

LR

WORLD HEALTH
ORGANIZATION

GROUPE SCIENTIFIQUE SUR LES PRINCIPES
APPLICABLES A L'EVALUATION CLINIQUE
DES MEDICAMENTS

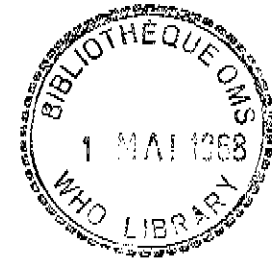
Genève, 13-18 novembre 1967

ACMR 10/68.22

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ

ORIGINAL : ANGLAIS

DISTRIBUTION RESTREINTE
USAGE INTERIEUR SEULEMENT



RAPPORT AU DIRECTEUR GENERAL

PTX/68.1

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

GROUPE SCIENTIFIQUE SUR LES PRINCIPES APPLICABLES A
L'EVALUATION CLINIQUE DES MEDICAMENTS

Genève, 13-18 novembre 1967

Membres

- Sir Austin Bradford Hill, Professor Emeritus of Medical Statistics, Université de Londres, Angleterre
- Professeur Ranjit Roy Chaudhury, Head, Department of Pharmacology, Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Chandigarh, Inde
- Dr A. Davis, OMS/CRM/Tanzanie, Centre de chimiothérapie de la bilharziose, Tanga, Tanzanie
- Professeur P. Deniker, Cliniques des Maladies mentales et de l'Encéphale, Faculté de Médecine, Paris, France (Vice-Président)
- Dr I. Dettli, Clinique médicale, Division de Pharmacologie clinique, Université de Bâle, Suisse
- Dr C. T. Dollery, Department of Medicine, The Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, Londres, Angleterre (Rapporteur)
- Professeur Maxwell Finland, Harvard Medical School and Boston City Hospital, Boston, Mass., Etats-Unis d'Amérique (Président)
- Professeur Louis Lasagna, Division of Clinical Pharmacology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur G. E. Schreiner, Renal and Electrolyte Division, Department of Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique
- Professeur O. Smahel, Institut de recherches de thérapeutique expérimentale, Prague, Tchécoslovaquie

Secrétariat

- Dr H. Halbach, Dr Méd. Dr.- Ing., Directeur de la Division de Pharmacologie et de Toxicologie, OMS
- Professeur D. R. Laurence, Medical Unit, University College Hospital Medical School and Department of Pharmacology, University College, Londres, Angleterre (Consultant)
- Dr H. Mercker, Service de la Sécurité d'emploi des médicaments et de la surveillance de leurs effets, OMS (Secrétaire)

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Introduction	3
2. Considérations générales	4
3. Etudes initiales sur l'homme	6
4. Considérations morales et juridiques	13
5. Etudes thérapeutiques systématiques	15
6. Détection des réactions adverses éventuelles après la mise en circulation	21
7. Conclusions	22

PRINCIPES APPLICABLES A L'EVALUATION CLINIQUE DES MEDICAMENTS

Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS

Le Groupe scientifique OMS sur les principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments s'est réuni à Genève du 13 au 18 novembre 1967. Le Dr L. Bernard, Sous-Directeur général, a ouvert la session au nom du Directeur général; il a décrit le programme de l'OMS destiné à promouvoir la sécurité d'emploi des médicaments et rappelé notamment la documentation déjà publiée par l'Organisation.

Le Professeur M. Finland a été élu Président, le Professeur P. Deniker, Vice-Président, et le Dr C. T. Dollery a été nommé Rapporteur.

1. INTRODUCTION

Depuis quelques années, les dangers que peut entraîner l'utilisation des médicaments provoquent une inquiétude croissante dans le monde médical et scientifique et dans l'ensemble du public.¹ La mise au point et le contrôle des médicaments touchent au bien-être et aux droits de l'individu et de la société et font intervenir des notions d'ordre scientifique, moral et juridique extrêmement complexes. Il arrive que ces facteurs entrent en conflit; le rôle des organismes responsables est alors de trouver un juste équilibre entre les valeurs qui s'opposent. Les moyens dont dispose l'OMS pour promouvoir la sécurité d'emploi des médicaments ont fait l'objet de nombreuses discussions au cours de diverses sessions des organes directeurs de l'Organisation. En conséquence, la Dix-Septième Assemblée mondiale de la Santé (1964) a adopté une résolution qui prie notamment le Directeur général "d'entreprendre, avec le concours du Comité consultatif de la Recherche médicale, la formulation de principes et de normes généralement acceptables pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des préparations pharmaceutiques".² Conformément à cette demande, l'Organisation a convoqué plusieurs réunions d'experts, dont les rapports ont été publiés.³ Le présent groupe a été réuni afin de passer en revue et de définir quelques principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments, qu'il s'agisse de substances nouvelles ou de produits anciens employés pour des indications, sous des formes ou dans des associations nouvelles.

¹ Un Groupe scientifique OMS sur les principes applicables à l'étude préclinique de l'innocuité des médicaments a défini le médicament comme "toute substance ou produit utilisé, ou destiné à être utilisé en vue de modifier ou d'étudier un système physiologique ou un état pathologique, dans l'intérêt du sujet auquel il est administré" (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1966, 341, 7).

² Résolution WHA17.39 (Actes off. Org. mond. Santé, 1964, 135, 17).

³ Principes applicables à l'étude préclinique de l'innocuité des médicaments : rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1966, 341); Principes applicables à la recherche des effets tératogènes éventuels des médicaments : rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1967, 364). Le rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS sur l'évaluation des drogues engendrant la dépendance (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1964, 287) traite également de cette question.

