qui voudrait que les juges de Haute Cour aient une espérance de vie beaucoup plus longue que le commun des mortels. Etant donné qu'on exerce rarement de si hautes fonctions avant un âge avancé, tous ceux qui meurent avant d'avoir atteint cet âge tombent dans le groupe commun, ce qui contribue à abaisser l'espérance de vie moyenne des gens qui ne sont pas juges.) J'ai eu sous les yeux un document²³ analysant les meilleures réponses au traitement observées dans la leucémie infantile aiguë (99,4 % de rémissions, avec survie moyenne d'environ 18 mois), où l'auteur faisait observer : "... mais l'on devra se rappeler que, par définition, seuls ont été retenus aux fins de l'analyse les malades qui vivaient encore 30 jours après le diagnostic".

Avec certaines mesures objectives, telles que la diminution de l'étendue de la tumeur dans le cancer du poumon, il est parfois difficile d'établir une relation entre la "réponse" et la durée de survie.¹⁵ Bien qu'on puisse faire valoir que le malade dont la tumeur diminue a de meilleures chances de survie que celui dont la

tumeur ne diminue pas, une vérification empirique n'en est pas moins nécessaire. Asher¹⁷ a écrit à ce propos : "Une des qualités essentielles d'un traitement est d'être efficace, et non pas seulement de sembler devoir l'être." La même observation vaut pour les mesures de la réponse au traitement.

L'étude du cancer avancé du sein a permis de mettre en évidence une survie légèrement plus longue (en moyenne de 7 1/2 mois au lieu de 6) chez des malades traitées avec un médicament produisant un taux de "réponse" relativement élevé (19 %) que chez des malades ayant reçu des médicaments avec lesquels le taux de réponse est faible (2,5 %).

La deuxième et la troisième question - celle de l'extrapolation et celle de la distorsion des résultats - sont sans doute liées l'une à l'autre. Il est évident que si l'on veut extrapoler à partir de malades présentant des atteintes "mesurables", il faudra qu'ils diffèrent des malades sans atteintes mesurables uniquement par ce détail qu'est la mesurabilité des manifestations de la maladie. L'extrapolation à d'autres malades, même lorsque la mesure objective qui doit permettre un jugement précoce est en corrélation étroite avec le retour souhaité à une vie normale et à une pleine activité, risque d'être abusive s'il existe d'autres différences. Ainsi la nécessité de trouver des malades présentant des atteintes "mesurables" a non seulement pour effet de limiter le nombre des sujets sur lesquels on peut faire des essais, mais peut aussi conduire à des extrapolations trompeuses.

La dernière difficulté - celle de la distorsion éventuelle des résultats - tient à un malentendu possible sur la raison qui motive à l'origine la recherche de mesures "objectives". Certains expérimentateurs semblent avoir estimé que, du moment qu'ils disposaient de mesures "objectives", ils n'étaient plus tenus d'effectuer des essais contrôlés avec groupe témoin recevant un autre traitement. Or, dans le cas du cancer, il est clair que la probabilité d'une "réponse au traitement" dépend dans une grande mesure de ce qu'on peut appeler l'état général du malade;^{18, 19, 23} il est donc important de tenir compte de cet état général dans l'organisation d'un essai clinique. C'est aussi une des raisons pour lesquelles il est difficile de comparer les résultats

obtenus dans des établissements différents.^{20, 21} Même lorsqu'il y a accord sur le choix des mesures objectives, un essai non contrôlé dans un établissement, portant sur une catégorie donnée de malades, peut aboutir à un ensemble de résultats sensiblement différents de ceux d'un essai non contrôlé analogue effectué dans un autre établissement. L'objectivité des mesures n'est pas une garantie contre la distorsion. L'existence d'un groupe témoin recevant un traitement standard, et le recours à des techniques rigoureuses de répartition aléatoire, fourniraient au moins une base de référence commune aux divers centres d'essais. L'un des avantages que présentent les essais cliniques concertés est que les essais sont répétés d'un établissement à l'autre, ce qui permet de mettre en parallèle les résultats obtenus par plusieurs établissements dont chacun a peut-être travaillé sur des malades dont les caractéristiques cliniques n'étaient pas identiques.

