

Soirée du 13 mars 2007

## Les essais cliniques

### Synthèse des débats <sup>1</sup>

*S'assurer de l'efficacité d'un médicament ou d'un traitement et en prévoir ses éventuels effets secondaires ne peut se faire que statistiquement. On commence par tester le produit sur des animaux : peut-on extrapoler à l'homme et, sinon, comment recrute-t-on des sujets d'expérience ? Comment avoir un échantillon suffisant et couvrant les divers cas possibles ? Quels risques accepte-t-on de faire courir aux sujets et, que leur dit-on ? Jusqu'où ces essais garantissent-ils l'efficacité et l'innocuité du produit ? Comment la déontologie de l'expérimentateur rencontre-t-elle l'intérêt commercial des laboratoires ? Comment le public est-il informé de tout cela ?*

#### Invités :

Pr Philippe Ravaud, département d'épidémiologie, de biostatistique et de recherche clinique - Hôpital Bichat-Claude Bernard / INSERM,

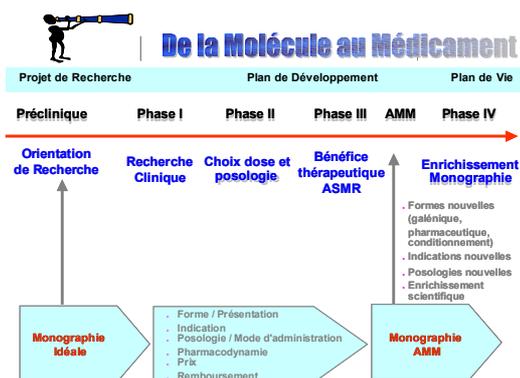
Dominique Moccatti, Directeur de la méthodologie en recherche & développement thérapeutique – Servier

#### Exposés introductifs :

##### Dominique Moccatti.

Il y a lieu de distinguer les essais cliniques des industries de santé, pour la mise au point d'un médicament, des essais cliniques académiques, qui couvrent un champ plus large. Mais les deux marchent ensemble et permettent de faire avancer la recherche.

Les essais cliniques ne se font pas n'importe comment, mais supposent des objectifs et une méthodologie rigoureuse. Développer un médi-



<sup>1</sup> Pour l'exposé liminaire, le présent texte est formulé à partir des notes du secrétariat suivant le plan de l'orateur. En revanche, le contenu des échanges est structuré en quelques thèmes, sans suivre l'ordre chronologique. Par ailleurs, on a choisi de ne pas attribuer nominativement les propos échangés. Ceux-ci ont été reconstitués à partir des notes du secrétariat sans reprendre leur formulation détaillée. Lorsqu'un point est évoqué sous forme d'une question, ce qui vient ensuite n'est pas la seule réponse de l'invité, mais l'ensemble des contributions des participants.

cement est une longue histoire, qui peut durer dix à douze ans, comportant diverses étapes dont la chronologie est importante. Ceci, pour voir si quelques milligrammes d'une molécule trouvée par un couple pharmacologue-chimiste et qui serait un médicament potentiel en constituent effectivement un, accessible pour les patients, avec une autorisation de mise sur le marché (AMM).

### Phase préclinique.

C'est un ensemble d'étapes de chimie, de toxicologie, de pharmacologie, qui paraît un peu complexe, mais qui donne bien l'idée de tout ce qui sur le plan technique doit se faire avant de pouvoir passer à la première administration chez l'homme avec un maximum de sécurité. C'est en particulier là que se situe l'expérimentation animale.

Ensuite, lorsque la molécule, le médicament potentiel, a satisfait à tout cela, on va avoir trois phases d'essais cliniques chez l'homme :

➤ **Phase 1.** C'est la plus courte et qui comporte le moins de sujets. On parle de "sujets" et non de "patients" ou de "malades", car elle porte sur des personnes saines et volontaires. Si on faisait cette première administration humaine à des malades, on ajouterait à leurs difficultés : on veut au contraire qu'en cas de problèmes, on puisse réagir très vite et avec des organismes qui supportent mieux. Cette administration se fait dans des centres spécialisés, avec surveillance 24 heures sur 24.

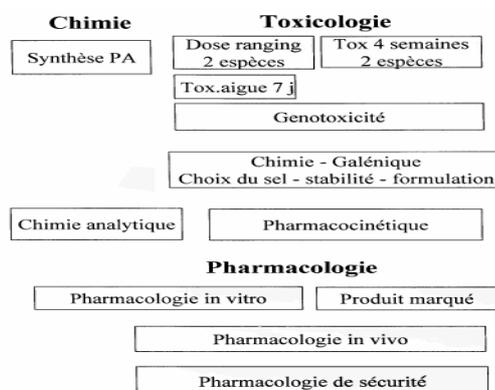
Pour certaines pathologies graves (cancer, sida, schizophrénie), pour lesquelles les médicaments sont souvent très toxiques, on ne fait pas d'essais de phase 1 sur des sujets sains. On expérimente directement sur des malades.

Au cours d'une Phase 1, on augmente les doses très progressivement, pour trouver la dose maximale tolérée. On envisage ensuite éventuellement la Phase 2.

