

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.

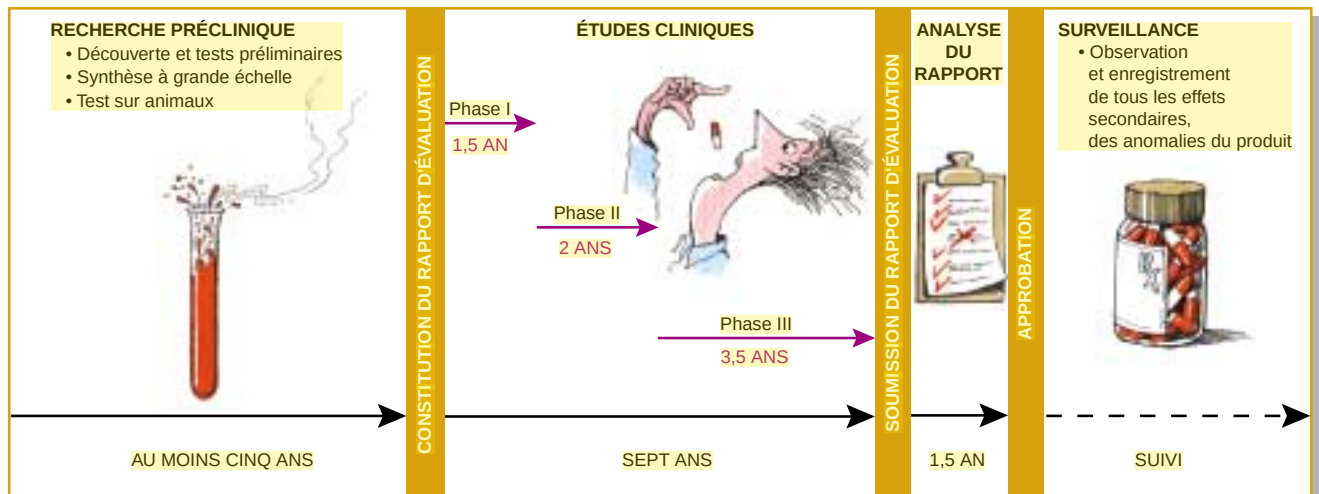


LORS D'UN ESSAI DE PHASE III, on ignore encore si le traitement testé est réellement efficace. Ici le malade participe à un essai de phase III visant à l'évaluation d'un traitement par laser d'une maladie de l'œsophage.

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 récurrences. 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 prouvent 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.