

# Le rôle de la pharmacologie clinique dans le contrôle des médicaments

Rapport sur le septième symposium européen

Deidesheim

14-17 novembre 1978



# LE ROLE DE LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE DANS LE CONTROLE DES MEDICAMENTS

*Deidesheim, 14-17 novembre 1978*

ISBN 92 9020 252 1

© Organisation mondiale de la Santé 1980

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection du Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, 8 Scherfigsvej, DK-2100 Copenhague Ø, Danemark. Le Bureau régional sera toujours très heureux de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Ce rapport exprime les vues collectives des participants à un symposium et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé.

IMPRIMÉ AU DANEMARK

# SOMMAIRE

Page

1.	Introduction . . . . .	1
2.	Essai clinique des médicaments . . . . .	2
2.1	Généralités . . . . .	2
2.2	Risques encourus par les sujets . . . . .	3
2.3	Planification . . . . .	4
2.4	Objectifs des différentes phases de l'enquête . . . . .	5
2.5	Rôle du pharmacologiste clinique . . . . .	5
2.6	Rôle des organismes de contrôle des médicaments . . . . .	6
2.7	Rôle des commissions d'examen déontologique . . . . .	6
2.8	Rôle de l'industrie pharmacologique . . . . .	7
2.9	Rôle des institutions internationales et autres organisations . . . . .	7
2.10	Questions juridiques et éthiques . . . . .	8
2.11	Responsabilité des gouvernements . . . . .	9
3.	Directives concernant l'évaluation clinique des médicaments . . . . .	10
3.1	Antihypertenseurs . . . . .	10
3.2	Autres médicaments . . . . .	10
4.	Evaluation des médicaments après leur mise sur le marché . . . . .	11
4.1	Champ et limites des essais multi-centres à grande échelle . . . . .	11
4.1.1	Médicaments antihypertenseurs . . . . .	11
4.1.2	Médicaments antirhumatismaux . . . . .	12
4.1.3	Contraceptifs hormonaux . . . . .	13
5.	Intérêt des approches épidémiologiques pour la surveillance des réactions défavorables . . . . .	14
5.1	Généralités . . . . .	14
5.2	Etudes de cohortes . . . . .	14
5.3	Autorisation sous réserve de surveillance, d'enregistrement ou de contrôle . . . . .	14
5.4	Surveillance spontanée . . . . .	15
5.5	Surveillance intensive à l'hôpital . . . . .	16
5.6	Observations fortuites . . . . .	16
5.7	Interconnexion des dossiers médicaux . . . . .	16
5.8	Documentation pharmacologique . . . . .	17
5.9	Rôle de l'OMS . . . . .	18
6.	Recommandations . . . . .	18
6.1	Essai clinique des médicaments . . . . .	18
6.2	Evaluation des médicaments après leur mise sur le marché . . . . .	19
6.3	Surveillance des réactions adverses aux médicaments . . . . .	20
6.4	Directives applicables à l'évaluation clinique . . . . .	21
7.	Thèmes à discuter au cours de sessions ultérieures . . . . .	21
7.1	Thèmes généraux . . . . .	21
7.2	Thèmes spécifiques . . . . .	22
Annexe I	Guide pour l'évaluation des médicaments antihypertenseurs . . . . .	23
Annexe II	Liste des participants . . . . .	29



## 1. INTRODUCTION

Ce symposium est le septième d'une série de réunions annuelles sur le rôle de la pharmacologie clinique en tant que moyen d'évaluation dans le contrôle des médicaments, organisées depuis 1972 par le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, sous le patronage de la République fédérale d'Allemagne. Ces réunions se sont tenues à Heidelberg d'abord, puis à Deidesheim. Parmi les participants, on citera d'éminents spécialistes des Etats Membres de la Région européenne de l'OMS et des Etats-Unis d'Amérique, des fonctionnaires et des consultants de l'OMS, enfin, des représentants de certaines autres organisations.

Ces réunions ont constitué un forum pour les discussions scientifiques sur les procédures et problèmes cliniques associés au contrôle (au sens le plus large) des médicaments, complétant ainsi les dispositions déjà prises au niveau régional en vue d'harmoniser la méthodologie et les textes législatifs en la matière; ces dispositions, en effet, revêtent le plus souvent la forme de traités ou d'accords entre les organismes de contrôle, tandis que les symposiums bénéficient de la coopération d'experts appartenant aussi bien aux universités qu'à l'industrie du médicament. Chaque réunion a repris et fait progresser les travaux de celles qui l'ont précédée, et elle a formulé des recommandations concrètes sur des questions générales et spécifiques.

Le septième symposium sur le rôle de la pharmacologie clinique en tant que moyen d'évaluation dans le contrôle des médicaments a réuni 41 participants venus de 26 pays, 20 fonctionnaires ou conseillers temporaires de l'Organisation mondiale de la Santé, et 10 représentants d'autres organisations. On en trouvera la liste en Annexe II.

L'ordre du jour comportait cette année une nouveauté : il prévoyait en effet la discussion d'un projet de directives sur l'évaluation des médicaments antihypertenseurs chez l'homme, préparé par un groupe de travail.

En souhaitant la bienvenue aux participants au nom du Conseil municipal, le Bourgmestre de Deidesheim leur a déclaré qu'ils n'auraient pu choisir meilleur lieu pour leurs réflexions puisque, selon le vieil adage, le bon vin (tel que celui de Deidesheim) est source de bon sang et de saine inspiration.

Le Professeur von Manger-Koenig, représentant le Ministère fédéral de la Jeunesse, de la Famille et de la Santé, a insisté sur l'intérêt de ces réunions où se retrouvent des experts de tant de disciplines différentes, venus de tous les horizons d'Europe. Ces rencontres facilitent les contacts personnels entre les chargés du contrôle des produits pharmaceutiques. L'approche adoptée lors des réunions a contribué à développer la législation concernant les médicaments et le contrôle des substances médicinales d'une façon qui devrait permettre de corriger les abus et les erreurs du passé sans pourtant freiner les progrès de la recherche pharmaceutique.

Le Dr D.K. Sokolov, Directeur du Développement des services de santé complets au Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, a transmis un message du Directeur régional, le Dr Leo A. Kaprio et, rappelant le retentissement mondial de cette série de réunions, a remercié le Ministère fédéral de la Jeunesse, de la Famille et de la Santé pour le généreux soutien financier qu'il continue d'accorder à cette entreprise.

Ensuite, sur la suggestion du Dr Sokolov, les différents participants se sont présentés à leurs collègues.

Le Professeur F. Gross a été élu président du symposium, tandis que le Dr V.K. Lepakhin et le Dr K. Türker étaient portés à la vice-présidence. Les fonctions de rapporteur ont été confiées au Dr M.N.G. Dukes, au Dr Inga Lunde et au Professeur A. Maleev.

Dans son allocution d'ouverture, le Professeur Gross a fait observer que, logiquement, les thèmes examinés en réunion présentent un caractère cyclique, puisque les situations discutées antérieurement ont tendance à évoluer, et que de nouveaux problèmes surgissent au fur et à mesure que d'autres sont résolus. Ainsi, les aspects juridiques et éthiques des essais cliniques sont aujourd'hui examinés de beaucoup plus près que ce n'était le cas en 1972, quand on en a débattu pour la première fois; il en est de même pour la nécessité, évidente, de procéder à une surveillance sélective des médicaments après leur mise sur le marché.

Le Dr Kaprio, ayant assisté à la dernière journée de la réunion et à l'examen du projet de rapport, a prononcé l'allocution de clôture.

## 2. ESSAI CLINIQUE DES MEDICAMENTS

### 2.1 Généralités

Bien que, dès les premières années de ce siècle, quelques cliniciens aient reconnu la nécessité d'étudier les effets des médicaments nouveaux sur l'homme de façon systématique, quantifiée et comparée, l'acceptation des principes et leur traduction en normes concrètes se sont opérées avec une lenteur surprenante. Aujourd'hui encore, la recherche clinique est bien loin d'avoir atteint le niveau idéal.

On peut, pour plus de commodité, diviser la recherche clinique sur les médicaments en un certain nombre de phases (phases I à IV de la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis d'Amérique, ou classifications correspondantes d'autres autorités par exemple). Il y a d'une phase à l'autre des différences considérables entre les techniques requises (recours aux placebos, etc.) et les problèmes déontologiques soulevés par ces études. Mais ces classifications ne doivent pas être rigides, car on trouve en pratique des situations

intermédiaires, et des travaux menés au cours d'une phase donnée peuvent rendre inutiles des recherches qui devraient normalement avoir lieu durant une autre phase. Ainsi, on peut parfois se dispenser de faire certains travaux au cours de la phase III si les questions paraissent pouvoir être traitées plus commodément pendant la phase IV. Mieux on aura su planifier, analyser et définir les objectifs dans les phases I et II, plus il sera facile de poursuivre des recherches spécifiques et valables en évitant les travaux répétitifs et superflus.

Avant de procéder aux essais cliniques, il faut disposer des données de toxicité animale appropriées à cette phase, compte tenu des limites entre lesquelles les études doivent être menées et de la nature du médicament en cause. On a discuté pour les différentes étapes les conditions que doivent remplir les données fournies par les études sur la mutagénicité, la fécondité, la tératogénicité et la cancérogénicité du médicament. Les divers organismes de contrôle des médicaments ont des exigences extrêmement variables, et il faudra sans doute encore de longues discussions avant que les divergences puissent être composées.

