

TITRE: L'INCERTITUDE AU CŒUR DE LA TENSION ÉTHIQUE DU RECRUTEMENT EFFECTUÉ PAR LE CLINICIEN-CHERCHEUR

AUTEUR(S): BRUNO LECLERC ET ALEXANDRA DUBÉ-LOUBERT

PUBLICATION: RECRUTEMENT ET CONSENTEMENT À LA RECHERCHE : RÉALITÉS ET DÉFIS ÉTHIQUES

PAGES: 54 - 64

ISBN: 978-2-7622-0357-8

DIRECTEURS: ANA MARIN, BÉATRICE EYSERMANN ET MICHEL T. GIROUX

URI: [HTTP://HDL.HANDLE.NET/11143/14108](http://hdl.handle.net/11143/14108)

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.17118/11143/14108](https://doi.org/10.17118/11143/14108)

L'incertitude au cœur de la tension éthique du recrutement effectué par le clinicien-chercheur

Bruno Leclerc, éthicien et président suppléant, CER, CISSS du Bas-Saint-Laurent

Alexandra Dubé-Loubert, coordonnatrice, CER (2012 - 2016), CISSS du Bas-Saint-Laurent

Résumé : Pour assurer que le consentement aux essais cliniques soit donné volontairement quand le chercheur est le médecin traitant du patient, plusieurs CER conseillent de confier le recrutement à un tiers professionnel. Sachant que l'une des motivations de plusieurs cliniciens-chercheurs, notamment en oncologie, est de donner accès à leurs patients à des traitements expérimentaux prometteurs, ce conseil est-il toujours pertinent? En proposant une lecture critique des concepts de méprise thérapeutique et d'équilibre clinique, notre réflexion met en relief l'incertitude inhérente aux traitements dits standards aussi bien qu'aux essais cliniques, pour soutenir que le clinicien-chercheur est, sauf exception, le mieux placé pour procéder au recrutement. Le rôle du CER est alors d'entrer en dialogue avec le chercheur pour cerner les enjeux éthiques spécifiques au protocole et le guider en conséquence dans sa démarche de sollicitation des patients.

Mots-clés : recrutement, consentement, équilibre clinique, méprise thérapeutique, dialogue.

Introduction

Notre présentation situe la problématique du recrutement dans le champ des essais cliniques de pharmacologie. Le recrutement s'y définit comme le premier contact entre un membre de l'équipe de recherche et le patient au cours duquel le patient est informé de l'existence de l'essai thérapeutique et de la possibilité d'y participer. Il s'agit donc de recrutement direct. Nous n'abordons pas ici les enjeux du recrutement indirect par la diffusion d'affiches, d'encarts publicitaires ou, de manière plus personnalisée, par la transmission d'une lettre de sollicitation.

Selon l'Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres *humains* (EPTC 2), qui traite principalement du recrutement à l'article 3.1 A, «le consentement doit être donné volontairement» (EPTC 2, 2014 : 28) et il doit être conçu comme le processus continu d'adhésion à une proposition de recherche qui débute avec le premier contact. Ce dernier peut être l'occasion d'initier involontairement une influence induite réduisant le caractère libre et volontaire du consentement. Cette qualité essentielle du consentement «s'accorde avec le respect de la dignité humaine et signifie que la personne a choisi de participer à la recherche en fonction de ses valeurs, de ses préférences et de ses désirs» (EPTC 2, 2014 : 28).

Notre question de recherche est la suivante : Les motivations et les valeurs du clinicien-chercheur, qui se situent en amont du recrutement, peuvent-elles introduire un biais mettant en cause le caractère libre du consentement, et ce, dès le premier contact? Selon certaines études, en effet, la moitié des oncologues chercheurs auraient pour motivation de donner accès à une molécule prometteuse, par exemple une molécule non homologuée au Canada (Thong et coll., 2016).