2. CONSIDERATIONS GENERALES

L'évaluation de nouveaux médicaments exige toujours que l'on procède sur l'homme à des études scientifiques organisées. En effet, il est contraire à l'éthique de mettre en circulation un médicament qui n'a pas été soumis à des essais suffisants. Tandis que l'expérimentation sur l'homme pose évidemment des problèmes d'éthique, l'abstention en pose également, on doit bien s'en rendre compte.

On doit reconnaître que les principes moraux et humanitaires, les considérations économiques et les possibilités techniques limitent considérablement le nombre des sujets ainsi que le nombre et la qualité des études systématiques effectuées sur l'homme par comparaison avec ce qu'on peut faire sur l'animal. Dans ces conditions, il importe de ne pas gaspiller les ressources humaines et matérielles dans des études manquant de rigueur scientifique, dont la validité sera mise en doute ultérieurement.

Lors des premiers essais, le chercheur responsable doit être véritablement sans opinion arrêtée sur les mérites intrinsèques ou relatifs du produit nouveau. S'il a des idées préconçues, favorables ou non, sur la valeur thérapeutique du médicament, il peut lui paraître contraire à l'éthique, soit de l'utiliser, soit de le refuser, soit d'administrer un placebo; dans ce cas, il est préférable de s'abstenir.

Certes, le fait qu'un essai ait été proposé implique bien que le chercheur n'est pas tout à fait neutre, mais il doit pouvoir diriger les recherches sans faire intervenir ses vues personnelles.

Comme l'a souligné le rapport du Groupe scientifique OMS sur les principes applicables à l'étude préclinique de l'innocuité des médicaments, "dans ce domaine, la sécurité absolue est inaccessible. L'administration à l'homme de substances biologiques actives s'accompagne nécessairement d'un certain risque que l'étude scientifique la plus minutieuse et la plus poussée du médicament avant sa mise en circulation ne permet pas d'éviter."¹

Le rapport poursuit : "Toute situation qui peut impliquer un danger pour un individu ou une collectivité, et cette remarque s'applique notamment à la mise en circulation de médicaments nouveaux, doit être appréciée en fonction des avantages et des inconvénients qu'elle comporte. Il s'agit donc de parvenir à un compromis entre les effets thérapeutiques attendus du médicament et les risques d'action nocive mis en évidence par les études préliminaires /sur l'animal/." Tout au long des essais cliniques discutés ci-dessous, on devra porter des jugements analogues.

Avant de généraliser l'emploi d'un médicament, il faut apprécier son efficacité thérapeutique et sa toxicité. En outre, il faut prendre en considération, et étudier s'il y a lieu, les risques qui pourraient provenir de l'interaction avec d'autres médicaments, avec les remèdes courants, l'alcool ou les aliments.

L'essai initial portera sur un petit nombre de sujets soumis à une surveillance clinique attentive et à des contrôles de laboratoire par des chercheurs expérimentés. Si on estime que les résultats le justifient, ces études seront ensuite étendues à des groupes plus nombreux, ce qui posera alors de nouveaux problèmes de surveillance.

Les essais sont habituellement effectués sur des volontaires, bien portants ou malades, mais quelquefois aussi sur des sujets dont on n'a pas demandé le consentement, soit dans leur propre intérêt, soit parce qu'ils étaient incapables de décider en connaissance de cause (voir section 4.1).

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1966, 341, 4.

Etant donné la grande variété des procédés mis en oeuvre, selon qu'il s'agit par exemple d'un anesthésique général, d'un produit dermatologique, d'une substance psychotrope ou d'un agent antimicrobien, et l'amélioration constante des méthodes utilisées, étant donné également que "le régime juridique, les possibilités d'action et les attitudes d'esprit varient beaucoup d'un pays à l'autre",¹ le présent document ne contient que des principes généraux. En fait, à vouloir formuler des règles rigides pour l'évaluation clinique de médicaments très différents, on courrait au-devant d'un échec et on risquerait de gêner les progrès de la thérapeutique.

A l'essai des médicaments nouveaux, s'ajoute la réévaluation de nombreuses préparations connues et couramment utilisées. Beaucoup d'entre elles n'ont jamais fait l'objet d'un essai complet et valable (induction enzymatique, fixation sur les protéines, interaction avec d'autres substances, etc.) et l'appréciation de leur innocuité et de leur efficacité repose autant sur l'intuition que sur des données scientifiques rigoureuses.

Les études sur l'homme sont ici groupées sous deux rubriques principales :

1) Etudes initiales

- a) études pharmacologiques (absorption, métabolisme, etc.) sur quelques volontaires, bien portants ou malades;
- b) extension à un plus grand nombre de sujets étroitement surveillés, pour déterminer les potentialités thérapeutiques du médicament et recueillir les données (posologie, choix des malades, etc.) nécessaires à l'organisation ultérieure d'une étude thérapeutique systématique.

2) Etudes thérapeutiques systématiques

Evaluation méthodique de la valeur thérapeutique, c'est-à-dire du rapport entre l'efficacité et la toxicité et comparaison avec les traitements déjà existants (s'il y en a).

D'autres formes de recherche peuvent révéler d'importants effets thérapeutiques ou toxiques de médicaments nouveaux, en particulier si l'évolution de la maladie ou du symptôme non traité est aisément prévisible, mais seules les études thérapeutiques systématiques permettent d'évaluer quantitativement l'efficacité et la toxicité comparées des médicaments nouveaux ou classiques et, le cas échéant, des placebos.