Pour déterminer, à partir de la dose pharmacologiquement efficace chez l'animal, la dose à étudier chez l'homme, on pourra parfois appliquer certains principes généraux, mais sans jamais se départir de la plus grande prudence. La pharmacocinétique connue ou prévue du composé en clinique humaine, comparée à celle que les études ont révélée chez l'animal, sera probablement un élément d'une importance extrême.

Tout médecin qui procède à des essais thérapeutiques humains d'un médicament nouveau déterminé doit être parfaitement au courant de toutes les données animales recueillies à ce stade; au stade des études ultérieures, il faudra disposer de ces mêmes données animales, mais en outre de toutes les données cliniques recueillies au cours des phases précédentes.

Il est indispensable de s'assurer que la formulation pharmaceutique d'un médicament soumis à étude reste constante, ou que toutes les modifications qui peuvent intervenir sont notifiées à l'enquêteur, car leurs conséquences sur les effets cliniques du produit risquent d'être importantes.

Le symposium a noté que la pénurie de personnel et de centres spécialisés en pharmacologie clinique reste toujours aussi grave.

## 2.2 Risques encourus par les sujets

Dans les essais cliniques, les sujets courent en principe d'autant moins de risques que l'enquête sera plus sévèrement contrôlée. En pratique, c'est au cours de la phase I que les risques sont minimum, car les études alors sont souvent menées sous la stricte supervision d'un pharmacologiste clinique, et les doses utilisées sont faibles.

Il faut pondérer la nécessité de prendre certains risques pour obtenir des informations au regard du danger que pourra courir une population

nombreuse si un médicament est autorisé alors que ces informations font défaut. Le problème se pose pour les patients atteints d'affections hépatiques et rénales; il faudra étudier spécialement les effets de ces affections sur la pharmacocinétique d'un médicament si celui-ci est susceptible d'être administré à ces catégories de patients. Les études devront permettre de savoir dans quelle mesure on peut utiliser le produit chez des malades aux fonctions hépatiques ou rénales perturbées.

Les méthodes d'enquête devront viser, notamment, à diminuer les risques, par le recours, lorsque c'est possible, à des plans séquentiels, etc., qui permettront d'aboutir à des conclusions aussi rapidement que possible, tout en réduisant le nombre des sujets en cause.

La réunion a relevé que les opinions sur l'utilisation de volontaires bien portants pour l'étude clinique des médicaments diffèrent selon les pays. Là où ces études sont autorisées, il faudrait prévoir les mêmes garanties de sécurité que pour les études sur des malades. Dans certains cas exceptionnels, il peut être souhaitable de faire des études sur des enfants en bonne santé, mais il convient alors d'agir avec la plus grande prudence et, en règle générale, on ne devra jamais utiliser un médicament qui n'ait pas déjà été expérimenté sur l'adulte.

### 2.3 Planification

Le plan détaillé d'essai thérapeutique est étroitement lié à l'examen approfondi des indications déjà fournies par les études sur les animaux et sur l'homme, de la liste des questions auxquelles il s'agit de répondre, enfin, de l'inventaire des moyens matériels et des patients disponibles.

Sur cette base, on devra assurer :

- a) une sélection appropriée des étalons de référence (placebo ou médicament connu, doses différentes du produit à l'étude);
- b) la comparabilité des divers groupes sur le plan des variables que l'on ne cherche pas à étudier, mais qui peuvent influencer les résultats : répartition aléatoire, stratification et études en parallèle permettent d'y parvenir; on devra aussi considérer, et si possible exclure, la possibilité d'interactions;
- c) l'évaluation statistique des résultats, ainsi que leur appréciation méthodologique critique.

Pour s'assurer que les conditions prévues sont bien remplies, on aura intérêt à pointer sur une liste. Enfin, il est très important de vérifier que le personnel clinique et autre possède les qualifications voulues et qu'il a bien reçu toutes instructions nécessaires, notamment pour ce qui est de l'enregistrement des données.

## 2.4 Objectifs des différentes phases de l'enquête

Les objectifs des différentes phases des enquêtes cliniques ont été définis dans maintes publications, et en particulier dans les *Guidelines for Clinical Investigation* préparées par la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis d'Amérique. Ces objectifs sont en gros les suivants :

*Phase I* : étudier l'activité biologique et la pharmacocinétique du produit, procéder à une première détermination des doses ainsi que des limites de sécurité et de tolérance.

*Phase II* : déterminer l'efficacité clinique de base, le dosage optimal en traitement de courte durée, la pharmacocinétique après administration de doses multiples, la relation de dose-effet, l'influence des états pathologiques et sur la cinétique du produit, enfin, les interactions médicamenteuses que l'on peut prévoir.

*Phase III* : rassembler, compléter et vérifier toutes informations qui n'auraient pas été obtenues au cours des phases précédentes et qui sont nécessaires pour parvenir à une décision concernant l'inclusion du produit dans l'arsenal thérapeutique et pour préparer des instructions d'utilisation adéquates. On poursuivra l'étude des interactions. A ce stade, on doit procéder dans des conditions aussi proches que possible de la pratique clinique normale.

*Phase IV* : on s'efforcera, au cours de cette phase, de rassembler toutes les informations complémentaires apportées par l'utilisation à grande échelle du médicament en pratique clinique, susceptibles d'en affecter l'innocuité ou l'efficacité déterminées d'après les études réalisées en phase III, notamment des renseignements sur les effets du médicament quand il est utilisé de façon très prolongée, ou sur des interactions ou des effets secondaires rares, mais graves.

## 2.5 Rôle du pharmacologiste clinique

Son rôle est important à chaque stade de l'enquête clinique; en effet :

- a) tout le travail de la *phase I* doit être effectué par un pharmacologiste clinique ou sous sa supervision directe;
- b) la majeure partie du travail de la *phase II*, et notamment les études pharmacocinétiques, est du ressort du pharmacologiste clinique, le reste devant être accompli en étroite collaboration avec lui;
- c) au cours de *toutes les phases*, les pharmacologistes cliniques peuvent être appelés à intervenir dans la conception et l'évaluation des protocoles,

ainsi que dans le choix des doses à employer, en consultation étroite avec d'autres spécialistes ayant une connaissance particulière du domaine pharmacologique en question.

Le pharmacologiste clinique peut en outre, en tant qu'*éducateur*, vérifier que l'enseignement de la recherche clinique est bien intégré dans l'enseignement médical au niveau universitaire et post-universitaire. Il peut également apporter une contribution plus générale à la mise au point, dans son propre pays, de procédures de consultation efficaces en relation avec les enquêtes cliniques.

## 2.6 Rôle des organismes de contrôle des médicaments

Avant d'être expérimenté sur l'homme, tout médicament nouveau doit faire l'objet d'une évaluation impartiale, destinée à déterminer s'il correspond au but envisagé. Il est souhaitable que cette tâche soit confiée à l'organisme de contrôle des médicaments; en effet, les diverses disciplines auxquelles fait appel l'évaluation (toxicologie, pharmacologie, pharmacologie clinique, pharmacie, statistiques) sont représentées au sein de cet organisme, mais, en outre, celui-ci devra de toute manière examiner une grande partie de ces travaux si le médicament en question est ensuite commercialisé. Ces organismes sont généralement aussi dotés des rouages administratifs nécessaires pour mener à bien cette tâche; il faudra peut-être cependant étoffer leur personnel scientifique si l'on veut que les demandes d'autorisation puissent être traitées sans trop de délais.

Le groupe a été d'avis que l'adoption de procédures de ce type ne devrait pas retarder la mise au point de médicaments nouveaux, à condition que soient déterminées individuellement pour chaque médicament les conditions à remplir.

Il faudrait que ces organismes soient autorisés à exercer un contrôle semblable sur les études de la phase IV, c'est-à-dire celles qui concernent les médicaments déjà sur le marché.

Pour des raisons identiques à celles qui ont été évoquées ci-dessus, on pourrait autoriser les organismes de contrôle des médicaments à revoir les plans et l'avancement des essais cliniques de produits nouveaux.

Dans les pays où il n'apparaît pas possible pour le moment de mettre en place une structure telle que celle qui a été esquissée plus haut, il faudrait au moins que les autorités chargées du contrôle des médicaments soient tenues informées de toutes les études et enquêtes en cours.

## 2.7 Rôle des commissions d'examen déontologique

L'examen préalable, par une commission indépendante, des expériences cliniques envisagées est hautement souhaitable. Cet organisme doit être

constitué de façon assez large pour pouvoir évaluer l'acceptabilité du protocole d'essai, l'adéquation des moyens matériels et de la supervision clinique, enfin, l'éthique de l'étude dans son ensemble.

Des dispositions devront être prises pour qu'un examen préalable analogue soit appliqué aux recherches menées en dehors d'une institution (c'est-à-dire par le praticien isolé); il paraît souhaitable pour cela de créer des commissions déontologiques régionales ou nationales.

## **2.8 Rôle de l'industrie pharmaceutique**

Le processus de la prise de décisions par étapes lié à l'étude et à la mise au point d'un médicament nouveau dépend dans une certaine mesure des interactions entre celui qui est chargé de l'enquête clinique, l'industrie pharmaceutique et les organismes de contrôle des médicaments.