Dans ce corridor de pratique précis naissent des questions corollaires de recherche : Comment baliser l'espoir d'un bénéfice thérapeutique qui entre en tension avec l'acceptation du risque expérimental? En vue de bien cerner cet enjeu éthique, le comité d'éthique de la recherche (CER) doit-il chercher à connaître les raisons d'agir, les motivations et les valeurs des cliniciens-chercheurs? Est-il même légitime pour un CER de partager certaines raisons d'agir du clinicien-chercheur? Nous y reviendrons.

Cernons d'abord le cœur du questionnement éthique à l'intersection de deux concepts souvent mobilisés dans la littérature pour examiner la tension entre motivation thérapeutique et risque expérimental, ceux de méprise thérapeutique et d'équilibre clinique (*clinical equipoise*). Le premier contact motivé par l'intention thérapeutique peut-il induire une méprise thérapeutique? Le concept d'équilibre clinique peut-il agir comme régulateur entre les impératifs de la recherche et ceux de la clinique?

Plaçons les définitions des concepts clés :

- Équilibre clinique : incertitude relative entre le traitement standard et le traitement expérimental, pour une condition donnée, qui justifie la tenue d'une étude clinique (Fried, 1974; Friedman, 1987; Webster et coll., 2016).
- Méprise thérapeutique : confusion, chez le participant d'une étude clinique, entre les impératifs de la recherche et ceux de la pratique clinique (Applebaum et coll. 2012).
- Impératifs de la recherche : mise en place des mesures et des méthodes nécessaires à une investigation systématique visant à établir des faits, des principes ou des connaissances généralisables. (EPTC, 1998, 1.1)

- Impératifs de la clinique : prodiguer les soins nécessaires à la guérison ou à l'amélioration de la santé ou de la qualité de vie en fonction des données probantes.¹

Nous avons retenu la définition classique de la méprise thérapeutique proposée par Applebaum et coll. (2012). Elle indique bien la tension conceptuelle en cause, et ce, bien qu'elle soit formulée en des termes abstraits qui rejoignent assez peu le vécu du patient, qui ne pense pas en termes d'impératifs et de pratiques cliniques ou de recherche, mais en termes de bénéfices, d'espoir, de soulagement ou de guérison.

Nous reviendrons plus loin à cette importante dimension motivationnelle, et, en cours d'argumentation, une autre distinction significative sera faite, soit entre les études thérapeutiques et non thérapeutiques. Mais l'analyse qui débute maintenant porte sur les études thérapeutiques.

Nous avançons que les concepts d'équilibre clinique et de méprise thérapeutique peuvent être source de confusion dans l'évaluation éthique des essais cliniques. À propos d'équilibre clinique, on peut en effet soutenir que l'incertitude réelle quant aux thérapies les plus efficaces justifie la tenue d'études. Quant à la thérapie expérimentale, est-elle toujours susceptible d'interférer avec les objectifs de soins?

Clinical equipoise / équilibre clinique

Tel que mentionné précédemment, nous définissons l'équilibre clinique comme l'incertitude relative entre le traitement standard et le traitement expérimental pour une condition donnée. Cette incertitude justifierait la tenue d'études pour établir l'efficacité relative entre un traitement standard et un traitement expérimental. Deux questions se posent au sujet de l'équilibre clinique : Quelle règle d'évaluation ou quelles lignes directrices peut-on dériver du débat autour de ce concept? Quelle serait l'utilité d'une telle règle pour évaluer les enjeux éthiques du premier contact, du recrutement à la recherche?

Nous ne suivrons pas tous les méandres du débat évolutif autour de ce concept. Nous prendrons appui sur l'étude-terrain de Webster et coll. (2016) pour jeter un regard rétrospectif sur quelques difficultés qui sont soulevées par ce concept et débattues dans la littérature en vue d'esquisser quelques pistes d'examen éthique liées à la reconnaissance de l'incertitude.

Webster et coll. montrent que l'évaluation éthique d'une étude clinique est largement déterminée par des jugements de valeur dans l'interprétation des données probantes, notamment par une forte croyance dans les standards de pratique. Il en conclut que l'équipoise est une question de croyances et que ce principe pourrait bien ne pas pouvoir constituer un obstacle solide à la tenue d'études futiles, donc qu'il pourrait bien ne pas être aussi utile qu'espéré.

