

des souris Doogie sur leur apprentissage.

Les animaux préalablement conditionnés dans la chambre à sol électrique étaient ensuite replacés à plusieurs reprises dans le même espace sans choc électrique : cinq transferts successifs, en moyenne, permettent à la plupart des animaux d'oublier l'association entre la chambre et la décharge électrique. Les souris Doogie apprennent à ne plus avoir peur en deux répétitions seulement. Elles ont également appris à ne plus avoir peur du son plus vite que les souris normales.

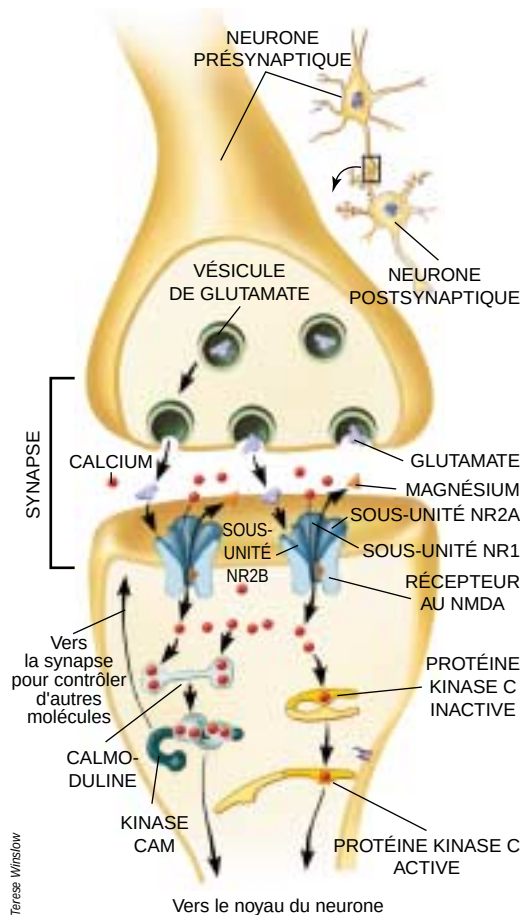
Enfin, dans le labyrinthe aquatique de Morris, les souris utilisent des indices visuels situés sur le mur du laboratoire pour localiser une plate-forme immergée dans une piscine d'eau trouble. Cette tâche, plus complexe, sollicite de nombreuses aptitudes cognitives tels l'analyse, l'élaboration d'une stratégie, l'apprentissage et la mémoire. Les souris modifiées génétiquement ont, à nouveau, battu les animaux normaux.

Nos résultats confirment la théorie de Hebb et montrent également que les récepteurs au NMDA sont des interrupteurs moléculaires de nombreuses formes d'apprentissage et de mémoire ; ce ne sont probablement pas les seuls.

De l'intelligence en sachet ?

Depuis la publication de nos résultats, le public s'interroge : pourra-t-on former des enfants plus intelligents ou des pilules qui amélioreront le fonctionnement du cerveau ?

Sans doute pas. Selon de nombreux biologistes, l'intelligence est une capacité à résoudre des problèmes qui, outre l'apprentissage et la mémoire, requiert des facultés telles que le raisonnement, l'analyse et la généralisation des informations acquises. La plupart des animaux apprennent, se souviennent, généralisent et résolvent différents types de problèmes, tels se repérer, anticiper les relations entre une cause et son effet, échapper aux dangers. Les humains ont également plusieurs formes d'intelligence, par exemple celles d'un bon mathématicien, d'un chef d'entreprise efficace ou d'un footballeur exceptionnel (voir *Les formes*



4. LES SYNAPSES sont les zones par lesquelles les neurones communiquent. Selon l'hypothèse la plus répandue, la mémoire dépend des récepteurs au NMDA, qui laissent passer les ions calcium vers l'intérieur du neurone postsynaptique. Ces récepteurs ne fonctionnent que lorsqu'ils détectent deux signaux simultanés : la libération de glutamate par le neurone présynaptique et un signal électrique qui entraîne la sortie d'ions magnésium par le canal du récepteur. L'entrée des ions calcium active une cascade de réactions enzymatiques qui renforcent la synapse.

d'intelligence, par Howard Gardner, *Pour la Science*, décembre 1998).