➤ **Phase 2.** Elle se fait sur des patients (des malades), déjà plus nombreux et volontaires, suivis en milieu hospitalier (parfois, selon la pathologie en cause, chez des généralistes de ville ou des spécialistes). Elle permet de calibrer la posologie, c'est-à-dire la dose et le rythme d'administration et de juger de la galénique, c'est à dire la forme d'administration (poudre, comprimé, piqûre, etc.).

➤ **Phase 3.** Elle peut englober plusieurs milliers de patients et vise à se rapprocher des conditions futures de prescription. Outre de confirmer l'efficacité, on analyse la tolérance. Cette phase peut durer assez longtemps. Le but est de comparer le futur médicament soit à un placebo (même présentation, même forme d'administration, etc. mais sans le principe actif), s'il n'y a pas déjà de référence sur le marché, soit à un traitement existant pour montrer s'il a une meilleure efficacité, pour une même pathologie et pour un type de patients donné.

Cette longue histoire est jalonnée de difficultés. Sur cent substances acceptées en préclinique, il y en aura de une à trois qui deviendront effectivement un médicament : mauvaise tolérance, activité chez l'homme non-compatible avec l'objectif, mauvaise cinétique (c'est à dire, mauvaise élimination : car un médicament doit être éliminé afin d'éviter l'accumulation dans l'organisme et entraîner un surdosage). Parfois aussi, le produit n'est pas industrialisable : on ne produit pas des quantités de l'ordre de la tonne comme on a produit quelques milligrammes en laboratoire. Le chimiste industriel doit reprendre entièrement le schéma de synthèse du chercheur, car celui-ci est parfois compliqué : il faut le rationaliser, prendre en compte les coûts de production. Enfin, il y a les recommandations des autorités de santé ; ou encore, un produit concurrent peut arriver entre temps sur le marché car en dix ou douze ans, il peut se passer bien des choses.



Développer un médicament mobilise de nombreux acteurs très qualifiés. C'est très pluridisciplinaire. Biochimistes, physicochimistes, pharmaciens, toxicologues, biomathématiciens, cinéticiens, galénistes, etc. doivent travailler en connexion ; et, ensuite d'autres métiers encore pour le développement clinique : médecins, moniteurs d'essais cliniques, datamanagers, biostatisticiens, rédacteurs de rapports (car, ceci aussi est un métier). Au total, on estime que, de la recherche à la mise sur le marché, le processus de développement d'un médicament représente un coût d'un milliard d'euros. Ceci englobe le dépôt de brevets, dès qu'on a trouvé quelque chose d'intéressant : une protection mondiale qui coûte assez cher et ceci dès le début du développement. Or, un brevet a une durée de validité de vingt ans (moins qu'en matière artistique) : si l'on en déduit la durée de développement, il reste huit à dix ans pour récupérer l'investissement et pouvoir poursuivre d'autres recherches.

Au cours de cette histoire, se placent les essais cliniques. Ils visent à démontrer scientifiquement l'efficacité du produit. Car il faut que, sur le terrain, les médecins considèrent qu'il a une efficacité thérapeutique.

Au long de l'essai, le patient sur qui le produit est expérimenté est suivi par un médecin, dit "médecin investigateur". Tout au long de l'essai, celui-ci remplit un "cahier d'observation" (encore souvent sur papier, mais de plus en plus sous forme électronique) où il enregistre les réactions du patient. Les moniteurs d'étude sont sur place. Ils font le lien entre l'investigateur et le datamanager. Celui-ci constitue une base de données, qui regroupe progressivement au cours de l'essai les informations en provenance des différents patients. Il en vérifie la qualité : complétude, cohérence. Ensuite, celle-ci est accessible à divers autres acteurs : pharmacovigilance, médecin développeur, biostatisticien. Ce dernier a pour rôle d'apporter le fondement statistique de l'efficacité, comparativement à un autre médicament ou à un placebo, ou encore d'établir une relation effet-dose. Enfin, le rédacteur établit un rapport d'étude, avec "l'histoire" de l'essai clinique, la synthèse des réponses sur l'efficacité et la tolérance. Ce rapport, qui est un des éléments du dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché) est signé du médecin investigateur lorsqu'il n'y en a qu'un (essai clinique en milieu hospitalier avec peu de patients) ou par le coordinateur de l'étude clinique ou par les coordinateurs régionaux ou locaux lorsqu'il s'agit d'un grand essai clinique multicentrique et international : ainsi, parti de la clinique avec les données "brutes", on y revient par un document qui synthétise les informations contenues dans ces données brutes. Ce rapport d'étude clinique termine le cycle d'un essai clinique .

Un protocole d'essai clinique est quelque chose de très sérieux. On discute méthodiquement du nombre de patients, des types de variables, du plan expérimental : le patient sera-t-il son propre témoin ? recevra-t-il les deux traitements ? tirage au sort des traitements ? double aveugle ? etc. Toute cette méthodologie vise à objectiver les conclusions, à éviter les biais, ce qui est essentiel. La stratégie d'analyse des données en découle. L'apport du statisticien est de décider de la réalité d'un effet et de le quantifier. Ceci se fait à un risque d'erreur près : généralement de 5 % (c'est-à-dire, avec moins d'une chance sur 20 d'accepter comme efficace un produit qui ne le serait pas).