Notre expérience au CER nous amène à préciser l'analyse de Webster et coll. (2016) : l'expérience avec un traitement — qu'il soit standard ou expérimental — est susceptible de peser sur les préférences cliniques d'une équipe. À ce propos, nous croyons qu'il existe une grande variabilité dans les préférences cliniques des médecins-chercheurs, même dans ce qu'on identifie comme standards de soin, chaque option présentant un équilibre particulier entre bénéfices, coûts et incertitudes; cet équilibre est au moins en partie dépendant du contexte de soins. Qui plus est, des approches cliniques dites standards peuvent être controversées ou faire l'objet de désaccords. On parle même parfois de culture clinique variable d'une institution à l'autre. Par

1. Nous avons formulé cette définition pour cadrer la discussion en rapport à notre connaissance ou perception des pratiques cliniques.

exemple, certaines équipes se sentiront à l'aise avec une molécule expérimentale pour une nouvelle indication parce qu'ils ont une expérience positive de cette molécule : connaissance de ses effets secondaires les plus courants, capacité d'intervention rapide et efficace, etc.

Ce qui nous ramène aux jugements d'expérience et de valeurs en cause dans la façon dont les options thérapeutiques seront présentées aux patients, y compris les options expérimentales. Devons-nous adhérer pour autant à la conclusion de Webster et coll. (2016) sur la faible utilité du critère d'*equipoise*? Le facteur principal que nous retenons pour traiter cette question est la subjectivité inhérente à l'évaluation des options thérapeutiques. Force est de constater que les jugements quant à l'efficacité relative du traitement expérimental en cours peuvent différer selon les cliniciens-chercheurs. De plus, ce jugement peut évoluer au cours de la conduite d'un essai clinique et placer le clinicien-chercheur devant un dilemme éthique, en particulier lorsque son expérience lui suggère qu'une option thérapeutique est plus avantageuse qu'une autre. Cependant, ce jugement individuel n'a de valeur qu'en référence au consensus de la communauté clinique. Un consensus que le chercheur ne peut qu'imaginer, puisque les données probantes sont en voie d'élaboration. Ainsi, la décision de poursuivre, modifier ou interrompre un traitement expérimental peut difficilement reposer sur le jugement du clinicien-chercheur, ni même de sa communauté de référence. Cette décision se prend sur la base de preuves expérimentales les plus objectives possible, même si elles font ultimement l'objet d'une interprétation.

Les facteurs psychologiques et l'expérience qui constituent le fondement d'une culture clinique spécifique sont déterminants dans le choix des études qui seront menées dans un établissement donné. Une grande diversité d'essais cliniques est proposée pour des indications similaires, permettant à chaque clinicien-chercheur ou équipe de cliniciens-chercheurs de choisir les essais qui correspondent à leurs valeurs et à leur culture clinique spécifique et de refuser ceux qu'ils jugent inacceptables de leur point de vue. Autrement dit, la diversité des contextes cliniques permet la conduite d'une diversité d'essais. Dans ce contexte, la notion d'équilibre clinique est peu susceptible d'être un frein à la tenue d'études.

Nous croyons que la capacité financière du promoteur de l'étude de poursuivre malgré l'incertitude constitue une barrière plus significative. En effet, tant que les toxicités sont contrôlées et qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les options thérapeutiques — tant en termes d'efficacité que de sécurité — les autorités réglementaires ne s'opposeront pas à la poursuite des essais ou au passage d'une phase d'essai à une autre, et ce, jusqu'à l'obtention de preuves plus solides qui pourront résoudre objectivement l'authentique incertitude qui peut persister dans le traitement d'une condition donnée.