Comme l'apprentissage et la mémoire interviennent dans la résolution de problèmes, leur augmentation accroît probablement l'intelligence, mais dans des proportions qui dépendent des tâches à accomplir. Par exemple, des animaux qui reconnaissent mieux les objets et s'orientent mieux dans des labyrinthes trouveront sans doute plus facilement de la nourriture dans un

environnement naturel ou échapperont plus aisément à un prédateur, mais le génie génétique n'en fera pas des pianistes virtuoses.

L'observation d'une différence d'apprentissage et de mémorisation après une manipulation génétique mineure indique que la sous-unité NR2B est une piste possible pour de nouveaux médicaments contre des troubles de la mémoire. Par exemple, des composés augmentant l'activité ou la quantité des sous-unités NR2B amélioreraient la mémoire des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'autres troubles cérébraux.

Bien que l'augmentation de l'activité des sous-unités NR2B chez les souris Doogie n'ait entraîné ni toxicité, ni épilepsie, ni accident vasculaire cérébral, les pharmacologues devront évaluer les effets secondaires de ces drogues chez les êtres humains.

D'autre part, la découverte du rôle des récepteurs au NMDA pose des questions biologiques fondamentales : pourquoi la quantité de sous-unités NR2B diminue-t-elle avec l'âge ? Selon certains biologistes, le remplacement de la sous-unité NR2B par la sous-unité NR2A empêche la surcharge mnésique. Pour d'autres, la diminution des capacités mnésiques résulte d'une évolution adaptative : elle réduirait la probabilité que les individus âgés – qui, probablement, se sont déjà reproduits – rivalisent avec les jeunes dans la compétition pour des ressources telles que la nourriture ou pour des partenaires sexuels.

Ceux dont un proche souffre de la maladie d'Alzheimer peuvent en témoigner, la mémoire définit un individu bien plus que les caractéristiques faciales ou physiques. Ainsi, comprendre les mécanismes moléculaires de l'apprentissage et de la mémoire, c'est approcher notre identité et, au-delà, notre culture et notre civilisation.

Joe TSIEH est neurobiologiste à l'Université Princeton.

Donald O. HEBB, *The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory*, John Wiley, 1949.

Larry R. SQUIRE, *Memory and Brain*, Oxford University Press, 1987.

Robert C. MALENKA et Roger A. NICOLL, *Long-Term Potentiation – A Decade of Progress ?*, in *Science*, vol. 285, n° 5435, pp. 1870-1874, 17 septembre 1999.

Joe Z. TSIEH, *Enhancing the Link between Hebb's Coincidence Detection and Memory Formation*, in *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 10, n° 2, avril 2000.

Les essais cliniques

JUSTIN ZIVIN

Peu de principes actifs franchissent toutes les étapes qui séparent le laboratoire, où ils sont synthétisés, de la pharmacie, où ils figurent dans des médicaments commercialisés. On cherche à réduire la durée et le coût des essais cliniques, sans réduire la rigueur de l'évaluation des nouveaux produits.

L'angiostatine et l'endostatine ont été récemment qualifiées – de façon très prématurée – de remèdes miracles du cancer. Administrées à des souris, ces substances ont fait considérablement régresser la taille des tumeurs qui avaient été initialement provoquées, de sorte que toutes la presse en a parlé au printemps 1998, puis elles ont été «oubliées».

Pourtant les biologistes ont poursuivi leur étude lente et méthodique de ces substances. En septembre 1999, des médecins étaient enfin prêts à tester l'endostatine sur l'homme. La phase I des essais cliniques est en cours dans plusieurs hôpitaux ; sauf imprévu, ces essais devraient se poursuivre pendant toute l'année 2000. Toutefois, même si tout se passe bien et si l'endostatine se révèle être une molécule sûre et efficace, elle ne sera pas administrée aux malades avant plusieurs années.

Souvent, la thérapie génique fait également les grands titres des journaux. Pourtant, après 50 ans de biologie moléculaire, un seul traitement efficace de ce type contre une maladie immunitaire rare semble disponible (voir *Thérapie génique : premier succès*, page 23). Des essais de thérapie génique sont en cours – et font l'objet d'examens minutieux : dans ce cas, la question n'est pas la lenteur de la recherche, mais celle des dangers potentiels. En septembre 1999, aux États-Unis, un jeune homme est mort alors qu'il participait à la phase I d'un essai de thérapie génique contre une maladie métabolique rare, une déficience en ornithine transcarbamylase. Dans les mois qui ont suivi, d'autres décès sont survenus aux États-Unis au cours d'autres essais cliniques

de thérapie génique. Comment ces essais avaient-ils été menés ? Des erreurs avaient-elles été commises ?