### **P<sup>r</sup> Philippe Ravaud**

Beaucoup des essais cliniques sont "randomisés" : c'est-à-dire que les sujets sont répartis au hasard entre ceux soumis au traitement en cause et ceux de l'échantillon témoin. L'essai randomisé concerne bien sûr le médicament, mais pas seulement : on en fait pour la chirurgie, pour l'éducation des patients, etc., ce qui est parfois plus difficile, pour diverses raisons, notamment de complexité et aussi parce qu'on en a moins l'expérience. Les essais cliniques, pour les médicaments, cela fait cinquante ans qu'on en fait et il y a eu des obligations qui ont entraîné un investissement important. Pour d'autres traitements, les techniques d'essai de médicament s'appliquent pareillement ; mais pour d'autres encore, ce n'est pas possible. Par exemple, pour la chirurgie, il y a une plus grande personnalisation de l'acte chirurgical. Problème aussi pour le double aveugle, c'est-à-dire pour que le traitement choisi soit appliqué à l'insu du médecin : on ne peut pas demander qu'un chirurgien opère sans savoir ce qu'il est en train de faire !

On considère aujourd'hui que l'essai randomisé est le meilleur niveau de preuve pour évaluer l'efficacité d'un traitement. C'est le seul plan expérimental qui permette d'avoir des groupes comparables pour tous les facteurs de risque connus mais aussi inconnus. On pourrait, par des méthodes statistiques, prendre en compte les facteurs connus ; par contre, pour les facteurs inconnus, le seul moyen est de répartir au hasard. Cela étant, il est des cas où l'essai randomisé est tout à fait inutile : par exemple, pour la fracture du col du fémur, on sait que, sans traitement, 100 % des patients ne remarqueront pas. Tandis qu'en opérant, une proportion notable remarqueront. Dans ce cas, il n'est pas besoin d'essai thérapeutique pour démontrer l'efficacité de la chirurgie. En revanche, on peut imaginer des essais comparatifs pour confronter diverses solutions chirurgicales.

Il est des cas aussi où l'essai randomisé est tout à fait inadéquat pour démontrer ce qu'on cherche. Par exemple, pour évaluer les effets secondaires d'un médicament lorsque ceux-ci surviennent à long terme ou sont très rares. Il faudrait un nombre considérable de malades pour mettre en évidence ces effets. Aussi, sans qu'il y ait eu aucune faute dans le développement d'un médicament, on peut très bien n'observer des effets secondaires rares qu'après la mise sur le marché de ces médicaments. Ce n'est pas la même chose d'avoir 5 000 personnes exposées à un médicament dans le cadre d'essais contrôlés ou bien d'avoir 100 millions de prescriptions comme cela a été le cas avec le Vioxx. De même, si l'effet secondaire est à long terme : s'il se produit trois ou cinq ans après l'administration, on ne peut attendre ce délai pour décider de mettre le médicament sur le marché.

En troisième lieu, l'essai thérapeutique est parfois impossible à faire. La raison la plus fréquente est tout simplement logistique : c'est trop compliqué à monter ; ou bien il n'y a pas de financement disponible. Pour l'évaluation des médicaments, la source principale de financement est l'industrie pharmaceutique. Je m'occupe de la plus grosse source de financement de Recherche Clinique Hospitalière, qui représente environ 20 millions d'euros par an, c'est-à-dire le prix d'une trentaine d'essais thérapeutiques institutionnels. Avec cela, il faut couvrir tous les champs de la médecine et on ne peut pas répondre à toutes les questions !

Une autre raison est qu'il y a des gens qui pensent qu'il n'est plus éthique de faire un essai randomisé : surtout si l'on a attendu et qu'on a déjà des idées sur l'efficacité. C'est pourquoi il faut faire les essais le plus tôt possible, tant qu'on ignore encore tout et avant que ne se constituent des opinions ou des pratiques. Lorsqu'on est encore dans ce qu'on nomme "l'équipoise", que l'on n'a aucun argument pour conseiller un traitement plutôt qu'un autre. A ce stade où l'on ne sait pas si le nouveau médicament est meilleur que l'ancien, il est éthique de randomiser ; après, les gens auront des croyances et ça deviendra très difficile. Cela n'est toutefois pas toujours le cas : il y a vingt ans, on considérait non-éthique de faire des essais thérapeutiques pour tester l'efficacité et les effets à long terme des œstrogènes pour la ménopause : on estimait que le problème était réglé, cela marchait bien. Aujourd'hui, la question est revisitée et considérée de manière différente : on se dit qu'il était non-éthique de prescrire ces médicaments pendant vingt ans sans avoir fait d'essais randomisés ...