En accord avec Webster et coll. (2016), nous retenons, en vue de notre réflexion sur le rôle du CER, que l'*equipoise* ne repose pas seulement sur l'information scientifique, mais sur un ensemble de valeurs et de facteurs psychologiques individuels, et qu'elle peut difficilement être un objet de préoccupation éthique au moment du recrutement. Le processus décisionnel objectif par lequel la sécurité des essais est assurée doit faire partie des éléments à partager avec le candidat participant. Quant aux motivations plus contextuelles, nous croyons que ces éléments, bien que potentiellement déterminants dans la gamme d'essais cliniques offerts dans un établissement donné, devraient jouer un rôle secondaire lors du recrutement d'un participant par un clinicien-chercheur ayant une obligation thérapeutique à l'égard d'un patient admissible à une étude.

La méprise thérapeutique

Ce concept est-il vraiment éclairant pour bien cadrer éthiquement le premier contact entre médecin-chercheur et patient?

Plusieurs chercheurs en bioéthique soulignent le flou relatif qui caractérise le concept de méprise thérapeutique. La définition généralement admise désigne la confusion chez le patient participant à une étude thérapeutique, entre la dimension recherche et la dimension clinique. Pour Applebaum et coll. (2012), cette confusion peut prendre trois formes observables chez le patient :

- Il entretient des croyances erronées sur l'individualisation des procédures de recherche pour répondre à ses besoins;
- Il surestime les bénéfices de l'étude et sous-estime les risques;
- Il a une mauvaise compréhension des objectifs de la recherche.

Pareilles confusions peuvent venir de la présentation du projet par une équipe de recherche dont le discours est largement clinique ou d'un formulaire de consentement confondant. Tout cela incite à la prudence. Le concept de méprise thérapeutique a le mérite de mettre en relief un enjeu du consentement éclairé, présent dès le premier contact : le risque de mobiliser les espoirs de guérison du patient pour l'inciter à participer à une étude.

Cela dit, la méprise thérapeutique ne constitue pas un critère d'évaluation aussi solide qu'il n'y paraît à première vue. D'une part, il peut être difficile de ne pas confondre les attitudes normales et légitimes du patient que sont l'espoir ou l'optimisme avec une incompréhension de la recherche : les patients optimistes seraient-ils incapables de consentement éclairé? D'autre part, il deviendrait pratiquement impossible de mener des études s'il fallait en exclure tous les patients qui investissent quelque espoir dans la participation à l'étude (Thong et coll., 2016).

À ce propos, certains auteurs proposent de distinguer l'optimisme irréaliste, lié à une mauvaise compréhension des processus de recherche, de l'optimisme dispositionnel qui s'applique à la vie en général (Jansen et coll., 2016). L'optimisme ne constitue pas en soi un problème éthique — sinon l'avenir appartiendrait aux pessimistes! — tant qu'il ne résulte pas d'une confusion chez le participant à propos des conditions de sa participation à l'étude.

Admettons donc que le concept de méprise thérapeutique constitue une judicieuse incitation à la prudence dans l'exercice du pouvoir d'influence du médecin-chercheur. Le patient qui entretient une relation de confiance avec le médecin et qui s'attend à ce qu'il lui offre les soins les mieux adaptés à ses besoins peut effectivement percevoir l'invitation à participer à une étude comme une recommandation de traitement et perdre de vue la dimension recherche du traitement expérimental et les risques qu'il implique. Pour citer l'EPTC 2 :

Il n'est pas impossible que les cliniciens suscitent ainsi chez les patients-participants une méprise thérapeutique qui est susceptible d'influer sur le recrutement et le processus de consentement [...]. Aussi doivent-ils veiller à ne pas créer, auprès des participants, des attentes irréalistes concernant les bénéfices potentiels du projet de recherche (EPTC 2, 2014 : 172).

On peut adhérer à ce précepte de l'EPTC 2 indiquant que la thérapie expérimentale ne devrait pas «interférer avec [les] objectifs de soins» (EPTC 2, 2014 : 171). Une difficulté se pose pourtant dans cette problématisation de la méprise thérapeutique. On traite la question comme s'il n'y avait pas d'incertitude ou de risque propre à la pratique clinique. Comme si, pour chaque cas, il y avait une option sûre. Or, ce n'est pas le cas.