Les essais cliniques se déroulent en trois phases qui doivent démontrer l'efficacité et l'innocuité des traitements potentiels. Les tests nécessaires durent parfois plus de dix ans et ils coûtent des centaines de millions de francs. Les essais qui déçoivent les espoirs sont notablement plus nombreux que ceux qui démontrent l'efficacité des traitements testés, mais ils sont tout aussi onéreux. Les laboratoires pharmaceutiques ne communiquent pas facilement des informations sur leurs échecs, de sorte qu'une évaluation précise du nombre de médicaments et de dispositifs médicaux testés est impossible (au cours des dix dernières années, les échecs se sont vraisemblablement comptés par milliers).

L'organisation des essais est souvent contestée. Ainsi, certains des essais thérapeutiques les plus récents ont servi à des individus à obtenir des médicaments qui n'en étaient qu'au stade expérimental, mais qui, selon eux, étaient le seul espoir de guérison. D'autre part, certains essais cliniques ont été contestés. Les laboratoires pharmaceutiques, qui doivent payer ces essais longs et coûteux, sélectionnent-ils les résultats les plus favorables ? Pour que les personnes participant aux essais donnent leur «consentement éclairé», elles doivent avoir connaissance de tous les risques ; comment les en informer quand l'objet du test est précisément de déterminer ces risques ? Comment tester correctement un médicament potentiel et mettre rapidement à la disposition des malades des traitements efficaces ? Pressés par le public, par les gouvernements et par les industriels

qui financent la recherche médicale, les cliniciens cherchent sans cesse à réduire les coûts et la longueur des essais cliniques sans, pour autant, réduire la fiabilité de ces tests destinés à protéger les malades et à garantir l'innocuité et l'efficacité des nouveaux traitements.

Depuis plus de 20 ans, nous cherchons à améliorer les essais cliniques classiques et à trouver d'autres moyens d'évaluation. Certaines de ces techniques amélioreront les méthodes actuelles, mais je reste convaincu que les essais cliniques en trois étapes, strictement contrôlés, où ni les malades ni les médecins ne connaissent la nature des molécules testées, restent le test le plus fiable des nouveaux médicaments et des dispositifs médicaux.

La protection des personnes

Un des principaux griefs que l'on fait aux études actuelles est celui de l'expérimentation en double aveugle : ni les malades ni les médecins ne connaissent la nature des substances administrées ; ils ignorent lesquelles sont des placebos, lesquelles sont des médicaments de référence connus pour leur efficacité ou la substance en cours d'évaluation. Les personnes traitées ignorent notamment si elles appartiennent au groupe testé ou au groupe témoin, et se plaignent souvent de n'être que des cobayes aux mains de puissants laboratoires pharmaceutiques. Elles voudraient recevoir le traitement le plus récent – parfois leur dernière chance.

Néanmoins, si les organisateurs d'un essai savaient que le composé étudié est plus efficace que les médicaments disponibles, l'essai serait

inutile. La répartition aléatoire des malades en un groupe test et en un groupe témoin est scientifiquement indispensable, sinon les résultats seraient douteux. Si le groupe testé ne contenait que des personnes chez qui les autres traitements ont échoué, les médicaments testés risqueraient de paraître moins efficaces que le placebo, uniquement parce que les malades testés sont déjà trop gravement atteints au début de l'essai. Au contraire, si les responsables de l'essai clinique administraient (en le sachant ou en l'ignorant) la substance testée à des personnes peu malades, la substance semblerait exagérément efficace.

Pour éviter des abus et tenir compte de l'inquiétude de certains malades, les organisateurs d'essais cliniques s'efforcent de se souvenir toujours que, d'un point de vue éthique, les médecins sont tenus de procurer aux malades les meilleurs soins possibles, qu'ils fassent ou non partie d'un essai clinique. Les médecins peuvent éviter de demander à certains patients de participer à un essai clinique, et les malades ne sont jamais contraints d'accepter. Lorsqu'une personne décide de participer à un essai, les médecins doivent lui fournir, oralement et par écrit, des explications complètes sur la nature de l'étude, et tous les renseignements

disponibles sur les risques potentiels et sur les bénéfices envisageables. Quand les malades ou les personnes responsables des malades acceptent, ils doivent signer un document écrit, un consentement éclairé. Les malades peuvent refuser de participer à un essai ou s'en retirer à tout moment.