Dans ce processus, un rôle fondamental revient au médecin du laboratoire pharmaceutique qui coordonne la planification et le déroulement des études et des recherches. Il en est tout particulièrement ainsi lorsque les essais sont menés à l'échelon international, car le médecin est mieux à même que tout autre d'embrasser la situation dans son intégralité; il pourra faire en sorte qu'un médicament prometteur soit étudié par les centres le plus capables, sans considération de nationalité. Il dispose aussi, en règle générale, d'une mine de renseignements.

L'industrie pharmaceutique est très bien placée aussi pour contribuer à la surveillance d'un produit après sa mise sur le marché et en particulier à l'enregistrement des effets défavorables; il est vraisemblable, en effet, que les médecins qui utilisent un produit communiqueront leurs observations au fabricant. A ce stade encore, le personnel médical du laboratoire pharmaceutique a des chances d'être mieux placé que les organismes nationaux pour compiler et évaluer des données d'ampleur mondiale. Il devrait toutefois conserver d'étroits contacts avec le service chargé du contrôle des médicaments, et tenir celui-ci parfaitement informé. Les firmes internationales doivent s'assurer que leurs branches et leurs représentants reçoivent bien toutes informations pertinentes.

La situation est légèrement différente lorsque la responsabilité de l'enquête incombe, au niveau national, à des organismes patronnés par le gouvernement; même dans ce cas, la vue d'ensemble des données que possède le médecin travaillant dans un laboratoire pharmaceutique international reste importante, aussi tant que des organismes publics n'existeront pas partout.

## **2.9 Rôle des institutions internationales et autres organisations**

Patronner des études cliniques sur des médicaments particulièrement importants en santé publique (régulateurs de la fécondité, antiléproux, médicaments pour le traitement de maladies rares, etc.) est un rôle qui peut être assumé par l'OMS et d'autres institutions internationales.

En outre, un certain nombre d'institutions internationales non gouvernementales peuvent s'occuper de coordonner des recherches, en collaboration avec l'industrie sous l'égide de spécialistes médicaux ou d'associations médicales, dans le domaine du rhumatisme ou du cancer par exemple.

Etant donné les difficultés que certains pays, et en particulier les plus petits, peuvent éprouver lors de la mise en place des procédures adéquates pour l'octroi d'autorisations de recherche clinique sur des médicaments nouveaux, le symposium a jugé nécessaire d'établir sous les auspices de l'OMS un comité consultatif, au sein duquel seraient représentés un certain nombre de pays, et qui pourrait examiner confidentiellement ces demandes, sur le plan international, transmettant ses recommandations aux autorités des pays en cause.

## **2.10 Questions juridiques et éthiques**

1. Les droits de chaque individu doivent être considérés comme sacrés, et nul autre droit, par exemple le droit au progrès scientifique, ne saurait y porter atteinte.

Toutes ces enquêtes doivent être régies par les principes de la Déclaration d'Helsinki (1964), révisés à Tokyo (1975).

2. Des dispositions légales ou autres doivent comporter les obligations suivantes :

- tout essai clinique doit être mené sous une supervision médicale compétente;
- les travaux précliniques doivent être adéquats;
- tous les sujets de l'essai, y compris les sujets mis sous placebo, doivent avoir donné, si possible par écrit, leur consentement, en toute connaissance de cause;
- les risques que pourrait comporter l'essai doivent être justifiés et non disproportionnés;
- les études cliniques doivent être menées conformément à un protocole scientifiquement correct.

Cette dernière situation implique qu'il est mis fin à l'enquête dans certains cas, en particulier quand on enregistre des réactions graves au produit, ou quand l'infériorité du traitement appliqué à l'un des groupes a été clairement démontrée.

3. Des sanctions bien définies doivent être prévues en cas de transgression aux principes précités.

4. On pourra déroger à certains de ces principes généraux dans des circonstances exceptionnelles. En pareil cas, le médecin en charge devra, si possible, consulter des collègues avant d'administrer le médicament.

5. Il faudra définir avec soin la façon dont doit être obtenu le consentement «en toute connaissance de cause», en précisant notamment le type d'information à donner au patient sur l'objet de l'étude, la nature du produit et les risques éventuels; des procédures spéciales devront être prévues pour les mineurs ou les personnes incapables de donner un consentement éclairé (handicapés mentaux, malades inconscients).

6. La responsabilité d'une étude clinique incombe essentiellement à l'enquêteur. Le fait de donner un consentement pleinement fondé n'implique pas que le sujet prend tout le risque à sa charge, pas plus que l'approbation d'un comité d'examen ou d'un organisme de contrôle ne saurait réduire la responsabilité de l'enquêteur.

7. Tous les pays devraient se doter de dispositions permettant de couvrir par une assurance substantielle et adéquate les sujets des études (y compris les volontaires bien portants et ceux qui reçoivent un placebo) et de garantir une prompte compensation pour tout dommage résultant directement ou indirectement d'une participation à l'étude. Cette assurance devrait, le cas échéant, être cautionnée par l'Etat, comme c'est déjà le cas dans quelques pays.

8. Le fabricant d'un médicament soumis à essai a l'obligation morale absolue, et devrait avoir l'obligation légale, de fournir à l'enquêteur toutes informations pertinentes sur les produits, et sur les travaux déjà menés avec lui. Le fabricant est bien évidemment responsable aussi de toute erreur qu'il pourrait commettre, en se trompant par exemple dans la fourniture du produit.

## **2.11 Responsabilité des gouvernements**

Comme l'avaient déjà fait remarquer de précédents symposiums, les gouvernements devraient encourager de tout leur pouvoir le développement de la pharmacologie clinique, puisqu'en ce domaine le manque d'installations et la pénurie de médecins qualifiés continuent à entraver la réalisation des recherches dans des conditions adéquates de sécurité et d'efficacité.

Les gouvernements ont la responsabilité de veiller à l'application des procédures et dispositions légales évoquées plus haut; il est clair toutefois que les modalités varieront dans une certaine mesure selon la structure politique et sociale du pays.

Les gouvernements devraient travailler en collaboration avec les médecins et les pharmacologistes cliniques à garantir à la population des informations claires et pondérées sur la nécessité des recherches cliniques et sur les mesures qui ont été prises pour exclure les risques injustifiés.

### 3. DIRECTIVES CONCERNANT L'ÉVALUATION CLINIQUE DES MÉDICAMENTS

#### 3.1 Antihypertenseurs

Le symposium a longuement discuté sur le projet de directives concernant l'évaluation des antihypertenseurs en clinique humaine, préparé par un groupe de travail de l'OMS.<sup>a</sup>

Ces directives s'adressent plus à celui qui mène une enquête clinique qu'au fabricant qui établit le dossier d'une demande de visa pour un médicament nouveau. Elles peuvent toutefois servir de base pour la préparation de directives nationales ou régionales destinées au fabricant.

Un certain nombre de modifications techniques ont été apportées au projet, et différentes questions d'ordre scientifique ont été soulevées au cours de débats, mais sur des points de détail seulement. Certaines de ces questions ont été renvoyées au groupe de travail pour nouvel examen. Le texte définitif, revu et corrigé, qui a été publié par la suite, est donné en Annexe I.

#### 3.2 Autres médicaments

Le symposium a instamment demandé l'élaboration d'autres directives, applicables à l'évaluation clinique de groupes spécifiques de médicaments. Il a insisté sur la nécessité de fournir aussitôt que possible des textes faisant autorité, dans les diverses langues, car des malentendus graves peuvent résulter de traductions des avant-projets qui ne seraient pas absolument satisfaisantes.

On citera comme thèmes à la fois typiques et paraissant particulièrement importants :

- les produits préconisés pour améliorer la fonction cérébrale chez les personnes âgées,
- les antiarythmiques,
- les antiépileptiques,
- les antirhumatismaux,
- les anxiolytiques,
- les contraceptifs hormonaux,
- les hypnotiques et sédatifs,

---

<sup>a</sup> Groupe de travail sur l'harmonisation des règles relatives aux essais cliniques des médicaments - médicaments antihypertenseurs, Uppsala, 24 - 25 avril 1978.

- les neuroleptiques,
- les principes généraux applicables à l'évaluation clinique des médicaments,
- les principes généraux applicables à la mise sur le marché contrôlée,
- les principes généraux de la surveillance des réactions défavorables.

L'évolution du programme devra tenir compte des directives déjà publiées par les organismes nationaux ou régionaux de contrôle ou de consultation (ces derniers comprenant le Conseil de l'Aide économique mutuelle, la CEE, le Conseil nordique et le Benelux) ou en cours d'élaboration, ainsi que des thèmes recommandés par les cinquième et sixième symposiums.

## **4. EVALUATION DES MEDICAMENTS APRES LEUR MISE SUR LE MARCHÉ**

### **4.1 Champ et limites des essais multi-centres à grande échelle**

#### *4.1.1 Médicaments antihypertenseurs*

Les études menées sur un produit postérieurement à sa mise sur le marché peuvent apporter une réponse à des questions telles que :

- le maintien de l'efficacité dans les traitements de longue durée;
- les réactions et interactions indésirables non identifiées (ou non quantifiées adéquatement) avant la mise du produit sur le marché;
- le retentissement sur la qualité de la vie.

Les hypertendus étant rarement traités avec un seul médicament, les études concernant un produit donné se référeront le plus souvent à l'utilisation de ce médicament en association avec d'autres.

Avant de commercialiser un antihypertenseur, on en étudie généralement les effets surtout sur l'hypertension modérée ou grave. Il faudrait désormais avoir une idée plus claire de la valeur du traitement des hypertensions bénignes à l'aide de médicaments plutôt que par de seules mesures générales, et reconnaître les situations dans lesquelles l'hypertension est trop ou pas assez traitée.

