

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,

lorsque les essais cliniques sont très vastes, le nombre des informations recueillies devient considérable (une centaine de pages de notes par personne). La collecte et le contrôle des résultats sont en grande partie responsables du prix des essais cliniques.

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

des personnes et un simple questionnaire indiquant si, à la fin du traitement, le patient se sent mieux, pareil ou moins bien). L'ensemble des données tient sur une carte postale qui est expédiée au centre de coordination. Ainsi on obtient, à un coût bien inférieur, des résultats sur des dizaines de milliers de personnes, de sorte que l'on identifie les moindres effets d'un médicament.

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

Phase II : établissement du protocole

Nombre de volontaires : 50 à 100 malades atteints de la maladie à traiter

Objectif : déterminer quelles personnes et combien devraient participer à la phase finale de l'essai ; premières estimations des doses efficaces et des durées de traitement

Durée moyenne : deux ans

Coût moyen : 120 millions de francs

Avec les tests de la phase II, on cherche les conditions expérimentales qui permettront, lors de la phase finale de l'essai, d'obtenir un résultat incontestable (l'efficacité du traitement ne sera validée qu'au cours de la phase III). On cherche, par exemple, la posologie optimale et l'on précise les objectifs du traitement, c'est-à-dire les résultats incontestables que l'on peut obtenir. Ainsi, lorsque l'on teste un nouvel antibiotique, on vérifie que l'objectif est bien atteint en constatant que le malade traité n'est plus infecté à l'expiration du traitement. Comme les traitements testés ne donnent pas toujours des résultats aussi tranchés, les objectifs sont souvent plus modestes ; par exemple, lors d'un traitement contre le VIH, on observera seulement que la progression vers le stade SIDA a été ralentie par la substance administrée ; au cours du test d'un composé anticancéreux, on observera que le taux de décès a diminué.

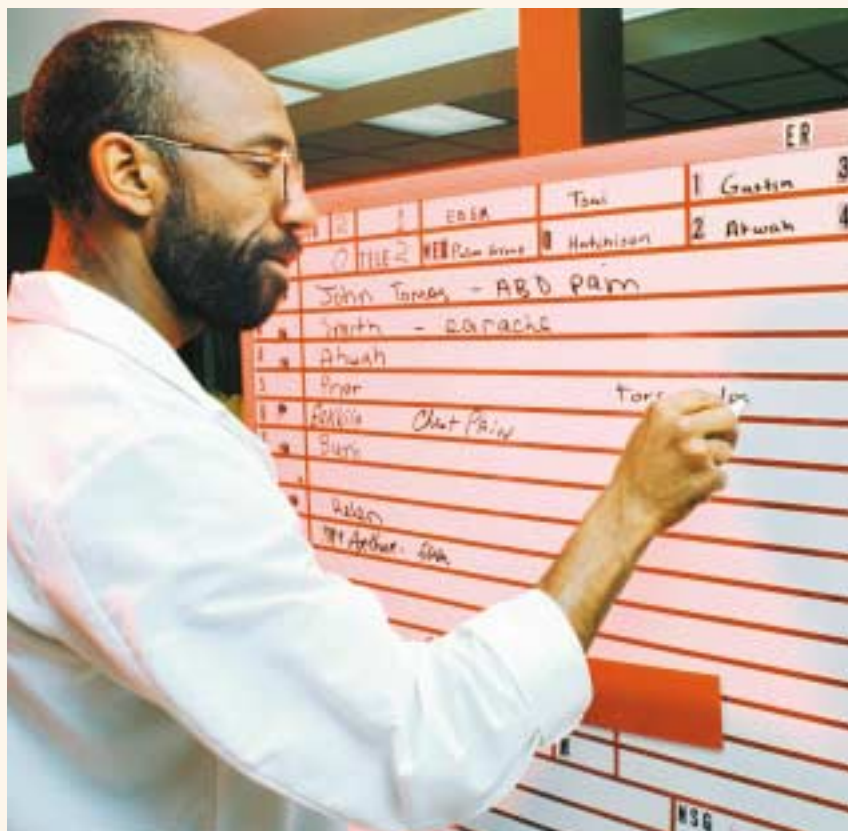
Pour la phase II, on introduit un groupe témoin. Les maladies progressent de façon très différente selon les personnes (on constate même, parfois, des rémissions spontanées), de sorte que l'on doit distinguer les rémissions naturelles des guérisons dues au traitement. Cette distinction est révélée par le groupe témoin, à qui l'on administre soit un placebo, soit le meilleur traitement existant au moment de l'essai clinique.

Le groupe témoin montre aussi les problèmes de santé qui surviennent chez les malades étudiés, en l'absence de toute administration du médicament testé. Imaginons qu'un médicament contre l'hypertension artérielle soit soupçonné de déclencher des nausées. On ne prend ces craintes en considération que si l'effet se manifeste plus dans le groupe traité que dans le groupe témoin.

Dans le cas idéal – l'essai en double aveugle –, ni les médecins ni les malades

ne savent qui est dans le groupe traité et qui est dans le groupe témoin. Pendant une phase II, on vérifie attentivement que la procédure en double aveugle est bien respectée : les comprimés de placebo doivent, par exemple, être identiques à ceux du médicament testé, et administrés de la même façon.

On est parfois contraint d'interrompre une procédure menée en double aveugle : quand le médicament testé déclenche un effet secondaire, même modéré, les patients devinent vite qu'ils font partie du groupe traité. On considère également qu'il n'est pas éthique, lors d'évaluations de procédures chirurgicales, de soumettre des patients à une anesthésie et à une intervention chirurgicale placebo. Quand on connaît les personnes traitées par le médicament en cours d'évaluation, c'est comme si l'on finissait de mettre au point les conditions de la phase III, avant même de l'avoir abordée.



TOUTES LES INFORMATIONS concernant les malades traités par le médicament en cours d'évaluation ou par le placebo sont répertoriées soigneusement au cours de la phase II, lorsqu'il s'agit de déterminer la dose et la durée optimales du traitement qui seront utilisées en phase III.