Comme on ne connaît jamais tous les effets secondaires éventuels d'une substance en cours d'expérimentation, les hôpitaux américains disposent d'un comité auquel participent le personnel soignant, des associations de malades et divers adhérents, tels des avocats ou des membres du clergé. Ce comité doit donner son accord avant que l'essai ne commence ; quand l'un des membres est inquiet sur le déroulement de l'essai, il peut faire cesser l'essai ou demander d'en modifier la procédure.

Enfin, un groupe de praticiens et de statisticiens travaille indépendamment des scientifiques et du laboratoire pharmaceutique qui effectuent l'essai. Ils recueillent les résultats, vérifient en permanence l'innocuité du produit ou du traitement testé et évaluent régulièrement le bon déroulement de l'essai. Quand l'équipe trouve que le groupe soumis au traitement va notablement mieux que le groupe témoin (ou inversement), elle peut conseiller de mettre fin à l'essai.

Parfois, certains médecins proposent des traitements expérimentaux en dehors de tout essai clinique. Des traitements qui n'ont pas encore leur autorisation de mise sur le marché sont donnés à titre compassionnel. Comme ils n'ont pas été testés de façon rigoureuse sur l'homme, les malades n'ont l'assurance ni de leur efficacité, ni même de leur innocuité.

Les essais de thérapie génique qui ont entraîné la mort semblent avoir été mal conduits : certains risques associés au traitement avaient été constatés, soit lors de tests sur l'animal, soit chez d'autres personnes traitées, mais ils n'auraient pas été communiqués aux comités de coordination de ces essais. Certaines complications avaient été signalées à l'administration sanitaire américaine, mais cette dernière ne transmet pas d'informations sur les essais cliniques. Si elle l'avait fait, les essais auraient été arrêtés et les décès évités. Malheureusement, quand des biologistes pensent qu'ils ont découvert un traitement miracle, qui guérit en toute sécurité, ils perdent parfois leur objectivité face à ce nouveau traitement. Au cours de tous les essais cliniques, quels qu'ils soient, les comités de contrôle doivent être immédiatement et précisément informés des difficultés qui surgissent.



Phase I : contrôle de l'innocuité



Del Brown, Gamma Liaison

L'ENDOSTATINE, une substance qui fait régresser les tumeurs chez la souris, est en cours d'essai clinique (phase I) dans des hôpitaux du monde entier.

Nombre de volontaires : 10 à 100, en bonne santé

Objectif : Évaluation de la dose maximale du médicament administrable sans risque

Durée moyenne : un an et demi

Coût moyen : 60 millions de francs

Lors de la première étape d'un essai clinique, les médecins examinent l'innocuité d'un médicament et la dose maximale que l'on peut supporter. Le médicament est administré à des volontaires (en général en parfaite santé et rémunérés pour leur participation au test) qui courent un risque, puisque la substance n'a jamais été testée sur l'homme. La première dose initiale est toujours très faible, afin de minimiser les risques de réaction délétère ; lorsque les médecins augmentent progressivement les doses, les risques qu'un incident ne survienne augmentent. Quand on craint des effets secondaires notables, on pratique les tests de phase I sur des personnes touchées par la maladie que le médicament est censé traiter. Les risques encourus sont alors compensés par les bénéfices espérés.

Évidemment, tout test sur l'homme est précédé par l'étude d'animaux, mais on ne détecte alors pas les vertiges, les nausées ou les symptômes psychologiques qui sont parfois provoqués par les principes actifs. Parfois même, bien que cela soit extrêmement rare, certains volontaires subissent des effets secondaires graves, que les essais sur l'animal n'avaient pas révélés.

Les équipes chargées des essais cliniques surveillent étroitement les personnes traitées, observant constamment leur comportement et leur état général. De plus, pour détecter rapidement d'éventuelles complications, les médecins vérifient régulièrement la pression artérielle et la température corporelle, ils font des prélèvements de sang, recueillent les urines et surveillent les symptômes que les études sur l'animal auraient pu révéler. Ils mesurent également la concentration en médicament dans le sang ou dans les tissus, afin de déterminer comment le médicament diffuse dans l'organisme, à quel rythme il atteint une concentration thérapeutique et à quelle vitesse il est éliminé. Toutes ces informations déterminent la dose maximale administrable sans risque.

