

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.

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.