---

### **Débat :**

**1. Sur les aspects techniques.** Comment fixe-t-on le nombre de sujets à inclure dans un essai ? Le but est de vérifier l'efficacité du produit. A la question "combien de sujets ?" le biostatisticien répond d'abord par une autre question : "quel est le bénéfice thérapeutique minimal que l'on souhaite ? quelle est la différence intéressante avec le produit de référence ou le placebo ? » Ceci, pour une variable d'intérêt : HB1C, pression artérielle, ... A partir de là, la question pour le statisticien devient : quel est le nombre de patients minimum pour – compte tenu du plan

expérimental choisi – mettre en évidence de façon significative une différence au moins égale à celle jugée “intéressante cliniquement” sur la variable d’intérêt choisie ? On applique la méthode statistique connue sous le nom de Neyman-Pearson : le nombre d’observations étant limité, il est possible que, par malchance, beaucoup de celles-ci montrent une différence particulièrement forte et on court alors le risque de conclure à tort que le produit est efficace. Il est possible de calculer ce risque, qui dépend du nombre d’observations<sup>2</sup>. Réciproquement, si l’on se fixe le risque acceptable, on en déduit le nombre d’observations nécessaires. On prend par exemple un risque égal à 5 % : une chance sur vingt. C’est ce qui est usuel et généralement accepté par les autorités de santé. Mais inversement, on court aussi le risque de rejeter à tort un produit efficace. C’est un autre risque (dont le complément à 1 est appelé “puissance” du test) et l’on souhaite bien sûr qu’il soit le moins élevé possible, mais cela demande un effectif de patients plus important donc plus de temps et un coût supérieur. Le statisticien a là plus de latitude. Les autorités de santé acceptent entre 80 et 95 % de puissance d’un test pour démontrer la différence minimum significative sur le plan clinique. On considère qu’il ne serait pas éthique d’engager des patients dans une expérience si l’on avait une probabilité plus faible de démontrer ce que l’on cherche.

Le nombre de patients ainsi estimé est celui qu’il faut inclure pour chaque groupe de traitement mais il peut arriver que pour des raisons éthiques, on envisage des effectifs différents par groupe notamment pour avoir moins de placebo.

A un participant qui demande si ces deux risques sont identiques à ce qu’on appelle le risque de “faux positifs” ou de “faux négatif” pour des tests (alcoolémie, grossesse, séropositivité, ...) il est répondu que oui.

En ce qui concerne les effets secondaires, on peut avoir des variables (indésirables) sur lesquelles on suspecte a priori un effet. Il est alors possible de concevoir de la même façon un test pour vérifier leur apparition ou non. Mais en général on est à leur égard plutôt seulement en position d’observation : l’essai est calibré en fonction de la démonstration d’efficacité.

Une participante imagine que, si l’on s’attend à beaucoup d’effets secondaires, on sera plus exigeant quant à l’écart d’efficacité exigé. En effet, l’expérience de substances chimiques préexistantes peut faire attendre de tels effets. On met alors en test un mixte efficacité-tolérance. Ou encore, on fait intervenir un critère dit “twist” (time without symptom or toxicity). D’autre part, notamment pour des maladies graves, on procède à des essais séquentiels : de façon à vérifier si des effets secondaires supérieurs à ce qu’on attendait n’apparaissent pas, quitte alors à interrompre l’essai. Par exemple, tous les 10 ou 20 décès, on se repose la question : continuer ou non ? (L’essai séquentiel est cependant parfois difficile, ne serait-ce que pour des raisons logistiques : en cas d’essai multicentrique, le temps de centraliser les données et de les analyser, que fait-on entre temps pour les malades que l’on avait recrutés ?)

Un autre participant soulève la question de la durée des essais : lorsqu’ils sont très longs, les modes de vie évoluent, certaines variables ne peuvent-elles avoir une incidence sur l’efficacité du médicament en cause ? Effectivement, lorsque le suivi des patients est long (par exemple une durée d’inclusion – de traitement – de trois ans avec ensuite un suivi de trois ans), beaucoup de choses peuvent changer ... Aussi essaie-t-on de faire des essais avec des durées d’inclusion aussi courtes que possible et, de contrôler les médicaments pris par ailleurs (les “co-interventions”).

---

<sup>2</sup> les statisticiens appellent ceci “risque de première espèce” et le désignent par la lettre grecque  $\alpha$ , par opposition au “risque de seconde espèce”, dont il est question ensuite, et qui est désigné par  $\beta$ . La “puissance” du test est donc  $1-\beta$  : c’est la probabilité de bien accepter un produit efficace.

D'autres médicaments peuvent apparaître : on est alors conduit à amender le protocole d'essais, pour les accepter ou non.

**2. Les domaines d'application des essais.** La difficulté de faire des essais thérapeutiques n'est-elle pas particulièrement grande pour les *maladies très graves*? Va-t-on tester le nouveau médicament contre placebo? Dans de tels cas, souvent, il existe déjà d'autres médications : on va utiliser le nouveau produit en plus de ceux-ci. Si on a déjà une association de traitements qui marche, on ne va pas les supprimer pour substituer le nouveau. Ou, aussi, on le teste là où s'est développée une résistance à tous les traitements.

*Maladies orphelines*<sup>3</sup>. Il n'y a pas de meilleure formule que l'essai randomisé. On procède aux essais cliniques comme pour les autres pathologies ; mais la difficulté est de trouver un nombre suffisant de patients. Cela implique une mise en réseau de différents centres de soin. Parfois, précise une participante, des réseaux européens, voire mondiaux, pour avoir des échantillons d'au moins 100 ou 200 cas, mais cela pose des problèmes d'organisation considérables. Ou encore, on constitue des cohortes de patients, c'est-à-dire des échantillons qu'on suit sur une longue durée. Enfin, pour des traitements uniquement symptomatiques<sup>4</sup>, on peut aussi faire des "essais de taille n égale à 1" : on donne successivement au même malade – qui va donc être son propre témoin – par exemple le traitement A durant 15 jours, puis le traitement B durant 15 jours, etc. et on lui demande ce qui lui convient le mieux. (On fait ainsi, simultanément, plusieurs essais de taille égale n à 1.