Les médecins, le public et les laboratoires pharmaceutiques ont intérêt à ce que les nouvelles substances thérapeutiques soient testées rapidement et minutieusement, afin que les nouveaux médicaments soient disponibles le plus vite possible. Si les motivations du public sont d'ordre humanitaire, celles des médecins sont parfois plus ambiguës : ils souhaitent que leurs patients bénéficient du meilleur traitement, mais ils sont également intéressés financièrement à la participation de ces malades à un essai clinique. Enfin, les laboratoires pharmaceutiques ont intérêt à ce que les essais soient rapides : plus un essai est court, moins il coûte cher et plus la commercialisation peut commencer rapidement (le laboratoire bénéficie alors plus longtemps de la protection de ses médicaments par les brevets déposés).

La vitesse d'un essai clinique dépend du nombre de chercheurs et de malades qui y participent : plus vite les résultats sont récoltés, plus tôt on peut les interpréter. Par exemple, une prise quotidienne d'aspirine prévient les récurrences d'infarctus chez 1,5 pour cent des personnes cardiaques. Il faut administrer de l'aspirine à un très grand nombre de personnes pour prouver l'existence de cet effet. L'effet de l'aspirine semble minime, mais un traitement par cette molécule ne coûte que quelques centaines de francs par an, tandis que la prise en charge d'une personne ayant eu un infarctus atteint des centaines de milliers de francs.

Pour augmenter le nombre de participants aux essais cliniques et pour obtenir des résultats rapides, on étend les essais cliniques à plusieurs hôpitaux du monde entier. Ainsi, les malades, plus nombreux, représentent mieux la variété des personnes qui seront peut-être, un jour, traitées par la substance évaluée.

Malgré les avantages de ces essais internationaux, ces tentatives sont critiquées. Certains reprochent aux laboratoires pharmaceutiques de tester, dans les pays en développement, des substances (notamment contre le VIH et le SIDA) qui seront beaucoup trop chères pour être utilisées dans ces pays. Ce n'est pas la méthodologie des essais cliniques qui est ici en cause, mais la politique de la médecine mondiale : la question est de trouver des moyens légaux et financiers afin que les peuples les plus démunis aient accès aux soins. De surcroît,

On évite la difficulté avec les essais simplifiés à grande échelle : les médecins ne recueillent que les détails absolument nécessaires (les coordonnées

Néanmoins, ces essais simplifiés à grande échelle ont un défaut : on ne peut pas les utiliser pour tester une nouvelle substance, dont on ignore totalement les effets secondaires. Il ne serait pas éthique de donner à de nombreuses personnes une molécule dont on n'a jamais prouvé l'innocuité et dont les bienfaits restent hypothétiques. Les médecins utilisent surtout les essais simplifiés à grande

échelle pour évaluer l'efficacité de traitements connus et approuvés.

Aujourd'hui, on perçoit une accélération des essais cliniques. La durée moyenne de tous les essais cliniques entrepris entre les années 1996 et 1998 était égale à 5,9 années, alors qu'elle était de 7,2 années entre les années 1993 et 1995. Pourtant, les essais

cliniques restent une lourde charge, de sorte que, même quand les résultats d'un essai sont ambigus, les commanditaires essaient d'en tirer quelque information utile.

Que faire quand les essais de phase III laissent transparaître un effet favorable du médicament testé, mais que l'effet observé est trop faible pour

être statistiquement convaincant? Les statisticiens ont mis au point des méthodes pour rassembler les résultats de tous les essais préalables d'un même type afin d'en tirer des informations : ces «méta-analyses» restent controversées. On ne peut certainement pas valider un résultat au moyen d'études qui toutes ont échoué. Quelle est la validité des méta-analyses? Les résultats risquent d'être faussés si les études retenues ne sont pas sélectionnées avec soin. En revanche, une méta-analyse bien faite autorise l'interprétation d'une grande quantité de données contradictoires, mais les résultats ne sont généralement pas considérés comme définitifs.

Phase III : test final

Nombre de volontaires : 300 à 30 000 personnes (ou davantage), atteintes de la maladie à traiter

Objectif : savoir si le traitement est efficace et quels sont les effets secondaires

Durée moyenne : trois ans et demi

Coût moyen : 250 millions de francs

La phase III, la dernière étape d'un essai clinique, est mieux connue que les deux premières. Des centaines, voire des milliers, de personnes participent à ces tests. À ce stade, on a généralement défini au moins un groupe de personnes susceptibles de bénéficier du traitement, on a une idée assez précise des bénéfices escomptés et l'on a défini la meilleure façon de l'administrer. La phase III d'un essai clinique sert surtout à confirmer l'efficacité d'un nouveau médicament.