Sur la base d'observations spontanées ou de travaux non contrôlés, on a publié nombre d'informations erronées concernant les réactions adverses aux antihypertenseurs. Des études comparées ouvertes pourront apporter des

indications valables à condition d'avoir été soigneusement préparées et que les patients aient été affectés dans les divers groupes de manière aléatoire. Il pourrait être bon de vérifier dans les populations étudiées la fidélité des patients à leur traitement, en procédant au moins de temps en temps à la recherche du médicament ou de ses métabolites dans le sang ou les urines. Des épreuves du même genre peuvent aider à dépister des traitements concurrents.

Comme de nombreux patients auront par le passé reçu d'autres médicaments, il faudra en prendre note de manière à pouvoir analyser séparément chaque cas.

#### 4.1.2 *Médicaments antirhumatismaux*

En ce qui concerne les antirhumatismaux, plusieurs facteurs concourent à rendre particulièrement nécessaires des études très approfondies après la mise sur le marché : ces médicaments sont utilisés pendant de très longues périodes; certains d'entre eux n'atteignent leur efficacité maximale qu'après un assez long délai; pour quelques composés, il n'y a pas de modèle adéquat qui permette une étude expérimentale sur l'animal; enfin, la gravité de l'atteinte rhumatismale peut varier spontanément chez un malade. Les études peuvent aussi faire apparaître une diminution de l'efficacité du médicament avec le temps. Elles sont enfin le seul moyen de mettre en évidence un effet prophylactique, ou un effet médicamenteux influençant l'évolution naturelle de la maladie. Des épreuves (de laboratoire) à objectifs multiples, des tests fonctionnels quantifiés et des mesures directes de l'activité anti-inflammatoire (radiologie, fixation de radio-isotopes, mesure du rayonnement infrarouge des articulations) sont autant de paramètres souhaitables dans ces études de longue haleine.

Parmi les écueils les plus fréquents figurent la fidélité ou la non-fidélité du patient à son traitement, et le manque de conscience des chercheurs qui peuvent ne pas vérifier si le régime a été observé de façon suivie pendant une longue période.

Dans un tel domaine, on ne saurait trop insister sur la valeur des études internationales multi-centres prolongées, comme celles qui ont été entreprises par la Ligue européenne contre le Rhumatisme et complétées par des recherches pharmacologiques spécifiques d'autres types. Ces études peuvent être menées dans des centres équipés de façon idéale et apporter des données comparatives sur une série de médicaments, indiquant les mérites relatifs de chacun d'entre eux et sa place dans l'arsenal thérapeutique. Malgré quelques variantes dans l'utilisation des médicaments dans certains pays d'Europe, on peut établir un protocole commun. Il est indispensable de normaliser autant que faire se peut les autres formes de traitement administrées concurremment, et notamment la physiothérapie. L'interférence des thérapeutiques non médicales intensives chez les malades hospitalisés justifie amplement les études sur les patients traités en ambulatoire. Pour obtenir une fiabilité optimale, les données devraient être soumises à une analyse critique centrale.

### 4.1.3 *Contraceptifs hormonaux*

La contraception hormonale étant susceptible d'être utilisée pendant une période pouvant atteindre trente ans, il est indispensable de faire une évaluation de longue haleine des effets souhaités et indésirables. L'expérience acquise jusqu'à présent confirme que certains de ces derniers ne peuvent être reconnus, ou leur importance clinique déterminée, avant de nombreuses années. Compte tenu du type de réaction défavorable qui risque d'intervenir à long terme (apparition d'une tumeur maligne, effets métaboliques, retentissement sur la paroi vasculaire), une anamnèse et un examen médical poussés devront être faits au moment de l'admission dans l'étude, afin d'enregistrer les facteurs prédisposants possibles en vue de s'y référer ultérieurement, lors de l'analyse des effets adverses. Il est particulièrement nécessaire de noter les prises antérieures de contraceptifs hormonaux, car nombreuses sont les utilisatrices d'un produit donné qui en ont précédemment employé un autre.

L'un des paramètres importants de l'étude est le taux de terminaison, qui peut donner une indication des réactions défavorables importantes ou de l'échec de la contraception. Il n'est pas nécessaire que les études soient comparatives.

Leurs limites sont les suivantes :

- elles ne peuvent être menées que dans des centres susceptibles d'apporter une collaboration optimale; or ces centres pourront en fait ne pas traiter une population typique de la manière qui se pratique sur le terrain;
- la dimension de l'échantillon, même dans des études ambitieuses, peut être trop réduite pour permettre de déceler des risques à long terme et à faible incidence, tels que l'apparition de néoplasmes;
- les sujets ont en général choisi personnellement les produits utilisés, de sorte qu'une répartition aléatoire est impossible.

Des études telles que celles qui sont patronnées par l'OMS au plan mondial doivent tenir compte des différences dans les populations, les conditions de vie, la nutrition, ainsi que de l'incidence des maladies endémiques.

Pour l'étude des effets cancérogènes possibles, des études spécifiques de cohortes ou de contrôle de cas doivent être poursuivies pendant une période minimum de 15 ans.

## **5. INTERET DES APPROCHES EPIDEMIOLOGIQUES POUR LA SURVEILLANCE DES REACTIONS DEFAVORABLES**

### **5.1 Généralités**

Quand on étudie les éventuelles réactions défavorables d'un médicament, qui n'auraient pas été identifiées avant sa mise sur le marché, il faut observer tous les « incidents » survenant durant le traitement, qu'ils paraissent ou non en rapport avec celui-ci.

On dispose, pour le dépistage et l'étude des effets secondaires, de différentes méthodes qui seront discutées plus loin et qui doivent être considérées comme se complétant mutuellement.

L'adoption de certains systèmes très élaborés peut exiger des efforts et des dépenses considérables; il faut donc déterminer soigneusement et de façon suivie la valeur relative de chaque système si l'on veut adopter des priorités adéquates et mettre en place un ensemble de techniques équilibré.

Si les médicaments nouveaux sont le plus susceptibles d'exiger une étude intensive, on devra aussi s'occuper de certains médicaments plus anciens, potentiellement toxiques, auxquels on a découvert de nouvelles applications, par exemple la pénicillamine et le lévamisole.

Réunir des informations suffisantes sur les réactions défavorables aux préparations en vente libre utilisées sans ordonnance est généralement difficile, ne serait-ce que parce que le médecin ne sait pas toujours que son patient en a fait usage, et que les ventes ne sont pas inscrites au registre des ordonnances. Cependant, certains de leurs ingrédients sont parfois aussi prescrits par un médecin et cela permet d'obtenir certaines indications sur leurs effets nocifs.

### **5.2 Etudes de cohorte**

Elles peuvent être rétrospectives ou prospectives. La méthode prospective, quoique d'un grand intérêt pour des domaines bien déterminés, convient mal à la recherche des réactions défavorables très rares ou à long terme, car nombre de sujets disparaîtront en cours d'étude, dès lors que celle-ci est de longue haleine. Les études rétrospectives sont préférables dans ce cas.

### **5.3 Autorisation sous réserve de surveillance, d'enregistrement ou de contrôle**

Les techniques en la matière, discutées en détail au cours de précédents symposiums, sont intéressantes quand, au moment où un produit nouveau fait son apparition, on a des raisons de penser qu'il pourrait se produire des réactions défavorables inhabituelles, par exemple quand le médicament diffère notablement par ses propriétés des produits antérieurement employés. Il importe de n'utiliser ces techniques que de façon sélective, car elles exigent des

efforts considérables et présentent cet inconvénient qu'il peut ne pas y avoir de groupe témoin. Il pourra être difficile aussi d'obtenir des médecins qu'ils continuent à fournir des informations pendant un laps de temps qu'ils jugent trop prolongé; ils peuvent aussi craindre que cela n'interfère avec le secret médical ou la liberté de prescription; certains même pourront être entraînés de ce fait à prescrire d'autres médicaments.

#### 5.4 Surveillance spontanée

On peut y voir un moyen d'être alerté très tôt sur les réactions adverses, et le système a permis d'identifier des réactions particulières. Dans la mesure où l'on connaît les taux de déclaration et le nombre de prescriptions, on peut en tirer des indications sur la fréquence d'un effet secondaire donné. Cette méthode n'est pas onéreuse, mais il est important qu'une proportion plus considérable de praticiens comprenne les objectifs de cette surveillance et admette qu'il leur incombe de déclarer les effets notés.

L'intérêt du procédé pourrait être plus grand encore si les médecins prenaient l'habitude de signaler non seulement ce qu'ils soupçonnent être une réaction adverse, mais aussi tous les incidents défavorables (comme cela a été indiqué plus haut), ou les symptômes inexplicables. Le système des centres de surveillance des réactions aux médicaments devrait permettre en principe d'obtenir plus d'informations qu'une analyse de la littérature médicale, car il est plus facile pour le praticien d'envoyer une déclaration dans un centre que de préparer une lettre ou un article pour une revue.

Pour éviter tout double emploi, il serait bon d'indiquer *grosso modo* les types d'information qu'il est inutile de déclarer (effets mineurs déjà connus de certains produits largement utilisés, etc.).

Il faudrait étudier des moyens de simplifier la procédure de déclaration et de lui donner un certain intérêt; les informations en retour au déclarant et la publication périodique des rapports peuvent inciter les médecins à poursuivre leur collaboration, et le centre doit être en mesure de répondre à leurs questions. Il faudrait aussi organiser des échanges adéquats d'information avec l'industrie, car les données dont dispose chacune des parties en cause sont souvent complémentaires.