La question sera aussi posée de l'intérêt, pour les laboratoires, de développer des traitements pour des maladies orphelines : l'étroitesse du marché (peut-être quelques milliers de malades seulement) permet-elle encore de rentabiliser le développement? C'est en effet un problème. Certains laboratoires s'y lancent cependant ; et, il peut y avoir des soutiens, publics ou de fondations.

Fait-on des *essais cliniques sur les enfants*? Oui, bien sûr, et heureusement ! Sinon, on ne connaîtrait pas la tolérance et l'efficacité chez l'enfant. Jadis, les pédiatres étaient parfois conduits à scinder empiriquement les pilules ; ou, on retournait quasi aux antiques préparations magistrales. Il existe relativement peu de centres d'investigation clinique dédiés à l'enfant ; mais ils opèrent en réseau. Il y a des essais chez les nourrissons et à tous les stades de la vie. Peut-être un peu plus d'essais académiques, mais les industriels en conduisent ; quelque fois, des obligations légales leurs sont faites, pour les dosages. On a seulement des contraintes réglementaires plus importantes. C'est très encadré. Les interlocuteurs sont différents : les parents, en fonction de l'âge de l'enfant. C'est à eux qu'on demande un consentement.

Que dire des différences d'efficacité *en fonction de la race*? La pharmacogénétique est à la mode. On a des centaines d'études pour essayer de démontrer des différences génétiques ayant une incidence sur l'efficacité ou sur les effets secondaires, mais les cas où l'on a pu montrer quelque chose se comptent sur les doigts d'une main. En dehors de certaines pathologies particulières (tel le cancer du sein) il y a très peu de domaines où l'on prenne cela en compte. Peut-être nous le demandera-t-on un jour? Aux Etats-Unis, les autorités de santé demandent parfois de regarder d'éventuelles différences entre les ethnies présentes sur le territoire. Par exemple, pour les Asiatiques, il peut y avoir des enzymes un peu différentes. Mais c'est très rare.

Est aussi précisé que les essais ne portent pas seulement sur des médicaments, mais sur *toutes sortes de traitements* : alternatives chirurgicales, sondes gastriques, sevrage (ce qui est important en psychiatrie), etc.

---

<sup>3</sup> Par définition, ce sont celles pour lesquelles on compte moins d'un cas pour 2 000 habitants : ce qui fait donc moins de 30 000 pour un pays comme la France, mais quelque fois beaucoup moins.

<sup>4</sup> C'est à dire où l'on se borne à réduire les inconvénients de la maladie sans pouvoir tenter de la guérir.

Enfin, sera mentionné que l'objet des essais peut se déplacer : des traitements ont pu viser d'abord des variables dites *intermédiaires* : diminution de facteurs de risque (hypertension, par exemple, dans le cas des affections cardiovasculaires) ou atténuation de symptômes. Puis, on s'intéresse à *la maladie elle-même* (prévention ou guérison). On peut alors faire des essais cliniques qui regardent l'efficacité d'un produit sur une variable clinique "vraie". Par exemple, au lieu de montrer qu'un médicament fait baisser la tension, on va montrer directement qu'on atteint le critère pertinent : on réduit la fréquence des accidents vasculaires cérébraux. Mais il faut là des essais de phase 3 sur une population plus large : dix ou quinze mille patients avec des durées de trois à quatre ans. De même, pour l'ostéoporose : si plutôt que de mesurer la densité osseuse on attend d'avoir observé les fractures, c'est beaucoup plus long.

**3. L'information et le consentement des sujets.** Pour assurer la parfaite objectivité de l'expérimentation, on tire au sort le traitement que recevra le patient qui, lui, arrive en consultation normalement et qui acceptera ou non de participer à l'essai clinique. On procède le plus possible en "double aveugle" : c'est-à-dire que ni le patient ni l'investigateur ne savent lequel des deux traitements (ou, placebo) est appliqué. Un participant s'inquiète alors que nous puissions ainsi à tout moment être pris à notre insu comme cobayes. Et, un autre demande des éclaircissements sur le concept de "consentement éclairé". Dans un essai en double aveugle, le patient ne sait pas quel traitement il reçoit, mais il sait qu'il est dans un essai thérapeutique ! La loi est telle qu'un essai ne peut être fait sans, premièrement, qu'on recueille l'avis d'un comité d'éthique et, deuxièmement, que le patient signe qu'il a dûment été informé des conditions et risques de l'essai et qu'il y consent. On lui dit : d'abord, vous pouvez participer à un essai clinique, vous recevrez alors soit le traitement A soit le traitement B. Etes-vous d'accord ?