Quand, après une analyse statistique rigoureuse, le médicament testé se révèle être notablement plus efficace que le traitement de référence, on parle alors d'essai pivot. En général, l'Agence européenne du médicament et l'Agence américaine de la santé (FDA) exigent deux essais pivots pour prouver l'efficacité d'un nouveau traitement, mais, quand le premier essai est suffisamment convaincant, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée.

Quand les résultats d'une phase III ne sont pas concluants, diverses options sont envisageables. En analysant l'énorme masse des informations recueillies, les médecins peuvent découvrir, à l'intérieur du vaste groupe testé, un échantillon plus restreint de personnes qui semblent avoir bénéficié du traitement. On refait alors un essai de phase III avec un petit groupe de personnes, afin de confirmer que le médicament est vraiment bénéfique. En pratique, la première série des résultats obtenus lors d'un essai de phase III n'est pas toujours assez convaincante, et plusieurs essais complémentaires sont alors entrepris.

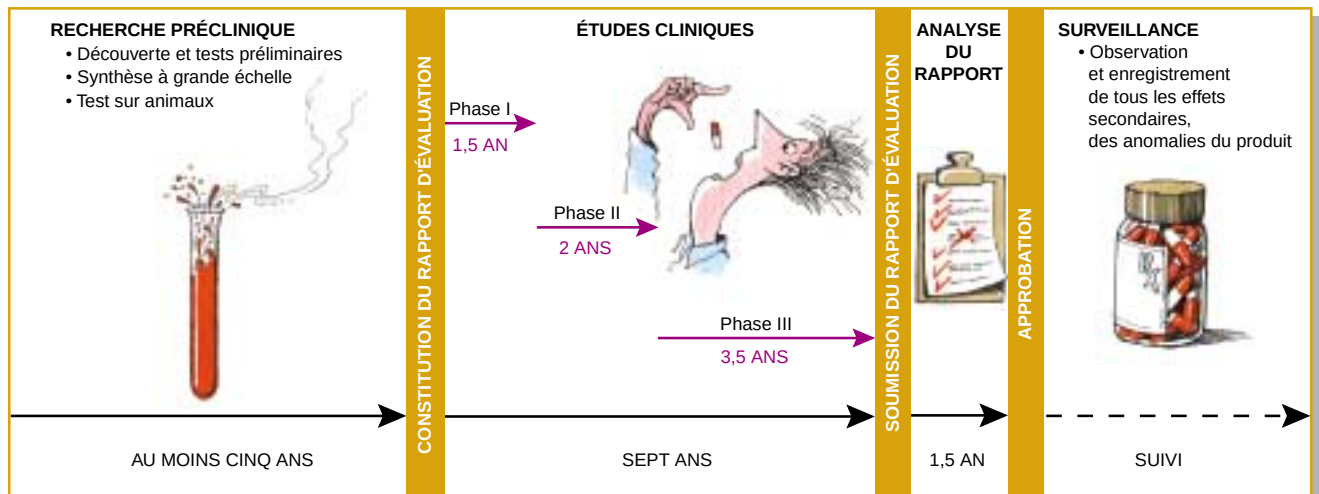


LORS D'UN ESSAI DE PHASE III, on ignore encore si le traitement testé est réellement efficace. Ici le malade participe à un essai de phase III visant à l'évaluation d'un traitement par laser d'une maladie de l'œsophage.

Données financières

Qui paie la recherche clinique et qui bénéficie des résultats? Pendant de nombreuses années, les laboratoires pharmaceutiques ont fait eux-mêmes la majeure partie du travail imposé par les essais cliniques, engageant des médecins qui organisaient et réalisaient les tests, des observateurs qui vérifiaient que les données étaient correctement recueillies, des statisticiens qui analysaient les résultats, des secrétaires qui saisissaient les données, et les personnes qui assuraient les tâches administratives et la coordination de l'ensemble, sans oublier les médecins et les infirmières qui s'occupaient des malades enrôlés dans l'essai. Une telle organisation coûte des centaines de millions de francs, voire des milliards de francs : on comprend que les laboratoires pharmaceutiques souhaitent récupérer leur investissement aussi rapidement que possible.