Le travail des différents centres nationaux tend lui aussi à être quelque peu complémentaire, car il est des réactions adverses qui s'observent beaucoup plus tôt dans un pays que dans d'autres, leur fréquence en un endroit donné pouvant s'expliquer par des différences génétiques.

Les centres de surveillance des médicaments devraient aussi considérer comme de leur devoir de donner à la population une vue impartiale du problème des réactions défavorables et de la mettre au courant du travail accompli pour reconnaître et éviter les risques en ce domaine.

## 5.5 Surveillance intensive à l'hôpital

Cette surveillance n'est possible que dans certains centres, mais elle peut à la fois donner précocement l'alerte et fournir des données quantitatives concernant les réactions adverses, même si la population en cause est loin d'être représentative de la population de malades en général.

Si l'on veut éviter les associations de pur hasard, il faut noter en détail les incidents défavorables, en précisant bien la séquence chronologique, la nature exacte de l'événement (de manière à pouvoir le rattacher à d'éventuelles données pertinentes dans la littérature). Les faits cliniques doivent en outre être évalués par plus d'un clinicien, de manière à éviter toute déformation du fait de l'observateur.

Deux approches quelque peu différentes peuvent être envisagées; dans un cas, on enregistre les effets défavorables en tant que tels, ce qui permet d'obtenir un volume considérable de données susceptibles de se prêter à une analyse statistique; dans l'autre, on étudie en détail une gamme limitée de ce que l'on soupçonne être des réactions adverses, et l'évaluation d'une possible relation de cause à effet est une question de jugement clinique.

Sous réserve de satisfaire aux conditions indiquées ci-dessus, la surveillance intensive peut, bien que non comparative, constituer un outil important pour le dépistage des réactions défavorables, notamment en milieu hospitalier, et il faut encourager la constitution de programmes en ce domaine.

## 5.6 Observations fortuites

On ne négligera pas non plus les observations fortuites qui peuvent être publiées dans les journaux et revues médicaux; il conviendra toutefois de tenir compte de leur caractère aléatoire, et, si l'on veut éviter de voir s'accumuler des fictions, ce matériel devra régulièrement faire l'objet d'un examen critique (voir aussi section 5.8).

## 5.7 Interconnexion des dossiers médicaux

L'interconnexion des dossiers médicaux peut venir compléter toutes ces méthodes. On utilise les registres existants (par exemple du cancer, des causes de décès, des malformations congénitales), les dossiers sur l'utilisation des médicaments et les données sur les prescriptions dont peut disposer un service de santé national ou une entreprise pharmaceutique publique.

Cette approche a fait ses preuves dans l'étude de points spécifiques, par exemple l'hypothèse d'un lien entre le cancer du sein et les traitements par la réserpine. Elle se prête particulièrement au dépistage des réactions adverses à long terme et dont l'incidence est faible.

Elle présente comme avantages de pouvoir couvrir l'ensemble d'un pays, d'avoir un prix de revient relativement faible, et de permettre le rassemblement

et l'analyse rapides des données dès que l'on vient à soupçonner quelque chose. Elle présente en revanche cet inconvénient que le matériel réuni n'est pas totalement axé sur le médicament.

Des problèmes se posent à propos du secret des informations fournies sur les patients, et des différences dans l'enregistrement des données et l'identification des malades. Ces problèmes ne sont certainement pas insurmontables, même si jusqu'à présent seul un petit nombre de pays ont réussi à les résoudre dans une mesure appréciable.

Il faut noter que l'interconnexion des données exige un contrôle étroit et centralisé des informations, et que ce sont les petits pays possédant un système de soins de santé publique qui sont le mieux placés pour établir dans un proche avenir des programmes avancés en ce domaine.

## 5.8 Documentation pharmacologique

L'ensemble de ce qui a été publié comprend beaucoup de données qui se répètent sur les réactions adverses, de même que du matériel encore assez faiblement étayé. Les journaux ont en fait un rôle utile à quatre points de vue :

- a) la publication d'*observations fortuites* peut stimuler les discussions dans les cercles médicaux et susciter de nouveaux rapports, ce qui permettra de confirmer ou de réfuter rapidement la relation de cause à effet soupçonnée;
- b) la diffusion de *données quantifiées* tirées d'études spécifiques sur des réactions adverses que l'on sait déjà exister;
- c) la divulgation des rapports reçus par les *centres de surveillance* sur des réactions adverses suspectées, surtout quand on a déjà des raisons de penser à une relation de cause à effet, et aussi afin de susciter de nouveaux rapports;
- d) enfin, la parution de *revues critiques* de la littérature, et en particulier des rapports sur des cas isolés, afin de distinguer les faits réels de la fiction.

Il faudrait encourager les éditeurs de journaux médicaux à fournir, quand ils publient des données nouvelles sur les réactions adverses, toutes les données antérieures paraissant pertinentes (qu'elles viennent de la littérature, des archives des organes de contrôle des médicaments, ou des laboratoires pharmaceutiques), afin de replacer le nouveau rapport dans son contexte réel. Une documentation non pharmacologique peut aussi être intéressante, en particulier si l'effet observé a déjà été décrit comme «idiopathique».

## 5.9 Rôle de l'OMS

Il existe actuellement, entre les différents centres de surveillance des réactions adverses, un certain double emploi des travaux (études poursuivies, rapports publiés) inévitable jusqu'à un certain point. Le symposium a noté avec approbation le renouveau et l'expansion actuels du système international d'observation des réactions défavorables aux médicaments, qui a maintenant sa base au centre collaborateur de l'OMS à Uppsala. Il devrait être possible, grâce à ce programme, d'arriver à une coordination beaucoup plus poussée entre les différents centres nationaux.<sup>a</sup>

Les pays qui, pour l'instant, ne participent pas activement au programme devraient envisager sérieusement de le faire, et il faudrait établir des relations plus étroites entre le programme et les projets de surveillance intensive. Le symposium a pris note des recherches actuellement menées sur les relations entre le programme et l'industrie pharmaceutique, dans le but d'utiliser aussi efficacement que possible les informations dont dispose chacune des parties, tout en respectant la nécessité de traiter comme confidentielles les données fournies à ce titre.

## 6. RECOMMANDATIONS

### 6.1 Essai clinique des médicaments

1. Comme le plus grand obstacle à la réalisation d'essais cliniques sûrs et efficaces des médicaments demeure le manque de spécialistes bien formés en pharmacologie clinique et d'installations pour leur travail, les gouvernements devraient inscrire au nombre des principales priorités le développement de la formation et l'ouverture de possibilités de carrière en ce domaine, ainsi que l'ont déjà signalé de précédents symposiums.

2. Il faudrait accorder aux organismes de contrôle des médicaments l'autorité et les effectifs nécessaires pour leur permettre d'apprécier l'opportunité d'étudier en clinique humaine des composés chimiques nouvellement mis au point. Les stratégies adoptées devraient être souples, afin d'éviter tout délai inutile et de permettre de préciser, pour chacun des produits en cause, les travaux précliniques à entreprendre. La mise en place d'une pareille structure paraît difficilement réalisable à l'heure actuelle dans certains pays, aussi faudrait-il étudier la possibilité de créer, sous les auspices de l'OMS, un comité

---

<sup>a</sup> OMS, Série de Rapports techniques, N° 498, 1972.

chargé de conseiller les autorités sur les demandes d'autorisations de mise à l'étude d'un médicament. Dans l'intervalle, les gouvernements devraient à tout le moins s'assurer que les organismes chargés du contrôle des médicaments sont bien tenus au courant des études en cours.

3. Il faudrait instituer une procédure analogue à celle qui a été définie à l'alinéa 2), pour les autorisations de faire de nouvelles études cliniques concernant des médicaments déjà sur le marché.

4. Les médecins qui procèdent à des enquêtes cliniques devraient être informés mieux que ce n'est souvent le cas sur les études précliniques et cliniques faites du produit en question, sur sa formulation pharmaceutique (et tout changement qui pourrait y être apporté), enfin, sur la nécessité de respecter strictement le protocole.

5. Il faudrait constituer des commissions de déontologie, de préférence à l'échelon local ou régional et les charger d'évaluer les mérites des essais cliniques proposés sur les plans éthique, légal et scientifique.

6. Il faudrait suivre de plus près les essais cliniques expérimentaux, afin de réduire les risques pour les sujets, en préparant par exemple des protocoles permettant de réduire la portée et la durée des études.

7. Il conviendrait de s'assurer, par des dispositions légales ou autres, que les études cliniques ne sont entreprises que pour des raisons suffisamment impérieuses, que les risques en sont acceptables, qu'on a obtenu des sujets un consentement éclairé, et que les principes définis ci-dessus, de même que ceux qui découlent de la Déclaration d'Helsinki (1964), modifiée à Tokyo (1975), ont bien été respectés.

8. Gouvernements, médecins et pharmacologistes cliniques doivent ensemble travailler à fournir à la population une information adéquate et impartiale sur la nécessité des recherches cliniques et les mesures prises pour exclure les risques inutiles ou disproportionnés.

9. Les dispositions en faveur des malades soumis à des essais cliniques doivent également s'appliquer aux volontaires en bonne santé, si l'étude fait appel à eux.

10. Il est indispensable de garantir par une assurance, couvrant tous les risques et cautionnée au besoin par l'Etat, les sujets des enquêtes cliniques.