En outre, plus la chimiothérapie progresse, plus il devient difficile de justifier l'essai de traitements nouveaux, peut-être moins efficaces et plus toxiques que les traitements courants, notamment lorsque ces essais obligent à s'abstenir d'administrer des produits dont l'action bénéfique est bien connue. C'est pourquoi il faut améliorer la sensibilité et le pouvoir sélectif des techniques d'investigation (cliniques, physiologiques, pharmacologiques, biochimiques et statistiques) afin d'obtenir un maximum de renseignements à partir d'un minimum de sujets.

Après la mise en circulation d'un nouveau médicament, il est souhaitable d'établir un système de surveillance pour détecter tout effet nocif exceptionnel qui aurait pu ne pas apparaître lors des études thérapeutiques systématiques, lesquelles portent nécessairement sur un nombre de sujets restreint.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1966, 341, 21.

3. ETUDES INITIALES SUR L'HOMME

3.1 Justification et objet

Toute étude d'un médicament nouveau doit être justifiée par l'analyse des principes théoriques sur lesquels s'est appuyée sa mise au point, par les résultats des essais précliniques et par les besoins médicaux particuliers auxquels le produit est censé répondre.

Le but principal de ces études est de vérifier que le médicament est doué de propriétés pharmacologiques utilisables en thérapeutique. Il faut en outre fixer la posologie et étudier spécialement la toxicité.

Il est conseillé d'associer les premiers essais effectués avec de faibles doses à des déterminations chimiques ou radiochimiques de l'absorption, de la répartition dans l'organisme, de la fixation sur les protéines, du métabolisme et de l'excrétion. Il faut prendre des précautions spéciales lorsqu'il existe de grandes différences de métabolisme entre l'homme et l'espèce animale ayant servi aux essais précliniques, tant pharmacologiques que toxicologiques.

Dès qu'un effet utile a été observé, on recueillera des renseignements sur la posologie, les effets secondaires et les indications thérapeutiques.

3.2 Conditions préalables

3.2.1 Résultats des essais précliniques sur l'animal

Les études initiales sur l'homme doivent nécessairement s'appuyer sur les essais effectués chez l'animal. Lorsque c'est possible, le clinicien devra faire la connaissance des chercheurs de laboratoire qui ont procédé à ces essais. De telles rencontres facilitent la compréhension : le clinicien, qui n'est pas toujours très familiarisé avec certains essais et ne connaît pas les raisons de leur choix, se fera expliquer la signification des données recueillies chez l'animal et, en retour, il décrira au chercheur de laboratoire la situation clinique dans laquelle le médicament doit être utilisé. Le dialogue devrait porter notamment sur la façon dont la maladie peut modifier l'action du médicament.

L'emploi de doses uniques sans effet pharmacologique ou thérapeutique permet parfois d'obtenir des données pharmacocinétiques. Dans d'autres cas, par exemple pour un anesthésique local ou général, il suffit d'une dose unique ou d'une brève période d'administration pour déterminer le potentiel pharmacodynamique ou thérapeutique. Il est alors inutile que le clinicien exige les mêmes essais de toxicité très poussés sur l'animal que pour un médicament devant être administré de façon continue pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines.

Les circonstances varient tellement qu'il est impossible de donner des directives détaillées permettant de faire face à toutes les situations. L'ampleur des essais à effectuer sur l'animal devra donc être déterminée spécialement pour chaque cas particulier.

C'est, toutefois, au clinicien et à ses conseillers de s'assurer que les expériences précliniques sont suffisantes; ils devront en demander un compte rendu détaillé, ainsi que la formule chimique du médicament (si elle est connue), ses propriétés physico-chimiques intéressantes et des précisions sur sa pureté et sa stabilité. De son côté, le clinicien doit communiquer toutes ses données, à titre confidentiel, aux chercheurs chargés des essais précliniques. Les informations ainsi échangées ne doivent pas être diffusées sans l'autorisation des intéressés, sauf dans la mesure où la loi l'exige.

La quantité de renseignements que l'on peut obtenir sur le mécanisme d'action d'un médicament et sur son absorption, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son excrétion, dépend pour beaucoup de l'état des connaissances du moment dans les domaines considérés et le clinicien en tiendra compte pour déterminer si les données recueillies sur l'animal sont suffisantes.

Avant la première administration d'un médicament à l'homme, il faut s'efforcer de découvrir le mécanisme et le siège de son action, car on peut ainsi prévoir de façon plus sûre ses effets thérapeutiques ou toxiques.

Une collaboration étroite entre les chercheurs précliniques et cliniques est particulièrement importante au moment d'évaluer les premiers résultats obtenus chez l'homme; quelquefois il est souhaitable de retarder ou d'interrompre le programme clinique pour permettre de nouveaux essais sur l'animal.

A ce stade, les échanges de vues entre chercheurs doivent être aussi directs et rapides que possible pour éviter la multiplication des risques. Une ou plusieurs personnes devraient être affectées spécialement à la diffusion des informations.

3.2.2 Services cliniques et services de laboratoire

Là encore, les règles varient beaucoup selon le but recherché. Le clinicien doit surveiller étroitement, mesurer et noter toutes les fonctions du sujet qui risquent d'être modifiées par le nouveau médicament. Par exemple, les préparations appliquées sur la peau peuvent être absorbées et passer dans le sang; il faudra donc non seulement observer les modifications cutanées, mais aussi dépister les signes d'absorption en détectant le médicament lui-même ou ses métabolites dans le sang ou dans l'urine, et ses effets généraux éventuels. Une préparation destinée, par exemple, au traitement de l'arythmie cardiaque exigera une instrumentation complexe et un équipement pour analyses biochimiques.