Avec de telles sommes en jeu, les questions éthiques deviennent importantes. Bien que les essais cliniques soient généralement bien menés, certains médecins participant à des essais cliniques se sont parfois plaints de ce que les laboratoires coordonnant l'essai imposent un devoir de réserve : ils ne doivent révéler ni à leurs collègues ni au public qu'un traitement est inefficace. Éviterait-on cette difficulté si les essais cliniques étaient financés par les agences publiques de santé? Ce mode d'organisation, parfois adopté dans certains pays, évite les conflits d'intérêt et garantit généralement une meilleure tenue des études.



Dusan Petricic et Heidi Noland

LA MISE AU POINT D'UN MÉDICAMENT dure plusieurs années, des recherches préliminaires en laboratoire jusqu'aux tests sur l'homme, à l'approbation par les agences du médicament et, enfin, au suivi

après commercialisation. Grâce à certaines procédures, la durée a été parfois réduite, mais un essai approfondi continue à prendre beaucoup de temps.

Toutefois, l'allocation de fonds publics à la recherche de nouveaux médicaments, dont les laboratoires pharmaceutiques tireront profit, est également discutable. Jusqu'à présent, les pays libéraux n'ont financé que des essais concernant des médicaments dont on savait qu'ils ne rapporteraient pas beaucoup ou qui présentaient trop de risques pour intéresser l'industrie : ce fut, par exemple, le cas des essais qui ont confirmé l'intérêt de l'aspirine dans la prévention des récidives. Bien que le nombre de personnes bénéficiant de ce traitement soit important, l'aspirine est si bon marché qu'aucun laboratoire pharmaceutique n'a voulu organiser l'essai clinique : les profits ultérieurs n'auraient pu justifier le coût de l'essai.

Une troisième solution est parfois retenue : on confie les essais cliniques à des sociétés de service souvent nommées CRO (pour *Contract Research Organization*, organisation de recherche sous contrat). Indépendantes des laboratoires pharmaceutiques, elles se chargent des essais cliniques, testant souvent plusieurs médicaments dans plusieurs pays. Ainsi, ces équipes sous contrat devraient permettre aux laboratoires pharmaceutiques de réduire notablement les coûts inhérents aux études les plus lourdes. En utilisant leurs services, on évite aussi des problèmes humains : quand un essai échoue, les laboratoires n'ont pas à congédier ou à reclasser toutes les personnes qui ont participé à l'essai.

Comme ces sociétés de service ne sont pas intéressées financièrement à

la vente des médicaments, elles ne devraient être confrontées à aucun conflit d'intérêt : elles ne vendent que leurs services, lesquels doivent entièrement satisfaire les exigences et les critères des autorités sanitaires. Afin de minimiser les éventuels conflits d'intérêt, on demande désormais aux chercheurs un rapport qui précise le financement du travail référencé et toute information sur d'éventuels conflits d'intérêt.

Dans l'immédiat, les essais cliniques changeront peu, même si les tentatives d'amélioration se multiplient. Un essai clinique idéal devrait être fiable, rapide et bon marché. Généralement, les essais ne satisfont qu'à deux des trois exigences : un essai rapide et peu coûteux ne peut être fiable.

De surcroît, aucun médicament ne sera jamais parfait, c'est-à-dire qu'aucun médicament ne guérira jamais tous les malades et que la plupart auront des effets secondaires chez une petite proportion des personnes traitées. Les essais cliniques restent le meilleur moyen d'évaluation des nouveaux

médicaments ou des nouveaux dispositifs médicaux et, en fait, ils sont d'une grande fiabilité : aucun autre produit que le médicament n'offre autant de garanties d'efficacité et de sûreté.

La majorité du corps médical considère les essais cliniques conduits en double aveugle comme une procédure inévitable d'évaluation d'un traitement. La méthodologie évolue, et certains tests récents prouveront vraisemblablement leur utilité. Une meilleure coopération entre les médecins et les agences du médicament du monde entier aboutira à la sélection de traitements encore plus efficaces et à l'élimination progressive des médicaments obsolètes. Longtemps, les charlatans ont fait des promesses infondées, abusant de la crédulité des malades les plus vulnérables. Au contraire, les essais cliniques représentent la méthode la plus objective pour vérifier l'efficacité d'un traitement ; ils durent longtemps et sont onéreux, exigeant d'incessants contrôles et des améliorations, mais ils sont tout à fait dignes de confiance.

Justin ZIVIN est professeur dans le Département de neurosciences de l'Université de San Diego.

Bert SPILKER, *Guide to Clinical Trials*, Raven Press, New York, 1991.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, *Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 33, n° 24, pp. 1581-1587, 14 décembre 1995.