## **6.2 Evaluation des médicaments après leur mise sur le marché**

1. Si l'on veut qu'un médicament continue à être utilisé selon les données les plus récentes, il est indispensable de mieux intégrer tous les types d'information

dont on viendra à disposer après sa mise sur le marché (résultats d'études planifiées, rapports spontanés sur l'efficacité du médicament, sources diverses d'informations concernant les réactions adverses).

2. En ce qui concerne les médicaments susceptibles d'être administrés pendant de nombreuses années, il est nécessaire de procéder à des études de très longue durée afin de rassembler des données sur les changements possibles d'efficacité, les effets sur la qualité de la vie, enfin, les réactions et interactions à long terme.

3. La planification des études à long terme entreprises pour mesurer l'efficacité d'un produit, après la mise de celui-ci sur le marché, laisse souvent à désirer; il faut donc affiner ou mettre au point les techniques de recherche en ce domaine; à ce stade, les essais tant ouverts qu'«à l'aveugle» peuvent apporter des données de meilleure qualité que celles que l'on obtient généralement, notamment pour les antihypertenseurs, les antirhumatismaux ou les contraceptifs hormonaux. Les études doivent comporter une vérification de la conscience avec laquelle les patients suivent leur traitement.

4. Il faudrait aussi entreprendre des études comparant de nombreux médicaments sur de longues périodes, par exemple sous le patronage d'associations scientifiques, afin de compléter les études pharmacologiques faites par l'industrie et d'obtenir des données sur la place respective de chaque produit dans l'arsenal thérapeutique.

5. Pour les médicaments d'usage prolongé, des études internationales multi-centres sont nécessaires afin de déterminer dans quelle mesure leurs effets sont en fin de compte influencés par des facteurs nationaux et régionaux.

### **6.3 Surveillance des réactions adverses aux médicaments**

1. De même que les données sur l'efficacité, les données concernant les réactions adverses aux médicaments déjà sur le marché devraient être mieux intégrées qu'elles ne le sont actuellement, pour que l'on puisse utiliser au mieux toutes les sources d'information disponibles et tirer plus rapidement les conclusions nécessaires.

2. Il faudrait chercher à inciter davantage les médecins à déclarer spontanément les réactions adverses qu'ils ont enregistrées, d'une façon qui soit plus efficace pour la collectivité.

3. Il faudrait analyser l'expérience déjà acquise par certains pays en matière d'interconnexion des dossiers médicaux, afin de déterminer jusqu'à quel point les méthodes peuvent être transposées ailleurs pour identifier des réactions adverses relativement rares et n'intervenant qu'après une administration prolongée du médicament.

4. Le rôle de la littérature médicale dans la déclaration des réactions adverses doit être étudié soigneusement, car, à l'heure actuelle, des informations qui pourraient être précieuses se trouvent noyées sous un flot de données périmées et faisant double emploi.

5. La mise en place d'un système international de surveillance des réactions adverses aux médicaments, avec pour centre Uppsala, doit être une occasion d'en élargir la base, de manière à pouvoir utiliser des sources de renseignements autres que ceux que fournissent les centres nationaux, et notamment l'industrie.

#### **6.4 Directives applicables à l'évaluation clinique**

1. Il faudrait continuer à élaborer des directives applicables à l'évaluation clinique de groupes déterminés de médicaments, comme celles qui ont été établies par le groupe de travail OMS sur l'harmonisation des règles relatives aux essais cliniques des médicaments - médicaments antihypertenseurs, et les publier sous forme de recommandations adressées aux chercheurs médicaux.

2. Il faudrait encourager les institutions nationales et régionales qui préparent des directives concernant les problèmes cliniques posés par les applications nouvelles des médicaments à tenir compte des règles et recommandations formulées par l'OMS ou d'autres organismes, afin d'éviter d'inutiles discordances.

### **7. THEMES A DISCUTER AU COURS DE SESSIONS ULTERIEURES**

A la longue liste de thèmes d'étude déjà suggérée par le sixième symposium,<sup>a</sup> les participants ont estimé qu'il conviendrait d'ajouter ce qui suit :

#### **7.1 Thèmes généraux**

Parmi les thèmes évoqués au cours de la réunion ou proposés par des participants comme demandant à être discutés de façon plus détaillée, on citera :

- la situation juridique du pharmacologiste clinique expérimentateur;
- une comparaison du flux d'informations pharmacologiques destinées aux médecins dans différents types de société;
- la stricte responsabilité des fabricants sur le plan des recherches cliniques;

---

<sup>a</sup> Voir : Le rôle de la pharmacologie clinique dans le contrôle des médicaments : rapport sur un symposium, 1977 (ICP/PHA 004).

- le processus de consentement éclairé du sujet;
- les études pharmacologiques chez les patients atteints d'affections hépatiques ou rénales;
- les contraintes d'ordre éthique qui s'imposent au médecin employé dans l'industrie pharmaceutique ou par les organismes de contrôle des médicaments;
- les divergences entre les décisions réglementaires (avec citation de cas);
- l'éthique de la recherche promotionnelle;
- le concept de «médicaments essentiels» dans les pays industrialisés;
- l'évaluation des associations anciennes de médicaments;
- la quantification des répercussions que peuvent avoir les mesures de contrôle des médicaments sur la santé de la collectivité.

## **7.2 Thèmes spécifiques**

Il faudra, au cours des réunions futures, consacrer une ou plusieurs séances à l'examen des projets de règles ou de directives sur l'étude clinique de groupes déterminés de médicaments (voir section 3.2) préparés à l'avance par un groupe de travail.

## Annexe I

# GUIDE POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

## 1. Introduction

Le traitement pharmacologique réduit la morbidité et la mortalité chez les hypertendus. L'évaluation clinique des produits susceptibles d'être utiles à cet égard doit se conformer aux principes universellement adoptés et qui ont été exposés dans la Série des Rapports techniques de l'OMS (N° 403, 1968<sup>a</sup> et N° 563, 1975<sup>b</sup>). Ces principes sont présentés ci-dessous sous forme d'un guide pour les responsables d'enquêtes cliniques.

## 2. Premières études sur l'homme

### 2.1 Première administration à l'homme/études pharmacodynamiques

Ces études peuvent être menées soit sur des volontaires en bonne santé, soit sur des hypertendus légers, aucun risque supplémentaire n'étant à craindre. Le type d'action à attendre du produit devra si possible être déjà connu grâce aux études sur l'animal. On devra évaluer les effets secondaires et les effets pharmacodynamiques à différentes doses. Il est souhaitable de procéder à des études pharmacocinétiques. Si cela n'est pas réalisable, des mesures pharmacodynamiques pourront fournir les informations nécessaires. Les mesures pharmacocinétiques devront être validées par une évaluation pharmacodynamique : on sera sûr ainsi de n'avoir pas négligé un métabolite actif, ou une fixation sur récepteur prolongée après la clairance plasmatique. On vérifiera le délai, l'amplitude et la durée de l'activité après administration d'une dose unique, puis de doses répétées.

### 2.2 Essais thérapeutiques pilotes/études de posologie

La sélection des patients doit se faire selon les mêmes principes que pour les essais cliniques contrôlés (voir ci-dessous). La pression sanguine devrait

---

<sup>a</sup> OMS, Série de Rapports techniques, N° 403, 1968 (*Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments*. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS).

<sup>b</sup> OMS, Série de Rapports techniques, N° 563, 1975 (*Guide pour l'évaluation des médicaments à usage médical*. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS).

demeurer stable (voir paragraphe 3) au cours du stade initial d'administration de placebo (ou du traitement de départ, si l'on juge contraire à l'éthique d'administrer seulement un traitement placebo). La fréquence d'administration sera déterminée en premier lieu d'après la durée d'action chez l'homme. Si le médicament est donné à intervalles peu fréquents (par exemple une fois par jour), l'effet devra être mesuré juste avant l'administration de la dose suivante. La posologie sera faible pour commencer, puis augmentée progressivement à intervalles adéquats. Le fait de parvenir ainsi à une dose d'entretien bien tolérée et abaissant efficacement la pression sanguine ne signifie pas que la même dose aurait été bien supportée au début du traitement. On devra déterminer les relations entre les doses et les réponses chez des patients atteints d'hypertension à des degrés de gravité divers. On procédera non seulement à l'évaluation habituelle de l'innocuité du produit, mais aussi à une appréciation des effets secondaires (voir ci-dessous). Les exigences en ce qui concerne les essais de toxicologie sur l'animal ont été discutées dans le N° 341 de la Série des Rapports techniques de l'OMS (1966).<sup>4</sup> Les antihypertenseurs sont en général administrés pendant de longues périodes; il est donc nécessaire de poursuivre les études toxicologiques pendant suffisamment longtemps avant de commencer une évaluation à long terme. Des études de trop brève durée pourraient amener à arrêter un traitement qui réussit.

### 3. Essais thérapeutiques contrôlés

On ne doit entreprendre d'essai contrôlé que si les études initiales ont fait entrevoir la possibilité d'une utilité thérapeutique du médicament. Ces essais devront être planifiés et menés selon des critères scientifiques reconnus.

Les médicaments qui, par leur essence même, ne doivent pas être utilisés seuls (par exemple un vasodilatateur périphérique entraînant une tachycardie réflexe et une augmentation du volume plasmatique) peuvent être évalués en association avec d'autres agents qui viennent contrebalancer certains effets hémodynamiques indésirables.