Compte tenu du manque de données objectives disponibles, la particularité des options thérapeutiques expérimentales proposées dans le cadre d'essais cliniques randomisés ou non est leur plus grande incertitude ou indétermination, en comparaison avec les options thérapeutiques homologuées. Cependant, cette incertitude est parfois préférable à un pronostic faible ou à une faible efficacité d'un traitement connu. Dans ces situations, en l'absence de données probantes avantageant l'une ou l'autre option, la décision repose essentiellement sur un choix de valeur du patient. Le jugement clinique devient pratiquement celui de l'individu en attente de soins, qu'ils soient standards ou expérimentaux.

Selon certaines études menées auprès d'oncologues (dont une citée par Thong et coll., 2016), la moitié d'entre eux disent recruter leurs patients pour qu'ils bénéficient d'avantages thérapeutiques et non pour produire des connaissances, laissant supposer un possible biais éthique pour l'obtention du consentement. Or les études thérapeutiques ont précisément un double rôle clinique et recherche. Bien que la portée thérapeutique de certaines études puisse être limitée, il faut les juger sur la base des bénéfices qu'elles sont susceptibles d'apporter au patient et pour les risques qu'elles posent.

Prenons pour exemple une étude sur le lupus érythémateux où le patient reçoit un traitement standard en plus d'un traitement expérimental ou d'un placebo. Bien sûr, l'avantage immédiat du médicament à l'étude est plus hypothétique. Cependant, plusieurs patients lupiques sont aux prises avec des symptômes qui nuisent significativement à leur qualité de vie quotidienne et ont souvent connu de nombreux régimes thérapeutiques peu ou pas efficaces et une détérioration de leur état; aussi espéreront-ils tirer un bénéfice de leur participation. L'équipe soignante n'aurait-elle pas une approche similaire du consentement aux soins lors de l'essai d'un nouveau traitement homologué après plusieurs échecs thérapeutiques, en exposant les bénéfices escomptés, mais aussi l'incertitude liée au nouveau traitement? Et la motivation du patient pour accepter le nouveau traitement ne serait-elle pas du même ordre, soit l'espoir de réduire le fardeau de la maladie, nonobstant l'incertitude?

Que retenir de cette analyse sinon que le concept de méprise thérapeutique n'est pas aussi déterminant ou généralisable que souhaité dans l'évaluation éthique des études thérapeutiques, et que chaque option devrait être évaluée en fonction des risques qu'elle pose et des incertitudes qu'elle porte?

Avant d'aborder le rôle du CER à la lumière de cette analyse, nous mettons en relief quelques principes qui nous paraissent déterminants. Les premiers concernent les thérapies expérimentales :

- Les thérapies expérimentales peuvent constituer des options thérapeutiques valables;
- Les approches cliniques standards font l'objet de controverses ou de désaccords dans la communauté clinique;
- L'évaluation éthique des thérapies porte sur les risques, les bénéfices et le degré d'incertitude qui sont présents aussi bien dans les options expérimentales que standards.

Les secondes portent sur la distinction entre études thérapeutiques et non thérapeutiques. Nous avons traité jusqu'à maintenant des essais thérapeutiques qui ont le potentiel d'apporter des bénéfices aux patients. En matière d'évaluation du risque, ils doivent être clairement distingués des essais non thérapeutiques qui visent la production de connaissances sans bénéfices directs pour les participants. Dans le premier cas, les risques assumés par les participants devraient être proportionnels aux bénéfices qu'eux-mêmes pourraient potentiellement en retirer. Dans le second cas, les risques devraient être relativement faibles en regard des connaissances potentielles. Cette distinction assez classique est reprise par des auteurs récents, dont Westra et De Beaufort (2011). Notons que, dans le cadre de certaines études thérapeutiques, des interventions sont prévues strictement à des fins de recherche. Le risque de ces interventions est alors évalué comme un objectif à visée non thérapeutique.

Le rôle du CER face aux enjeux éthiques du recrutement

Comment la présente analyse des concepts d'équilibre clinique et de méprise thérapeutique éclaire-t-elle le rôle du CER qui examine les enjeux éthiques du recrutement?