Tous les changements signalés par le sujet, ou décelés chez lui, devront être considérés comme dus au nouveau médicament tant qu'on n'aura pas obtenu une certitude raisonnable qu'ils ont une autre cause.

3.2.3 Observation clinique et examens de laboratoire

Les chercheurs devront être à l'affût non seulement des changements prévisibles d'après les résultats des expériences sur l'animal, mais aussi des modifications imprévues.

Lors d'une première administration à l'homme, il faut noter les impressions subjectives du malade et continuer la routine ordinaire de la pratique médicale (température, pouls, respiration, urine, selles). Il pourra souvent paraître nécessaire, non seulement de multiplier ces observations systématiques, mais aussi d'employer des techniques plus sensibles ou plus approfondies. Des examens réguliers du sang périphérique et des fonctions hépatique et rénale peuvent être faits à titre de précaution, même si les essais sur l'animal n'inspirent aucune crainte de ce côté; en effet, les épreuves de laboratoire indiqueront plus rapidement que l'observation clinique un mauvais fonctionnement éventuel. Il serait utile de préciser l'utilité réelle des examens réguliers de toxicité souvent effectués dans ces circonstances.

D'une façon générale, les études cliniques initiales ne devraient être entreprises que lorsqu'une surveillance étroite peut être assurée. Quand on prévoit une action générale, il est nécessaire d'avoir recours à un laboratoire de biologie clinique, doté des installations nécessaires pour mesurer toute une série de variables physiologiques et faire des examens histopathologiques (par exemple, biopsies de moelle osseuse, du foie, etc.). Naturellement, le minimum à prévoir dépendra du type d'étude et des circonstances, mais il faut souligner que les cliniciens doivent s'efforcer de recueillir tous les renseignements possibles.

3.2.4 Qualifications du chercheur

Le chercheur chargé de l'étude clinique d'un nouveau médicament doit avoir l'expérience de la maladie pour laquelle ce médicament est prévu. Théoriquement, il devrait aussi savoir établir un plan d'expérience, en assurer la réalisation et connaître les principes de la pharmacologie et de la statistique. Il est évidemment rare de trouver toutes ces compétences réunies chez une seule personne; c'est pourquoi les études initiales sur l'homme sont souvent faites par une équipe ou en collaboration avec d'autres experts. Il importe cependant que chaque membre du groupe ait au moins des connaissances générales dans les disciplines de ses collègues; le statisticien, en particulier, devra avoir reçu une formation en statistiques médicales.

3.2.5 Le pharmacologiste clinicien

La spécialisation en pharmacologie clinique s'est développée ces dernières années. Pour la plupart, les pharmacologistes cliniciens ont reçu une formation en pharmacologie et en médecine clinique et ils s'intéressent à la méthodologie de l'expérimentation. Naturellement, leurs recherches personnelles sont consacrées à une maladie ou à une branche particulière de la pharmacologie, mais ils connaissent suffisamment de pharmacologie générale pour conseiller les cliniciens ou collaborer avec eux. Ils organisent parfois à l'échelle de l'hôpital des systèmes de surveillance pour détecter les réactions adverses aux médicaments ou mettent sur pied des programmes d'enseignement de la thérapeutique.

C'est d'ailleurs à des cliniciens qui n'étaient pas des "pharmacologistes" au sens moderne du terme que revient le mérite de la plupart des progrès de la thérapeutique et leur apport continuera à l'avenir. Le pharmacologiste clinicien aura néanmoins un rôle particulier et très utile à jouer dans l'évaluation des médicaments.

3.2.6 Services de pharmacologie clinique

A l'heure actuelle, la plupart des pharmacologistes cliniciens sont attachés, soit à une section d'un département de médecine ou d'un autre département clinique, soit à la fois à un département de pharmacologie et à un département de médecine. Etant donné que l'organisation des universités et des soins médicaux varie beaucoup avec les pays, il n'est pas possible de formuler une recommandation générale sur la position administrative d'un service de pharmacologie clinique.

Ce service doit être en contact direct avec les malades et disposer d'installations de laboratoire adéquates. Le personnel comprendra un ou plusieurs pharmacologistes et des biochimistes spécialisés dans le métabolisme des médicaments. On peut prévoir un système de partage de la charge financière entre les départements, mais il est préférable que tout le personnel soit attaché au service de pharmacologie clinique. Une aide technique est nécessaire, ainsi que la collaboration d'autres sections comme le département de pharmacie et celui des archives médicales.

Les développements relativement longs qui ont été consacrés ci-dessus à la pharmacologie clinique s'expliquent par la nouveauté de cette discipline. Le Groupe recommande qu'on envisage la création de tels services afin d'améliorer les installations servant à l'évaluation clinique des médicaments et de former plus de personnel aux travaux qu'elle implique.

3.3 Méthodologie expérimentale

3.3.1 Choix des sujets

Selon les objectifs de l'enquête, on choisira des sujets bien portants ou des malades. Les deux conviennent pour obtenir des données relatives à l'absorption, à la répartition dans l'organisme, au métabolisme et à l'excrétion et pour mettre en évidence les effets pharmacodynamiques, mais quelquefois l'effet désiré ne peut être détecté que chez un malade; c'est le

cas des produits anticancéreux, antiparkinsoniens et antimicrobiens. Il en va de même s'il s'agit d'observer comment la maladie, par exemple une insuffisance rénale ou hépatique, modifie l'action du médicament.