*Note* : Si à un moment quelconque d'un essai thérapeutique la pression sanguine s'élève à un niveau inacceptable, le patient devra être mis sous traitement classique.

#### 3.1 Méthodes d'observation

##### 3.1.1 *Pression sanguine et fréquence cardiaque*

La pression sanguine devrait de préférence être mesurée par le même observateur, selon une procédure normalisée et à des moments déterminés.

---

<sup>4</sup> OMS, Série de Rapports techniques, N° 341, 1966 (*Principes applicables à l'étude préclinique de l'innocuité des médicaments*. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS).

Il est recommandé de mesurer la pression sanguine et la fréquence cardiaque en position allongée (généralement, deux ou trois mesures consécutives après un laps de temps de repos déterminé) et en station debout (on prend généralement une seule mesure après une minute de station verticale), et il est également souhaitable de répéter cette mesure à la fin d'une épreuve d'exercice simple. Si les résultats de ce test apparaissent tant soit peu inquiétants, il sera bon de répéter les mesures pendant et après une épreuve ergométrique standard.

Les méthodes de mesure de la pression sanguine spécifiées dans le N° 168 de la Série des Rapports techniques (1959)<sup>a</sup> demeurent valables, ainsi que les commentaires additionnels du Comité OMS d'experts de l'hypertension artérielle et des cardiopathies ischémiques (1962)<sup>b</sup> sur la désirabilité d'utiliser un instrument réduisant le biais de l'observateur.

On mesurera la pression sanguine de façon aussi précise que possible, en général à 1-2 mmHg près.

En mesurant la pression sanguine, l'observateur devrait ignorer les valeurs obtenues lors de la précédente série d'observations, afin d'éviter tout biais.

Des recherches chimiques et hématologiques (y compris l'examen du fond de l'œil) doivent être pratiquées à intervalles appropriés, selon le stade de développement du médicament. C'est seulement au début, ou encore au début et à la fin de l'essai, qu'il est nécessaire de pratiquer un examen physique, une radiographie thoracique et un électrocardiogramme.

Il pourra être bon de contrôler plus fréquemment l'électrocardiogramme au cours de la première semaine du traitement, si les médicaments utilisés sont connus pour avoir un effet défavorable sur la conduction intracardiaque ou sur le rendement cardiaque.

### 3.1.2 *Effets secondaires*

L'évaluation du médicament doit comporter des questions qui donneront au patient l'occasion de signaler d'éventuels effets secondaires. L'utilisation de listes de pointage risque d'entraîner l'enregistrement d'un taux faussement élevé d'effets secondaires si l'on ne prévoit pas, pendant l'étude, de période de traitement placebo. On devrait tenir compte aussi des sentiments subjectifs du patient, qui peuvent être exprimés quantitativement par l'intermédiaire de diverses méthodes (par exemple, celle des échelles analogues).

---

<sup>a</sup> OMS, Série de Rapports techniques, N° 168, 1959 (*Hypertension et cardiopathies coronariennes : classification et critères pour les études épidémiologiques*. Premier rapport du Comité d'experts des maladies cardio-vasculaires et de l'hypertension).

<sup>b</sup> OMS, Série de Rapports techniques, N° 231, 1962 (*Hypertension artérielle et cardiopathies ischémiques : prévention*. Rapport d'un Comité d'experts).

### 3.2 Critères applicables à l'admission des patients

Il est souhaitable de fixer des critères d'admission pour s'assurer que la population de patients convient à l'étude envisagée. Il faut prendre soin de ne pas administrer un médicament nouveau à une «sélection négative» de patients résistant à tous les autres médicaments dont on dispose déjà. Les entorses aux critères posés n'invalideront pas nécessairement l'essai, mais risquent d'en réduire la sensibilité. On pourra fixer comme suit les limites raisonnables de la pression sanguine chez les patients à faire entrer dans l'étude et les variations acceptables à deux ou trois reprises distinctes durant une période de traitement par placebo :

- pression diastolique moyenne en position allongée : 96-104 mmHg, avec une variation maximale de 10 mmHg;
- pression diastolique moyenne en station debout : 105-115 mmHg, avec une variation maximale de 14 mmHg.

Si les valeurs sont beaucoup plus élevées, il n'est pas recommandé de prolonger la période de traitement placebo qui devra au contraire être maintenue jusqu'à ce que les variations rentrent dans les fourchettes indiquées. La diminution de la pression diastolique prise en position verticale ne doit pas dépasser 5 mmHg entre les deux dernières lectures. C'est particulièrement important pour les pressions sanguines se situant dans le bas de la fourchette.

On prolongera la période de traitement placebo chez les patients dont la pression sanguine aura diminué de plus de 5mmHg.

### 3.3 Types d'essais thérapeutiques contrôlés

En matière d'hypertension, il existe plusieurs types d'essais thérapeutiques contrôlés, selon les questions auxquelles il s'agit de répondre.

#### 3.3.1 *Essais contrôlés avec placebo*

Pour les essais contrôlés avec placebo (et aussi pour les essais contrôlés comparatifs - voir paragraphe 3.3.2), on peut utiliser deux grands systèmes, à savoir la comparaison entre patients (essai portant sur des groupes parallèles de malades) ou la comparaison chez un même patient. Après une période initiale au cours de laquelle tous les patients sont sous placebo, on répartit aléatoirement ces patients en deux groupes. Si l'essai comporte une comparaison entre des malades différents, on continuera à administrer un placebo aux patients d'un groupe, tandis que ceux de l'autre groupe recevront un traitement actif. Si l'on adopte le système des comparaisons chez un même malade, tous les patients recevront le traitement actif et le placebo, pendant un laps

de temps déterminé (la moitié des patients recevant pour commencer le placebo et l'autre moitié le traitement actif). Les deux approches ont leur utilité, leurs avantages et leurs inconvénients. Les comparaisons entre patients exigent un plus grand nombre de sujets. Il est important, dans les essais comparatifs chez les mêmes malades, de prêter toute l'attention voulue à la durée de l'action antihypertensive; les périodes d'évaluation devront donc être suffisamment prolongées pour éviter les effets de report. Quand, dans les études comparées chez les mêmes patients, on utilise des produits dont on présume qu'ils peuvent entraîner des réactions de privation ou des effets de rebond, on inscrira au protocole de l'essai une période appropriée de sevrage progressif. On notera que la pression sanguine des sujets qui reçoivent un placebo, lorsque celui-ci est administré en deuxième lieu, peut être plus faible que celle des sujets qui reçoivent d'abord le placebo. Enfin, il est important d'étudier le médicament à sa dose optimale (voir paragraphe 3.3.2).

### 3.3.2 *Essais comparatifs contrôlés*

Si les essais contrôlés avec placebo, menés selon la technique en double aveugle, apportent des indications sur l'effet antihypertenseur du produit étudié, on peut obtenir des informations de beaucoup plus grande importance par une évaluation du médicament par rapport à des produits déjà existants et dont on connaît la valeur. On peut utiliser pour cela les deux types d'essais mentionnés au paragraphe 3.3.1, à savoir les comparaisons entre patients et sur les mêmes patients.

Il est de la plus haute importance, dans un essai comparatif contrôlé, d'étudier les médicaments à leur dose optimale. Cela peut se faire de plusieurs façons :

- a) par la détermination des doses avant l'étude proprement dite;
- b) par des augmentations fixes de dose au cours de l'essai (chaque patient recevant toute la série de doses déterminée à l'avance);
- c) par la détermination individuelle des doses au cours de l'essai (les augmentations de dose étant déterminées individuellement pour chaque patient selon sa réponse tensionnelle).

### 3.3.3 *Essais de longue durée*

Les essais thérapeutiques de longue durée des médicaments antihypertenseurs ont essentiellement pour but d'exclure l'apparition d'une tolérance (diminution de l'effet antihypertenseur) et de surveiller l'apparition de réactions adverses tardives. On appliquera les mêmes critères concernant l'admission des patients et les mêmes procédures normalisées. Les bilans pourront

être pratiqués à intervalles plus éloignés (par exemple un à deux mois). Les épreuves de laboratoire pourront être progressivement espacées (par exemple, un mois avant traitement, puis à trois mois, six mois, un an et ensuite annuellement). Ces études à long terme doivent porter sur cent patients par an au moins. Si elles sont menées dans le cadre d'essais multi-centres, il faudra particulièrement veiller à une normalisation et à une coordination méticuleuses.

#### **4. Interactions médicamenteuses**

Ces interactions peuvent être soit défavorables - elles se produisent alors la plupart du temps avec des médicaments utilisés pour des maladies concomitantes - soit favorables, comme dans les combinaisons de médicaments anti-hypertenseurs. On recherchera ces interactions au cours des essais thérapeutiques; si l'on a quelque raison de penser qu'il s'en produit, il faudra mener sur elles une étude adéquate. On prêtera une attention toute particulière aux interactions possibles avec les médicaments couramment utilisés chez les hypertendus.