Cela dit, on peut discuter du caractère effectivement éclairé de ce consentement. Parfois, le malade revient vous voir, disant : Docteur, moi, ce que je veux, c'est recevoir le meilleur traitement des deux ! Et vous lui expliquez que, vous non plus ne savez pas ce qu'il reçoit ... Plus la maladie est grave et plus il tend à ne pas entendre l'explication. D'autant que ce qu'il signe prend quelque fois la forme de 5 ou 6 pages serrées ; et ce, avec des patients de niveaux socioculturels très divers. Ou bien, il est prêt à tout et son consentement n'est plus vraiment libre... Il y a eu des discussions (notamment dans des articles anglais) demandant : finalement, est-ce que le consentement éclairé n'est pas plus cruel ? La randomisation, c'est conceptuellement dur à accepter. Vers 1975, le statisticien Zelen a proposé de randomiser d'abord les patients ; puis, cela fait, de demander aux patients attribués au traitement A s'ils étaient d'accord pour le recevoir (et symétriquement aux patients B) en donnant seulement les avantages et inconvénients de ce traitement. On utilise par exemple cette méthode en chirurgie : à quelqu'un qui a eu un accident vasculaire cérébral, l'alternative est soit l'administration d'aspirine à 250 mg/jour soit une opération de la carotide : il est difficile de lui expliquer qu'on va tirer au sort s'il aura de l'aspirine ou sera opéré... Dans cet exemple, on sait maintenant que c'est l'aspirine qui gagne. Mais proposer une telle alternative, c'est assez déstabilisant pour le patient ! On pourrait préférer qu'existent des comités d'éthique très forts, avec beaucoup de représentants de patients, qui disent dans quel cas on peut se passer du consentement éclairé. De grandes avancées thérapeutiques (par exemple pour thrombolyse des coronaires en cas d'infarctus du myocarde) ont été obtenues récemment, en Italie, sans consentement : on avait considéré qu'il n'était pas éthique, quand quelqu'un arrive avec un infarctus, de commencer par lui expliquer durant une demi-heure qu'il y a deux traitements, qui peuvent peut-être l'améliorer ou peut-être ne rien faire...

Mais la loi exige qu'en dehors de circonstances particulières (réanimation) il y ait consentement éclairé. En pratique, il n'est pas toujours très éclairé. La loi, en l'occurrence, semble plus préoccupée de circonscrire les responsabilités.

Un participant observe que, dans les exemples cités, on n'est plus en situation de "double" aveugle. En effet ! Mais il faut bien voir *qui* est aveugle : le malade ? la personne qui administre le

traitement ? le médecin qui en évalue l'effet ? le statisticien ? Le double aveugle est possible pour deux médicaments : même présentation, même administration, etc., au principe actif près. Dans d'autres situations c'est souvent moins envisageable. Et, on ne peut donner au malade toutes les hypothèses de l'essai, les critères de jugement.

Enfin (on a déjà parlé du consentement dans le cas d'essais sur des enfants) qu'en est-il lorsqu'on a affaire à des sujets incapables de comprendre ce qui est en cause ? par exemple pour la maladie d'Alzheimer, qui devrait être une préoccupation croissante. Dans ce cas, c'est à une personne de confiance, à l'entourage familial, que l'on demande le consentement avec les explications appropriées. Lorsque les gens ne peuvent plus signer eux-mêmes, c'est leur représentant légal qui le fait.

**4. Comment a-t-on l'idée d'une nouvelle molécule?** Cela vient parfois de l'imagination d'un chercheur ou d'un couple chimiste-pharmacologue : compte tenu de ce qu'on sait par ailleurs, (il existe beaucoup de modèles biochimiques ou physiologiques qui peuvent guider les chercheurs) ils pensent qu'une structure chimique pourrait avoir des effets intéressants. Ceci, bien entendu, encadré par les axes stratégiques du laboratoire, qui souvent se spécialise sur certaines pathologies. Par exemple, un des invités de cette soirée mentionne que son laboratoire (Servier) est spécialisé dans trois domaines : cardiologie, métabolisme et psychiatrie ; et, plus récemment, l'ostéoporose. En revanche, il ne s'est jamais occupé d'antibiotiques.

Bien sûr, il y a toujours une part d'inattendu. Mais, comme disait Pasteur, "le hasard ne favorise que les esprits préparés". Egalement, beaucoup des médicaments actuels proviennent de plantes. Pas toujours directement : on a l'exemple de l'aspirine, où le produit actif du saule (acide salicylique) est modifié (acétylsalicylique)<sup>5</sup>. Ainsi, les laboratoires sont parfois en liaison suivie avec plusieurs centres de recherche dans le monde, dont beaucoup de chinois. Cela donne des idées à partir desquelles le laboratoire développe quelque chose. C'est l'occasion de contrats mutuellement avantageux.

Ainsi, les laboratoires démultiplient leur recherche. Ils ont des contrats avec des équipes de l'Inserm, des universités, de petites sociétés de biotechnologie, des centres étrangers (voir ci-après). La complémentarité est importante. Un laboratoire a des milliers d'employés : ça ne se pilote pas comme une boîte de biotech ; mais celle-ci n'a pas envie de passer du temps à développer.