Lorsqu'il faut choisir d'expérimenter sur des volontaires bien portants, sur des volontaires souffrant de la maladie étudiée ou d'une autre maladie, ou exceptionnellement sur des malades qui n'ont pas été consultés (par exemple, les grands malades mentaux), la décision doit être prise par un groupe bien informé après discussion et non par le chercheur seul. Le choix tiendra compte de nombreux facteurs, notamment des risques à prévoir. Si ces derniers sont importants, il est préférable de choisir un sujet à qui l'administration du médicament peut être bénéfique. Ce raisonnement conduit quelquefois à prendre des sujets qui ne réagissent pas à la thérapeutique courante. Si justifié que ce point de vue puisse être au stade initial, il faut cependant considérer qu'un médicament utile risque d'être perdu s'il est abandonné après avoir été essayé uniquement sur des malades n'ayant pas réagi aux traitements existants.

Si l'on décide de ne pas prendre de tels malades comme sujets, on peut demander des volontaires, soit dans des groupes apparemment sains, soit parmi des malades atteints d'une autre affection, mais en tenant compte des objections morales et des facteurs techniques, ainsi que de la mentalité de la société où l'on travaille. Il ne faut pas oublier non plus que de tels groupes de volontaires ne sont pas toujours représentatifs de l'ensemble d'une population.

L'emploi des groupes suivants soulève un certain nombre de difficultés :

a) Enfants. En général, les études initiales de nouveaux médicaments sont d'abord effectuées chez l'adulte. Il en va de même des études thérapeutiques ultérieures. Toutefois, pour les produits spécifiquement destinés à la pédiatrie, les premiers essais d'efficacité doivent évidemment être faits sur des enfants.

b) Femmes en âge de procréer. Il est préférable que les femmes en état de grossesse confirmée ou probable ne soient pas retenues pour les études initiales à cause de la toxicité éventuelle pour le fœtus. On fera une exception s'il s'agit de médicaments qui leur sont spécifiquement destinés.

c) Sujets atteints d'une maladie mortelle. Il n'est pas conseillé de procéder à l'expérimentation d'un médicament nouveau sur des malades mortellement atteints, car les effets toxiques ou thérapeutiques peuvent être masqués par l'état physiologique précaire du sujet. Cependant, si l'on cherche à mettre en évidence l'effet du médicament sur des états morbides observés seulement au cours de maladies mortelles, les essais cliniques n'auront de valeur que s'ils sont effectués sur de tels malades. Si un sujet gravement malade mais suffisamment lucide se porte volontaire pour une expérience "non thérapeutique", il sera accepté à condition que le but et les modalités de l'étude aient été examinés par des personnes qualifiées.

d) Personnes placées dans des situations spéciales. Pour éviter des abus, les personnes que leur situation particulière expose à des pressions (par exemple les étudiants ou les prisonniers) ne doivent être invitées à se porter volontaires qu'avec les plus grandes précautions; il est bon qu'un groupe de médecins et de spécialistes examinent préalablement le but et les modalités de l'étude.

e) Malades et arriérés mentaux. Voir section 4.1.

3.3.2 Nombre de sujets

Le nombre de sujets qui fournira assez de renseignements sur un nouveau médicament pour justifier l'exécution d'une étude thérapeutique systématique varie beaucoup suivant les circonstances. Quelquefois, la parenté avec des produits en usage peut guider la décision. Les résultats des premières expériences ont toujours une influence importante.

3.3.3 Posologie et voie d'administration

Pour déceler les effets pharmacologiques ou le potentiel thérapeutique d'un médicament nouveau, on peut administrer des doses uniques¹ que l'on augmente progressivement jusqu'à l'apparition d'un effet, désiré ou non. En général, les tâtonnements successifs doivent être faits sur des sujets différents pour éliminer les risques supplémentaires qui pourraient résulter d'une administration répétée.

On calculera la dose efficace prévue à partir des études sur l'animal, en se basant sur le poids ou la surface corporels, la concentration plasmatique ou, mieux encore, sur les facteurs relatifs au métabolisme, à la répartition et à l'excrétion du médicament.

Lors des premières administrations à l'homme, il est sage de n'utiliser au départ qu'une petite fraction de la dose efficace prévue : si le pharmacologiste peut calculer la dose efficace pour l'homme d'après les expériences faites sur l'animal, le clinicien ne doit pas l'accepter sans tenir compte des différences physiologiques entre l'homme et l'animal.

En général, lors de la première expérience, il faut fixer à l'avance une dose. Cependant, l'expérience s'accumulant, on peut relever progressivement ce plafond jusqu'à ce qu'un effet toxique apparaisse ou que la courbe de réponse aux doses thérapeutiques ait été correctement établie. L'absence de réponse peut être due soit à la fixation par les protéines du sang ou au niveau des tissus, soit à d'autres facteurs qui influent sur la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament, soit encore à la tolérance tissulaire.

D'une façon générale, l'extrapolation de l'animal à l'homme est plus facile en ce qui concerne la nature de l'effet que pour la dose à laquelle il apparaîtra; en d'autres termes, les différences entre espèces sont plus souvent pharmacocinétiques que pharmacodynamiques.

La voie d'administration sera choisie d'après les caractères du médicament et sa destination. Pour des raisons de sécurité et de commodité, la première administration se fait habituellement par voie orale, bien que la voie intraveineuse permette un meilleur contrôle et soit plus appropriée dans certains cas. Les applications cutanées, inhalations, etc., seront utilisées lorsqu'elles sont indiquées.

3.3.4 Durée d'administration

Aucune base scientifique solide ne permet de préciser la durée des essais de toxicité chronique à effectuer sur l'animal avant d'entreprendre les études chez l'homme. Au cours d'essais prolongés, la toxicité peut même être masquée par l'induction d'enzymes métabolisant le médicament ou par la tolérance tissulaire.