Si l'équilibre clinique justifie la tenue d'une étude thérapeutique, en d'autres mots, s'il existe une réelle incertitude quant aux traitements les plus efficaces pour une condition donnée, la thérapie expérimentale devrait être conçue comme faisant partie des options thérapeutiques légitimes. Par conséquent, il ne devrait pas y avoir d'interférence entre les objectifs de recherche et les objectifs de soins. La prise de risque devant être proportionnelle aux bénéfices attendus.

La notion de méprise thérapeutique met en opposition les impératifs de la recherche et de la pratique clinique, alors que le souci de la clinique et de la recherche devraient être complémentaires en contexte d'incertitude thérapeutique. Dans ce contexte de pratique, nous ne croyons pas que la séparation entre les fonctions de recherche et de traitement améliore le processus de recrutement. La nuance apportée par l'article 11.6 de l'ETPC 2 (2014) devient ainsi fondamentale :

En règle générale, on peut réduire la possibilité que les participants ne se méprennent sur l'aspect thérapeutique d'un essai et éviter ainsi de créer un malentendu ou de fausses attentes, si les cliniciens qui dispensent des soins de santé au patient interviennent aussi peu que possible dans le recrutement et le processus de consentement. Idéalement, les fonctions de traitement et de recherche seront assumées par des personnes différentes, mais dans certains cas, il sera dans l'intérêt des participants d'impliquer leur clinicien traitant au processus de recrutement et de consentement.

Si nous avons parlé tout au long de notre exposé du médecin-chercheur ou du clinicien-chercheur, c'est précisément que nous doutions de la pertinence de lui substituer un intervenant dont la seule fonction serait d'assurer le recrutement et d'accompagner le participant potentiel dans le processus de consentement. D'une part, il y a fort à parier que le patient va de toute façon se tourner vers son médecin traitant pour obtenir son conseil. D'autre part, il faut prendre acte de la diversité d'appréciation des traitements standards par les médecins.

Nous sommes d'avis que la meilleure approche éthique de la méprise thérapeutique consiste à mettre au premier plan cet autre passage de l'article 11.6 de l'EPTC 2 (2014) :

Les CER et les chercheurs qui mènent des essais cliniques seront attentifs au phénomène de méprise thérapeutique lié aux essais cliniques. Aussi veilleront-ils à ce que les démarches de recrutement et de sollicitation du consentement mettent clairement l'accent sur les éléments particuliers de la participation à l'essai clinique qui sont essentiels à la recherche, ainsi que sur les différences entre le projet de recherche dont il s'agit et les soins cliniques habituels que les participants pourraient recevoir dans un autre contexte.

Nous remplacerions toutefois les mots «dans un autre contexte» par «dans le contexte particulier de cette étude et du traitement de ce patient». En ce sens, le travail du CER consiste à entrer en dialogue avec le médecin-chercheur pour connaître son expérience clinique, son appréciation des traitements standards, ses critères de sélection des patients. C'est identifier les paramètres qui vont conditionner son discours auprès du patient, afin de le sensibiliser aux biais possibles.

Bien que l'examen du CER procède selon des lignes directrices éthiques reconnues, que ses analyses soient critériées et ses conclusions rationnellement justifiées, nous devons poser une limite à l'action du CER : il n'a pas à sonder les reins et le cœur du chercheur, à le soumettre au polygraphe pour connaître ses valeurs et ses raisons d'agir. Dans ses échanges avec le CER, le chercheur peut exprimer les valeurs qui l'animent et il ne nous paraît pas scandaleux que les membres du CER les partagent.

Le dialogue entre le CER et le chercheur sera l'occasion d'aborder l'attitude éthique idéale du chercheur clinicien : humilité, scepticisme et rigueur scientifique, mais aussi adhésion au devoir de soigner. Ces valeurs sont identifiées notamment par Shamy et coll. (2014). Nous ajoutons : écoute, ouverture et transparence, sans oublier le tact nécessaire à bien faire comprendre et sentir au patient le risque inhérent à la recherche, sans annihiler sa confiance dans une possible issue thérapeutique positive. Bref, travailler à réduire les faux espoirs sans tuer l'espoir.