#### **5. Aspects économiques et concurrence.**

Précision relative au coût. En cours de débat est apparue une équivoque, aussi a-t-il été précisé que le chiffre de 1 milliard d'euros (ordre de grandeur, bien sûr) correspond à l'ensemble du développement d'un médicament, de la recherche à la mise sur le marché, tandis qu'un essai clinique coûte en général quelques millions d'euros. Et, le développement d'un médicament comporte plusieurs essais cliniques.

On constate une concentration du secteur : il y a de moins en moins de laboratoires. Cela se comprend quand on voit le coût du développement. Il n'y a plus beaucoup de laboratoires qui peuvent aller de bout en bout, de la recherche à la commercialisation. La concurrence pousse alors aux fusions et absorptions. Pourtant, on observe aussi que les traitements innovants sont souvent dus à de petites sociétés, souvent liées aux universités. D'où – retour de balancier ? – un foisonnement de petites unités. L'industrie intervient alors dans un second temps, en rachetant ou

---

<sup>5</sup> L'on note au passage que, compte tenu de divers effets secondaires maintenant connus et conduisant à des précautions d'emploi, il n'est pas évident aujourd'hui que ce médicament miracle et aux multiples applications obtiendrait son AMM !

s'associant à ces petites sociétés qui, pour le développement de médicaments nouveaux, manquent de moyens, n'ont pas la technologie, le savoir-faire, l'infrastructure.

Comme il vient d'être rapporté pour la recherche de nouveaux produits, il se forme un réseau de licences ("licencing in" et "licencing out"). Par exemple, lorsqu'un laboratoire peut développer un médicament dans une zone (en Asie) et estimer ne pas en avoir les moyens dans une autre zone du monde (Europe) : il vend alors ce développement.. Ou encore, on vend des brevets, on se répartit le marketing.

Une part des coûts de développement est la nécessité de protéger le produit à l'échelle mondiale, donc de déposer de multiples brevets dans des espaces juridiques différents. Ainsi a-t-on eu, dans les années 1990, des conférences internationales d'harmonisation (ICH), associant les autorités de santé et les industriels d'Europe, des Etats-Unis et du Japon. Avec les recommandations qui en sont issues, on pouvait déposer le même dossier en Europe, aux E-U et au Japon. Malheureusement, les particularismes renaissent... Avoir une AMM en France, ce n'est pas l'avoir en Europe. En revanche, existe une AMM européenne, qui vaut alors pour les 27 pays-membres ; mais elle ne vaut pas pour les Etats-Unis. Il y a cependant quelques pays en développement qui disent : si vous avez l'AMM américaine, c'est bon pour nous.

Une participante se demande comment dans ce contexte se font les essais pour des maladies rares ou graves : dans ce cas, plus on a de sujets, mieux c'est. Se peut-il alors qu'un même centre travaille simultanément pour plusieurs laboratoires concurrents et alors, comment l'information circule-t-elle ? En principe non. Bien sûr, une fois la collaboration achevée avec un laboratoire pour tester un traitement, le même centre pourra participer à des essais avec un autre laboratoire. Mais il ne paraît guère possible de travailler à la fois sur deux projets. Chaque laboratoire fait confiance à la déontologie des équipes pour ne pas divulguer des éléments essentiels aux concurrents.

Ce même contexte de coût et de concurrence conduit un autre participant à soulever deux questions :

- d'une part, les essais animaux étant sans doute moins coûteux (outre de poser moins de problèmes éthiques et juridiques), n'est-il pas tentant de les privilégier : quand passe-t-on à l'homme ?

- d'autre part, il est très tentant de faire reconnaître un produit comme efficace ou d'en masquer certains effets secondaires : les laboratoires ne vont-ils pas "tordre le poignet" à leur statisticien pour qu'il tire les résultats dans le bon sens ?

Sur les essais animaux, c'est très encadré. Le document fourni montre des exigences minimales pour les essais précliniques : "dose ranging, 2 espèces", "toxicologie 4 semaines, 2 espèces", etc. Ces études sont obligatoires avant d'avoir le droit de passer à l'homme avec un minimum de risque. Mais à l'inverse, il n'est pas possible de développer un médicament uniquement chez l'animal (sauf bien sûr pour les médicaments vétérinaires<sup>6</sup>). Ce, même avec des espèces très proches : par exemple, le porc pour le cœur et le foie<sup>7</sup>. La demande d'AMM comporte obligatoirement les essais (phases 1, 2 et 3) chez l'homme.

Quant à contraindre le statisticien pour obtenir des résultats favorables, cela rejoint la question des fraudes : ci-après.

---

<sup>6</sup> A ce moment, dans la salle, une boutade : dans ce cas, on commence par des essais sur l'homme ?

<sup>7</sup> Signalons à cet égard, mais on n'est plus ici exactement dans les essais cliniques, que pour certaines interventions chirurgicales, notamment sur le cœur, les chirurgiens s'entraînent sur des "mini-porcs" (d'un poids n'excédant pas une centaine de kilos).