Si l'on utilise une large gamme de doses et un grand nombre d'animaux des espèces appropriées, les informations essentielles peuvent être recueillies en quelques semaines ou en quelques mois. Il est rarement nécessaire de prolonger l'essai de toxicité au-delà de plusieurs mois, sauf pour l'étude de certains aspects de la reproduction et d'effets génétiques ou carcinogènes.

En règle pratique, le Groupe estime qu'une dose unique d'un médicament nouveau peut être donnée à l'homme après quelques semaines d'études toxicologiques bien organisées et exécutées avec soin sur l'animal. Par contre, un médicament qui sera administré pendant de longues périodes doit avoir été soumis à des études de ce type pendant trois à six mois.

¹ Une dose unique peut parfois être fractionnée sur une courte période.

3.3.5 Etudes pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)

A l'heure actuelle, les moyens techniques nécessaires à ces études sont limités, et le plus souvent insuffisants. Il est donc hautement souhaitable de mettre au point des méthodes plus sensibles pour doser les médicaments et leurs métabolites.

L'étude de l'absorption, de la distribution dans l'organisme, du métabolisme et de l'excrétion contribue à la sécurité et à l'efficacité des expériences sur l'homme, elle permet d'atteindre plus rapidement des posologies correctes, elle augmente l'exactitude des prévisions concernant l'effet de la maladie sur l'action du médicament et elle permet aux spécialistes chargés des recherches précliniques d'imaginer des expériences de laboratoire plus significatives.

Dans la plupart des cas, l'activité pharmacodynamique n'est pas perceptible au cours des premières études sur l'homme, en raison des faibles doses utilisées; il arrive aussi, par exemple avec les antimicrobiens, que les effets apparaissent seulement après un certain temps d'usage continu. Des études pharmacocinétiques précoces peuvent alors être particulièrement utiles.

3.3.6 Etudes pharmacodynamiques (effets biologiques et thérapeutiques)

Afin de réduire au minimum les risques pour l'homme, il est essentiel d'être équipé pour dépister dès son apparition tout effet pharmacodynamique, attendu ou non. On devra toujours employer les techniques les plus sensibles, ce qui oblige parfois à disposer d'un matériel complexe et suppose toujours un personnel compétent.

Il est impossible de traiter plus longuement cette question ici, car les détails varient beaucoup selon l'effet escompté.

3.3.7 Témoins

Lorsqu'une dose unique est donnée à l'homme pour la première fois, il s'agit principalement de vérifier l'innocuité du médicament, de déceler une action pharmacodynamique et d'étudier les propriétés pharmacocinétiques du produit, plutôt que de procéder à une expérience thérapeutique contrôlée. C'est donc, généralement, l'état du sujet avant l'administration qui sert de témoin.

A ce stade, une expérience comparative contrôlée serait prématurée, mais il est parfois utile que le sujet ignore le moment réel de l'administration. On évite ainsi les effets, notamment sur l'appareil cardio-vasculaire, des réactions psychologiques qui peuvent être provoquées chez le sujet par le fait de savoir qu'il vient de recevoir un médicament nouveau. Il faut cependant souligner que les considérations d'éthique et de sécurité sont prépondérantes et qu'on ne doit rien faire qui puisse leur être contraire, quel qu'en soit l'intérêt du point de vue scientifique.

Quand les études initiales sont bien avancées, il peut être opportun d'introduire des témoins, par exemple en employant des placebos, pour vérifier que les modifications survenues résultent vraiment de l'action pharmacodynamique du médicament. Les risques n'en sont pas nécessairement accrus.

3.3.8 Interactions avec d'autres substances

Pendant les études initiales, il faut faire en sorte, si c'est possible, que le sujet ne reçoive que le médicament à l'essai. Le chercheur doit penser aux interactions avec d'autres médicaments, qu'ils soient prescrits par un médecin ou non, et avec des substances comme les remèdes courants, l'alcool, la caféine, la nicotine, certains aliments, etc. Mais, au fur et à mesure que les études prennent de l'ampleur, les sujets recevront inévitablement d'autres médicaments en même temps que le produit étudié.

Evidemment, on ne peut exiger que les interactions avec tous les autres médicaments possibles aient été préalablement étudiées sur l'animal. Toutefois, deux cas sont à examiner en laboratoire avant d'effectuer l'essai sur l'homme :

- a) celui des interactions entre le nouveau médicament et les substances ayant des indications analogues et dont l'administration simultanée aux malades est alors particulièrement probable;
- b) celui des interactions avec d'autres médicaments chimiquement apparentés, ou présentant des caractères analogues en ce qui concerne le métabolisme, la fixation par les protéines, etc.

Un Groupe scientifique de l'OMS sur les principes applicables à l'évaluation préclinique de l'innocuité des médicaments a recommandé que l'on étudie les interactions entre médicaments lorsqu'il s'agit de préparations contenant plusieurs substances et "quand les premiers essais sur l'homme exigent que le médicament nouveau soit administré en même temps qu'un autre".¹

Un certain nombre de mécanismes importants réglant les interactions entre médicaments sont bien connus et doivent être pris en considération.

Certains médicaments sont fixés dans l'intestin et inactivés (par exemple, la tétracycline fixée par les sels d'aluminium ou de calcium). Les variations de la flore bactérienne risquent aussi de modifier l'absorption.

L'absorption augmente lorsque la décomposition au niveau de la muqueuse intestinale est ralentie (par exemple, certains sympathomimétiques d'origine alimentaire ou médicamenteuse en présence des inhibiteurs de la monoaminoxidase).