International Stroke Trial Collaborative Group, *International Stroke Trial (IST) : A Randomized Trial of Aspirin, Subcutaneous Heparin, Both, or Neither among 19 435 Patients with Acute Ischemic Stroke*, in *Lancet*, vol. 349, n° 9065, pp. 1569-1581, 31 mai 1997.

Ralph SNYDERMAN et Edward W. HOLMES, *Oversight Mechanisms for Clinical Research*, in *Science*, vol. 287, n° 5453, pp. 595-597, 28 janvier 2000.



Simples pavés

IAN STEWART

Une méthode générale pour créer des pavages du plan.

Le pavage est une activité mathématique antique, déjà pratiquée par les Égyptiens et les Grecs. Créées plus tard, près de Rome, les mosaïques de la villa d'Hadrien sont des chefs-d'œuvre du pavage. Le problème est le suivant : on fixe une ou plusieurs formes – les pavés – et l'on cherche à les utiliser pour couvrir un plan ou, au moins, une grande étendue plane. Parfois, la répétition de groupes colorés engendre des œuvres d'art (voir *L'art du pavage, Pour la Science*, août 1999). Il y a peu, un lecteur suisse, Michel Châtelain, m'a fait part d'une approche toute différente, où la forme du pavé intervient de façon secondaire : on cherche d'abord comment les pavés doivent s'accoler, puis on détermine quelles formes de pavés conviennent.

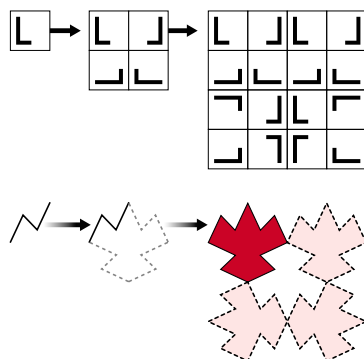
Examinons quelques exemples. Pour commencer, prenons un simple carré, tel qu'on en utilise pour carrelé un mur de salle de bains. Toutefois, en le déplaçant, on s'autorise à le faire tourner ou à prendre son symétrique. La figure 1 montre comment associer quatre carrés pour en faire un plus grand ; des «L» inscrits dans les carrés de base montrent que l'un des quatre pavés a subi une simple translation (on l'a fait glisser latéralement sans tourner), alors que les trois

autres ont subi une rotation ou une réflexion (ils sont orientés de façon inverse, comme dans un miroir), ou les deux à la fois. Translations, rotations et réflexions sont des opérations que les mathématiciens nomment transformations. Si nous reprenons maintenant les quatre transformations qui ont fait passer du carré de base au groupe à quatre pavés et si nous les appliquons à ce groupe de quatre pavés, nous obtenons un motif à 16 carrés : le pavé à quatre carrés devient le quart supérieur gauche de ce motif, et ses images par réflexion ou par rotation forment les trois autres quarts.

En répétant la procédure, nous obtenons des pavages de 64 carrés, puis de 256 carrés, etc. Chacun de ces pavages successifs est une partie du suivant, si bien que le pavage complet se résume à la répétition d'un seul et unique motif. Selon la manière dont nous opé-

rons, le pavage recouvre tout le plan ou une partie infiniment grande. Par exemple, si nous disposons toujours chaque pavage dans le coin supérieur gauche du suivant, nous avons un quart du plan. Si nous le plaçons alternativement dans le coin supérieur gauche, puis dans le coin inférieur droit, nous avons le plan entier. Je vous laisse imaginer comment paver un demi-plan (deux quarts de plan juxtaposés).

Abandonnons les carrés marqués d'un L, qui ne sont pas les pavés que nous voulons utiliser et qui nous servent seulement à repérer la série de transformations qui aboutira au pavage final. Pour trouver une forme de pavés qui s'assemblent selon les transformations prévues, on choisit un «générateur», c'est-à-dire une courbe qui s'inscrit dans un carré en joignant les coins inférieur gauche et supérieur droit (afin d'obtenir une forme de pavé fermée, en boucle).



1. On obtient un pavage à partir d'un carré que l'on reproduit en lui appliquant une transformation pour former une figure à quatre carrés (*ci-dessus*). Ces quatre mêmes transformations donnent ensuite la figure à 16 carrés. Quand on applique ces mêmes transformations à la courbe en N inclinée, on obtient un pavage où sont répétés des pavés en forme d'oiseau (*à droite*).