Enfin, à cause de la toxicité d'un grand nombre des agents anticancéreux, il se pose un problème moral particulier dans le cas des expériences où le traitement "curatif" standard est assorti de l'administration d'un adjuvant (en général un agent chimiothérapique, parfois des séances de rayons). Etant donné que l'on attend du traitement standard (par exemple l'intervention chirurgicale dans le cancer précoce du poumon) qu'il soit le plus souvent curatif à lui seul, il faut prendre grand soin que l'adjuvant (par exemple N_2H , Thiotépa) n'expose pas le malade à un risque supplémentaire. Un article de fond du Lancet²² concluait récemment en ces termes : "Il serait vraiment déplorable que l'excès d'enthousiasme et le manque de discernement dans l'administration des traitements associés ravivent les vieilles craintes selon lesquelles le remède serait pire que le mal." La raison d'être d'un adjuvant, c'est de porter un coup de plus. Prenons garde que ce ne soit pas au malade plutôt qu'à la maladie.

Adapté aux caractères particuliers du traitement du cancer, l'essai clinique contrôlé satisfait aux exigences morales de la profession et constitue un moyen efficace de mettre à l'épreuve la valeur des armes dont l'arsenal thérapeutique pourrait s'enrichir.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hill, A. B. (1951) The Clinical Trial. Br. Med. Bulletin, 7, p. 278
2. Lasagna, L. & Meier, P. (1959) Experimental Design and Statistical Problems in Clinical Evaluation of New Drugs. Waife, S. O. & Shapiro, A. P. éd., New York, Hoeber-Harper
3. Marshall, E. K. & Merrell, M. (1949) Clinical Trial of a New Drug. Bull. Johns Hopk. Hosp., V. 85, No 3, p. 221
4. Hill, A. B. (Editeur) (1960) Controlled Clinical Trials. Blackwell Scientific Publications, Ltd., Oxford
5. Armitage, P. (1960) The Construction of Comparable Groups, p. 14 in Hill, A. B., Controlled Clinical Trials (référence 4)
6. Rand Corporation (1955) A Million Random Digits. The Free Press Glencoe, Illinois
7. Kendall, M. G. & Smith, B. Babington. Tables of Random Sampling Numbers. Tracts for Computers No XXIV, Cambridge University Press
8. Billewicz, W. Z. (1964) Matched Samples in Medical Investigations. Br. Jour. of Preventive & Social Med., V. 18, No 4, p. 167
9. Mainland, Donald (1965) Notes from a Laboratory of Medical Statistics, Note 98, p. 3, 14 janvier 1965
10. Schneiderman, M. A. (1964) The Proper Size of a Clinical Trial: Grandma's Strudel Method. J. New Drugs, V. 4, No 1, p. 3
11. Cromie, Brian W. (1963) The Feet of Clay of the Double Blind Trial. Lancet, 9 novembre 1963, p. 994
12. Carbone, P. et al. (1965) The Feasibility of Using Randomization Schemes Early in Clinical Trials of New Chemotherapeutic Agents: Hydroxyurea (NSC-32065). Clin. Pharmacol. Ther., V. 6, No 1, janvier-février 1965, p. 17
13. Ehrlich, P. & Hata, S. (1910) Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, Springer, Berlin
14. Schneiderman, M., Myers, M., Sathe, Y. S. & Koffsky, P. (1964) Toxicity, the Therapeutic Index and the Ranking of Drugs. Science, V. 144, No 3623, p. 1212

15. Zubrod, C. G. et al. (1960) Appraisal of Methods for the Study of Chemotherapy of Cancer in Man: Comparative Therapeutic Trial of Nitrogen Mustard and Triethylene Thiophosphoramidate. J. chron. Dis., V. 11, No 1, p. 7
16. Mohberg, N. (1965) Tabulations from the Cooperative Breast Group. Communication personnelle
17. Asher, R. (1961) Apriority. Lancet, p. 1403, 23 décembre 1961
18. Sathe, Y. S., Zelen, M. & Zweifel, J. (1965) On the Interpretation of Clinical Trials. J. chron. Dis. (sous presse)
19. Gold, G. L. (1965) The Comparative Effectiveness of Three Alkylating Agents in the Treatment of Advanced Cancer (en préparation)
20. Ellison, R. R. (1961) Clinical Applications of the Fluorinated Pyrimidines. Med. Clin. N. Amer., V. 45, No 3, p. 677
21. Schneiderman, M. (1962) Clinical Excursion into 5-fluorouracil. J. chron. Dis., V. 15, p. 283
22. Lancet (1964) Article de fond intitulé "Combined Therapy in Malignant Disease", 10 octobre 1964, p. 797
23. Zuelzer, W. W. (1964) Implications of Long Term Survival in Acute Stem Cell Leukemia of Childhood Treated with Composite Cyclic Therapy. Blood, V. XXIV, No 5, novembre 1964, p. 477