## Annexe II

### LISTE DES PARTICIPANTS

#### *Algérie*

Dr H. Abdelkader, Institut de Pharmacologie de l'Université de Lausanne, Suisse

#### *Allemagne, République fédérale d'*

Professeur L. Blumenbach, Directeur de l'Institut pour les Médicaments, Bureau fédéral de la Santé, Berlin (Ouest)

Professeur H. Friebel,<sup>a</sup> Commission des Médicaments du Corps médical allemand, Cologne

Professeur H. Kewitz,<sup>a</sup> Clinique Steglitz, Institut de Pharmacologie clinique, Université libre de Berlin, Berlin (Ouest)

Professeur H. Kleinsorge,<sup>a</sup> Neustadt

Professeur L. von Manger-Koenig, Consultant spécial pour les Affaires médicales, Ministère fédéral de la Jeunesse, de la Famille et de la Santé, Bad Honnef-Rhöndorf

Dr E. Tschöpe,<sup>a</sup> Institut pour les Médicaments, Bureau fédéral de la Santé, Berlin (Ouest)

Professeur Ellen Weber, Professeur de Pharmacologie et de Toxicologie, Chef de la Division de Pharmacologie clinique à la Clinique universitaire médicale, Heidelberg

#### *Autriche*

Dr Ingeborg Eichler,<sup>a</sup> Institut fédéral pour la Pharmacologie et la Balnéologie expérimentale, Vienne

Dr G. Hitzemberger, Chef de la Division de Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine de l'Université de Vienne, Vienne

---

<sup>a</sup> Frais de participation non pris en charge par l'OMS.

### *Belgique*

M. M.B. Huyghe,<sup>a</sup> Inspecteur général de la Pharmacie, Ministère de la Santé publique et de la Famille, Bruxelles

Dr J. Reuse, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université libre de Bruxelles

### *Danemark*

M. H. Hovgaard,<sup>a</sup> Chef du Département administratif, Laboratoire pharmaceutique du Service national de Santé, Brønshøj

Professeur E.F. Hvidberg, Département de Pharmacologie clinique, Hôpital universitaire, Copenhague

### *Finlande*

Dr E. Alhava, Chef du Département de Pharmacologie et de Microbiologie, Laboratoire national pour le Contrôle des Médicaments et Produits pharmaceutiques, Helsinki

Dr P.J. Neuvonen,<sup>a</sup> Lecteur en Pharmacologie clinique, Département de Pharmacologie clinique, Université d'Helsinki

### *France*

M. P. Grech, Adjoint au Directeur, Direction de la Pharmacie et du Médicament, Ministère de la Santé et de la Famille, Paris

Professeur G. Olive,<sup>a</sup> Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Paris

### *Grèce*

Professeur W. Tsourouksoglou, Directeur du premier Département de Médecine interne, Faculté de Médecine de l'Université de Salonique

### *Hongrie*

Dr K. Fäller, Directeur adjoint de l'Institut national de Pharmacie, Budapest

### *Irlande*

Dr T.V. O'Dwyer, Médecin chef, Département de la Santé, Dublin

---

<sup>a</sup> Frais de participation non pris en charge par l'OMS.

### *Islande*

M. A. Grimsson, Chef de la Division pharmaceutique, Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale, Reykjavik

Dr A. Kristinsson,<sup>a</sup> Président du Comité islandais pour les Médicaments, Hôpital universitaire, Reykjavik

### *Luxembourg*

Mlle J. Weydert, Chef de la Division : Pharmacie et Médicaments, Inspection des Pharmacies, Direction de la Santé publique, Luxembourg

### *Maroc*

Dr M. Hassar, Agrégé de Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine de Rabat

### *Norvège*

Dr Inga Lunde, Centre national pour les Produits médicaux, Oslo (*Rapporteur*)

Professeur J. Setekleiv,<sup>a</sup> Département de Pharmacologie, Université d'Oslo

### *Pays-Bas*

Dr L. Offerhaus, Inspecteur de la Santé, Direction générale de la Santé publique, Ministère de la Santé publique et de la Protection de l'Environnement, Leidschendam

### *Pologne*

Professeur A. Danysz, Département de Pharmacologie, Institut pour la Recherche et le Contrôle concernant les Médicaments, Varsovie

### *Portugal*

M. Ferreira del Almeida,<sup>a</sup> Direction générale des Hôpitaux, Lisbonne

Dr M. Godinho de Matos, Directeur des Services de Pharmacie de la Direction générale de la Santé, Lisbonne

### *République démocratique allemande*

Professeur H. Hüller,<sup>a</sup> Chef du Département de Pharmacologie clinique, Université Ernst-Moritz-Arndt, Griefswald

Professeur H.J. Richter, Directeur de l'Institut pour les Médicaments et le Contrôle des Médicaments de la RDA, Berlin

---

<sup>a</sup> Frais de participation non pris en charge par l'OMS.

## *Royaume-Uni*

Dr G. Jones, Médecin chef, Division des Médicaments, Département de la Santé et de la Sécurité sociale, Londres

## *Suède*

Professeur K. Strandberg, Département des Médicaments, Division de Pharmacothérapie, Direction nationale de la Santé et de la Prévoyance sociale, Uppsala

## *Suisse*

M. P. Fischer,<sup>a</sup> Directeur de l'Office intercantonal du Contrôle des Médicaments, Berne

Professeur R. Preisig, Directeur et Président du Département de Pharmacologie clinique de l'Université de Berne

## *Tchécoslovaquie*

Dr S. Szucsova, Maître de conférences assistant, Institut d'Etudes médicales et pharmaceutiques post-universitaires, Bratislava

## *Turquie*

Dr K. Türker, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Médecine de l'Université d'Ankara (*Vice-président*)

## *URSS*

Dr V.K. Lepakhin, c/o Ministère de la Santé de l'URSS, Moscou (*Vice-président*)

## *Yougoslavie*

Dr B. Vrhovac,<sup>a</sup> Pharmacologiste clinique, Clinique de Médecine interne de la Faculté de Médecine de l'Université de Zagreb

## *Représentants d'autres organisations*

### *Association pour les Etudes médico-pharmaceutiques*

Professeur H.R. Vogel, Francfort-sur-le-Main, République fédérale d'Allemagne

### *Conseil de l'Europe*

M. H. Grainger, Secrétaire de la Pharmacopée européenne, Strasbourg, France

---

<sup>a</sup> Frais de participation non pris en charge par l'OMS.

### *Fédération internationale de l'Industrie du Médicament*

M. G. Deltour, Directeur du Développement international, scientifique et médical, Roussel-Uclaf, Paris, France

Dr H. Désarménien, Directeur général du Syndicat national de l'Industrie pharmaceutique, Paris, France

Professeur B. Fredholm, Aktiebolaget Leo, Hålsingborg, Suède

Mme S. Sullman, Administrateur des services scientifiques, Association de l'Industrie pharmaceutique britannique, Londres, Royaume-Uni

Dr S. Wahlqvist, Directeur général adjoint, Aktiebolaget Astra, Södertälje, Suède

### *Fédération mondiale des Fabricants de Spécialités grand public*

Dr G.R. Fryers, Directeur médical, Proprietary Association of Great Britain, Londres, Royaume-Uni

Dr G. Helmstaedter, Président de la Commission des Médicaments, Association nationale de l'Industrie pharmaceutique, Cologne, République fédérale d'Allemagne

### *Union internationale de Pharmacologie*

Professeur F. Gross, Secrétaire général, Département de Pharmacologie de l'Université de Heidelberg, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne (*Président*)

### *Conseillers temporaires*

Dr V. Bachini, Département médical de la Région européenne, Gruppo Lepetit SPA, Milan, Italie

Dr M.N.G. Dukes, Vice-Président du Comité des Pays-Bas pour l'Evaluation des Médicaments, Leidschendam, Pays-Bas (*Rapporteur*)

Dr K. Feiden, Conseiller ministériel, Ministère fédéral de la Jeunesse, de la Famille et de la Santé, Bonn, République fédérale d'Allemagne

Professeur D.J. Finney, Chaire de statistiques, Université d'Edimbourg, Royaume-Uni

Dr F. Follath, Chef de la Division de Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine de l'Université de Bâle, Suisse

Professeur F. Gross, Département de Pharmacologie, Université Ruprecht-Karl, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne

- Dr J. Idänpään-Heikkilä, Médecin-administrateur en chef pour la Pharmacologie, Direction nationale de la Santé, Helsinki, Finlande
- Dr W.H.W. Inman, Comité sur l'Innocuité des Médicaments, Londres, Royaume-Uni
- Professeur Å. Liljestrand, Directeur du Département des Médicaments, Direction nationale de la Santé et de la Prévoyance, Uppsala, Suède
- Professeur A. Maleev, Vice-Ministre de la Santé, Recteur de l'Académie de Médecine, Sofia, Bulgarie (*Rapporteur*)
- Dr E. Munthe, Médecin-chef, Hôpital universitaire rhumatologique de l'Association de Santé d'Oslo, Norvège
- Dr O. de S. Pinto, Chef de la Surveillance des Médicaments, Ciba-Geigy AG, Bâle, Suisse
- Dr J.L. Schelling, Division de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, Centre hospitalier universitaire, Lausanne, Suisse
- Dr K.G. Siehr, Institut Max Planck, Hambourg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur K. Ueberla, Institut pour le Traitement de l'Information médicale, Clinique Grosshadern, Munich, République fédérale d'Allemagne

### *Organisation mondiale de la Santé*

#### *Bureau régional de l'Europe*

- Dr Leo A. Kaprio, Directeur régional
- Dr D.K. Sokolov, Directeur, Développement des services de santé complets
- Dr A.H.W. Wahba, Fonctionnaire régional pour la Biologie, la pharmacologie et la toxicologie

#### *Siège*

- Dr J. Bertaux, Médecin, Evaluation et surveillance des médicaments
- Dr H.R. Gray, Médecin, Reproduction humaine