Les médicaments qui se fixent fortement sur les protéines plasmatiques peuvent en "déloger" d'autres substances et provoquer ainsi une augmentation temporaire de leur fraction libre (active) dans le plasma (par exemple, le clofibrate déplace le dicoumarol).

L'interaction peut se produire au niveau du récepteur par combinaison ou par compétition. On peut observer également une synergie avec des médicaments ayant des propriétés pharmacologiques très proches (par exemple, alcool, barbituriques, phénothiazine et stupéfiants) ou, au contraire, un antagonisme (l'imipramine inhibe l'effet de la guanéthidine).

Les médicaments métabolisés par les enzymes des microsomes sont transformés plus rapidement lorsque l'activité enzymatique est stimulée (ainsi le dicoumarol est métabolisé plus rapidement après administration de barbituriques).

Il peut y avoir compétition pour l'excrétion dans le rein ou dans le foie, ce qui retarde l'élimination (par exemple, probénécide et pénicilline).

Il arrive également que la relation hôte-parasite soit modifiée (effet sur l'ambiase des substances qui modifient la motilité intestinale ou la flore bactérienne).

Il peut se produire une interaction avec certains dispositifs thérapeutiques (action des sympathomimétiques chez les malades portant un entraîneur cardiaque).

3.3.9 Documentation

Il faut conserver le compte rendu intégral et précis de toutes les études entreprises. Les données se rapportant à la sécurité et à l'efficacité seront communiquées au fabricant et aux autres chercheurs le plus rapidement et le plus complètement possible.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1966, 341, 16.

Les observations recueillies lors des études initiales devront être telles qu'elles permettent de décider de l'opportunité d'une étude thérapeutique systématique. Pendant toute cette période, le chercheur doit rester en liaison avec les auteurs des travaux précliniques, et leur demander, le cas échéant, de procéder à de nouvelles expériences sur l'animal pour élucider certains faits observés chez l'homme.

4. CONSIDERATIONS MORALES ET JURIDIQUES¹

Les problèmes déontologiques et juridiques de l'expérimentation sur l'homme tiennent une place capitale dans l'évaluation des médicaments, mais ils ne lui sont pas particuliers. Aussi n'a-t-on pas cherché à exposer ce problème en détail dans le présent rapport.

L'expérimentation sur l'homme a des aspects moraux dont le plan et la réalisation des expériences doivent tenir le plus grand compte. Toute recherche bien comprise doit s'appuyer sur une base éthique solide.

Des contacts fréquents entre des groupes d'expérimentateurs compétents aideraient à éclaircir ces questions et à organiser tout ce qui relève de l'examen critique ou de la surveillance, car le jugement moral doit s'appuyer sur une connaissance intime du but et de la nature des travaux en cause.

Une interprétation trop rigide des codes et règlements risque d'autre part d'entraver la mise au point rationnelle d'agents thérapeutiques nouveaux. Peut-être l'examen critique des données préliminaires, du but et des modalités de l'essai, par des comités de recherche locaux composés de médecins et de chercheurs expérimentés ("jugement par les pairs") protégerait-il les malades et l'expérimentateur avec plus d'efficacité que des lois. Le Groupe espère que cette méthode sera plus couramment appliquée à l'avenir. Lorsqu'il existe une institution officielle chargée d'approuver les essais sur des volontaires bien portants ou sur des malades, il est important qu'elle soit composée de médecins. Ce pourrait être, par exemple, un comité d'un conseil de la recherche médicale.

Dans certains pays, l'expérimentation sur l'animal est soumise à des restrictions sévères; dans plusieurs autres, des mesures analogues ont été proposées. S'il est fermement partisan de dispositions visant à éviter aux animaux des souffrances inutiles, le Groupe envisage cependant avec inquiétude une tendance qui risquerait de ralentir les progrès de la thérapeutique.

4.1 Consentement des sujets

Les sujets doivent en général être informés de la nature et de l'objectif de l'essai ainsi que de ses risques et avantages éventuels. Les faits essentiels seront exposés avec franchise, mais en évitant les explications trop détaillées et trop techniques, qui ne seraient pas comprises. Il est habituellement souhaitable d'obtenir un consentement écrit, mais il n'est pas nécessaire d'y faire figurer un compte rendu détaillé des indications qui ont été données au sujet.

Autant que l'intérêt du malade le permet, on s'efforcera d'obtenir son libre consentement, ou celui de son représentant légal si le sujet est juridiquement incapable. Pour les sujets atteints de psychose ou d'arriération mentale graves, il peut y avoir lieu de recourir à une procédure particulière, par exemple une délibération entre le médecin traitant, des experts et la famille ou le représentant légal. Le processus varie selon les pays.

¹ Pour des raisons de commodité, cette section traite à la fois des études initiales et des études thérapeutiques systématiques.

Dans certains cas, le médecin juge qu'un consentement éclairé est impossible à obtenir du sujet ou contraire à son intérêt. Il convient alors de prendre l'avis d'un groupe de médecins et d'autres spécialistes ("jugement par les pairs") pour agir au mieux de l'intérêt du malade.

4.2 Sécurité des sujets

Les risques sont minimes lorsque l'expérimentation est menée par des personnes compétentes disposant des installations nécessaires et que les sujets sont surveillés attentivement. Il est cependant essentiel, au moment de l'établissement du programme, de prévoir les moyens de parer à d'éventuels effets nocifs. Le bien du sujet doit toujours l'emporter sur l'objectif de l'expérimentation. Au moindre signe de dommage sérieux, on doit arrêter immédiatement l'administration du médicament et prendre les mesures thérapeutiques appropriées.