**6. La fraude.** Au total, la fraude est assez rare, mais cela arrive.

Le cas exemplaire est sans doute celui du Vioxx : un anti-inflammatoire mis sur le marché en 2002 et retiré en 2004 après cent millions de prescriptions. Cela ne s'était jamais vu : on a eu des retraits du marché, mais jamais après un tel nombre de prescriptions. On a effectivement des doutes sur la manière dont a été géré le développement de ce produit. Diverses informations n'ont pas été rendues publiques ; et, ce qui a été publié donnait une vision parcellaire, peut-être pas tout à fait honnête. Eh bien, la sanction a été immédiate : d'abord la capitalisation boursière du laboratoire a baissé de moitié et, deuxièmement, il y a maintenant 30 000 procès aux Etats-Unis : ceci va leur coûter excessivement cher. C'est un exemple de sanction par le marché ! Mais en fait, c'est une responsabilité de tous (laboratoires, scientifiques, autorités de régulation,...)

Parfois, une fraude est le fait d'un chercheur académique : l'enjeu est alors moins économique que de notoriété. Un Indien faisait des recherches, seul dans son coin, avec trois ou quatre mille malades, sur l'intérêt de manger des fruits et légumes pour les pathologies coronariennes. De très beaux essais publiés dans les meilleures revues. Au bout de dix ans, on s'est aperçu que tout était inventé : il a alors expliqué que les données d'origine avaient été mangées par les termites et qu'il ne pouvait donc les communiquer... Plus récemment, pour l'effet du manitol dans l'hypertension, on s'est aperçu que le premier auteur de ces études s'était suicidé et que les autres n'avaient jamais inclus un malade dans les essais. Il est toujours difficile et long de prouver qu'il y a eu une fraude.

**7. Les études post-AMM.** Il y a assez systématiquement des études post-AMM, dites aussi " de phase 4". Elles relèvent plus de l'épidémiologie ou de la pharmaco-épidémiologie. Elles visent à surveiller la tolérance de façon à éviter qu'un accident grave ne survienne : un accident si rare que les essais en vue de l'AMM pouvaient ne pas le détecter vu le nombre forcément restreint de patients. Bien sûr, on n'est jamais à l'abri d'un accident extrêmement rare. Une participante observe que l'optique épidémiologique permet éventuellement ici de voir apparaître des facteurs que les essais n'avaient pu prendre en compte.

Hormis cette surveillance de la tolérance, les études post-AMM permettent de vérifier le maintien de l'efficacité dans le temps. Et, parfois, de découvrir une autre indication thérapeutique pour le médicament en cause. Les laboratoires peuvent alors désirer compléter l'indication du produit en démontrant une efficacité dans une nouvelle indication et obtenir ainsi un complément d'AMM.

L'épidémiologie est sans doute aussi une discipline statistique, mais pas exactement celle que pratiquent les biostatisticiens lors des essais thérapeutiques. Et puis, l'objectif des laboratoires est de démontrer vite l'efficacité. La surveillance, l'observation sont plus du ressort du secteur public, sans le même impératif de rentabilité. On voit là aussi la complémentarité.

**8. Incertitudes et controverses ?** Au début de ce débat, un participant avait demandé : un accident comme celui de la thalidomide peut-il encore arriver aujourd'hui ? Sans doute ! est-il répondu : tout médicament efficace a des effets secondaires et on n'est jamais totalement à l'abri d'effets inattendus et tardifs. D'un autre côté, si un médicament s'avère vraiment efficace, on ne peut pas attendre trop longtemps pour vérifier l'improbable et se priver de l'utiliser. Il faut reconnaître aussi que de tels accidents font progresser. Les autorités de santé comme les industriels en tirent les leçons.

Cela dit, si les méthodes semblent maintenant bien au point, comment se fait-il qu'il y ait encore des controverses récurrentes ? En fait, même si tout cela remonte à quelques dizaines d'années, ces méthodes sont encore relativement récentes. La méthodologie a commencé à se développer, notamment en France, vers 1960 ; et n'est apparue dans les industries pharmaceutiques qu'à partir de 1980. On essaie d'opérer avec rigueur, mais les controverses sont encore présentes.

Il y a aussi le risque inhérent au test statistique : ce fameux 5 %. On peut avoir très correctement conclu à une efficacité, et être tombé par malchance dans le 5 % en question. D'où retrait du médicament : c'est rare, mais cela arrive.

D'autre part, la statistique est un argument pour démontrer aux cliniciens que le traitement est efficace. Mais l'essentiel se joue dans la clinique. Et, les cliniciens ont leur propre expérience et leur conviction. Il peut y avoir des querelles d'écoles. Notamment pour des traitements préventifs tels que ceux de l'ostéoporose ou de la ménopause.

Mais, dans la grande majorité des cas, c'est quand il n'y a pas eu d'essais thérapeutiques qu'il y a controverse : des essais bien faits, avec un nombre de patients suffisant et des critères de jugement adéquats. Alors, c'est l'avis de l'un ou de l'autre qui prévaut. On a ainsi quelques "horror stories" : par exemple, pour l'anastomose de la carotide, on a cru pendant des dizaines d'années avec la plus parfaite bonne foi, pour des raisons physiopathologiques, qu'on pouvait faire comme pour les coronaires. C'était brillant, les gens étaient contents. Et puis, le jour où on a fait un essai contrôlé, on s'est aperçu que ça tendait plutôt à tuer les malades... De même pour le traitement de l'hépatite virale par corticoïdes.

Donc, on a besoin de ces essais. Il est très rare que beaucoup d'essais aillent dans des sens différents.