Bibliographie

- Allmark, P. et Mason, S. (2006). Should desperate volunteers be included in randomised controlled trials? *Journal of Medical Ethics*, 32 (9), 546–553.
- Appelbaum, P. S., Anatchkova, M., Albert, K., Dunn, L.B. et Lidz, C. W. (2012). Therapeutic misconception in research subjects: Development and validation of a measure. *Clinical Trials*, 9, 748–761.
- Blumenthal-Barby, J. S. S. (2011). On the utility and distinctness of the concept of behavioral equipoise. *The American Journal of Bioethics*, 11 (2), 9–19.
- Burke, N. J. (2014). Rethinking therapeutic misconception: social justice, patient advocacy, and cancer clinical trial recruitment in the US safety net. *BMC Medical Ethics*, 15, 68–74.
- Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada (décembre 2014). *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*. (cité dans le texte comme EPTC2) http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2-2014/EPTC_2_FINAL_Web.pdf.
- Freedman B. (1987). Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med.*, 317, 141–145. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198707163170304>
- Fried C. (1974). *Medical Experimentation: Personal Integrity and Social Policy*. New York: American Elsevier.
- Gelfand, S., (2013). Clinical equipoise: actual or hypothetical disagreement? *Journal of Medicine and Philosophy*, 38, 590–604.
- Jansen, L. A., Mahadevan, D., Appelbaum, P. S., Klein, W. M. P., Weinstein, N. D., Mori, M., Daffé, R. et Sulmasy, D. (2016). Dispositional optimism and therapeutic expectations in early-phase oncology trials. *Cancer*, 122 (8), 1238–1246.
- Instituts de recherche en santé du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. (1998, avec les modifications de 2000, 2002 et 2005). *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*. (cité dans le texte comme EPTC). http://www.ger.ethique.gc.ca/archives/tcps-eptc/docs/TCPS%20octobre%202005_F.pdf
- Lidz, C. W., Albert, K., Appelbaum, P., Dunn, L. B., Overton E. et Pivovarova, E. (2015). Why is therapeutic misconception so prevalent? *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 24, 231–241.
- Malmqvist, E. (2011). (Mis)understanding exploitation. *IRB: Ethics & Human Research*, 33 (2), 1–5.
- McCormack, P. et Woods, S. (2012). The therapeutic misconception, decision-making and informed consent: the ethics of trial participation for neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*, 22, 191–192.
- Schlichting, D. E. (2010). Destabilizing the “equipoise” framework in clinical trials: prioritizing non-exploitation as an ethical framework in clinical research. *Nursing Philosophy*, 11, 271–279.
- Scott, J. (2013). Therapeutic misconceptions and misestimations in oncology: a clinical trial nurse’s guide. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 17 (5), 486–489.
- Shamy, M. C. F., Stahnisch, F. W. et Hill, M. D. (2014). Fallibility: a new perspective on the ethics of clinical trial enrollment. *International Journal of Stroke*, 10, 2–6.
- Thong, I. S. K., Foo, M. Y., Sum, M. Y., Capps, B., Lee, T.-S., Ho, C. et Sim, K. (2016). Therapeutic misconception in psychiatric research: a systematic review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14 (1), 17–25.

- Webster, F., Weijer, C., Todd, L., Grimshaw, J. M., Marshall, A. P., Cook, D., MacLennan, G., Cuthbertson, B. H. et Francis, J. J., (2016). The ethics of future trials: qualitative analysis of physicians' decision making. *Trials*, 17, 12–20.
- Weijer, C. et Miller, P. B., (2003). Therapeutic obligation in clinical research. *Hasting Center Report*, Mai-Juin, 3.
- Westra, A. E. et De Beaufort, I. (2011). The merits of procedure-level risk-benefit assessment. *IRB: Ethics & Human Research*, 33 (5), 7–13.
- Woods, S., Hagger, L. E. et McCormack, P. (2014). Therapeutic misconception: hope, trust and misconception in paediatric research. *Health Care Annals*, 22, 3–21.