4.3 Rétribution des sujets

Les sujets sont parfois rétribués pour leur participation à l'essai, tantôt afin d'augmenter le nombre de participants, tantôt à titre accessoire. Pour éviter que cette incitation ne les amène à prendre des risques exagérés, on demandera à des personnes étrangères à l'étude d'examiner le protocole et de décider du bien-fondé de l'essai, toute question de rétribution mise à part.

4.4 Paiement des frais

Si un essai est effectué en même temps qu'un traitement médical, les frais qui s'ajoutent aux dépenses médicales courantes doivent être couverts par des subventions provenant du fabricant, des autorités publiques ou d'autres institutions.

4.5 Rémunération des chercheurs

De nombreux chercheurs font des travaux sur les médicaments sans recevoir de rémunération spéciale. Néanmoins, si ces recherches empiètent sur les occupations professionnelles habituelles, il peut y avoir lieu de dédommager le médecin lui-même, l'établissement pour lequel il travaille ou l'établissement dans lequel l'expérience a lieu. En outre, il est parfois nécessaire ou souhaitable de rémunérer le personnel (médecins, infirmières, etc.) pour le temps passé en dehors des horaires normaux à rédiger les rapports, à remplir les fiches, etc. Les organismes de contrôle seront informés de tout paiement effectué à titre personnel.

4.6 Indemnisation en cas de dommage

Rien n'est prévu pour le cas des sujets à qui des expériences, faites sur des bases morales irréprochables, ont porté préjudice. La loi rend toujours l'expérimentateur responsable de ses négligences, et il est bien qu'il en soit ainsi, car il faut décourager l'incompétence et le manque de scrupule. Toutefois, des lésions ou des accidents dommageables pour la santé peuvent résulter de travaux de recherche effectués avec un soin irréprochable.

Il faudrait donc trouver un moyen, par exemple une assurance, qui garantirait le paiement des frais médicaux, s'il y a lieu, et le versement d'indemnités équitables, lorsque des sujets participant à la recherche sont victimes de lésions ou décèdent au cours de l'expérimentation, qu'il y ait ou non négligence et sans préjudice de la responsabilité civile ordinaire. Le coût de cette protection devrait être considéré comme faisant partie des frais normaux de la recherche clinique.

5. ETUDES THERAPEUTIQUES SYSTEMATIQUES¹

Ces études sont entreprises dès que le potentiel thérapeutique et l'innocuité d'un médicament ont été jugés suffisants pour mériter que l'on évalue son utilité et qu'on procède à une comparaison scientifique avec la thérapeutique existante.

On trouvera en annexe (page 24) une courte liste de publications qui fournissent des directives plus détaillées sur le plan et la réalisation des études thérapeutiques.

5.1 Objet et méthode

L'objet d'une étude thérapeutique systématique est de déterminer si un médicament a un effet utile pour le traitement ou la prévention d'une maladie, et de comparer son efficacité et sa tolérance avec celles d'autres thérapeutiques (médicamenteuses, chirurgicales, psychothérapeutiques, diététiques, etc.). Une telle étude doit être conçue de manière que les comparaisons soient aussi précises, instructives et concluantes que possible.

Elle a généralement pour but, à l'origine, de décider si un médicament nouveau est ou non supérieur au traitement classique courant. Mais l'expérimentateur doit souvent pousser plus loin son enquête. Il s'efforcera de déterminer pourquoi certains sujets répondent au traitement alors que d'autres ne réagissent pas. Quels sont les caractères particuliers au sujet qui expliquent ce phénomène ? Pour répondre à cette question très difficile, il faut parfois rassembler un grand nombre de renseignements sur chaque sujet avant de commencer l'essai. Ce n'est qu'à la fin qu'on pourra peut-être dégager les différences entre ceux qui ont répondu au traitement et ceux qui n'ont pas réagi. Bien entendu, la tâche sera facilitée si l'on soupçonne dès le départ que certaines caractéristiques particulières peuvent influencer sur le résultat, car les limites de l'enquête seront alors plus précises et plus étroites.

5.2 Plan de l'expérience

5.2.1 Position du problème

La première étape consiste à formuler les questions auxquelles on espère répondre. Elles doivent être peu nombreuses et posées de façon très précise. L'inconvénient est évidemment qu'on n'obtient ainsi qu'un petit nombre de réponses sur des points très limités ne se prêtant guère à la généralisation. Inversement, si les questions posées sont trop complexes, c'est la certitude des conclusions qui risque de souffrir : les réponses seront vagues et basées chacune sur trop peu d'observations.

En bref, il faut définir exactement le but de l'essai avant de commencer, en précisant notamment les points suivants : sujets à inclure dans l'enquête et leurs caractéristiques, traitement(s) à leur administrer, examens qui permettront de suivre l'évolution de la maladie et de mesurer les effets du médicament.

5.2.2 Choix des sujets

Plusieurs facteurs sont à prendre en considération : le diagnostic est-il connu avec certitude, quelle est la gravité de la maladie, les sujets ont-ils un passé thérapeutique risquant de modifier l'évolution spontanée et peut-être de masquer les résultats de l'essai, doit-on fixer des limites d'âge (par exemple, exclure les enfants ou les personnes âgées), doit-on exclure les sujets atteints d'une affection autre que la maladie étudiée, etc. ?

¹ Les principes énoncés dans cette section s'appliquent également, d'une façon générale, aux essais prophylactiques.

Bien entendu, on évitera de fixer des critères trop rigides qui réduiraient inutilement le nombre des sujets disponibles, ou qui limiteraient tellement la portée des conclusions qu'elles seraient de peu d'utilité pour la pratique médicale.

5.2.3 Choix et mesure des variables

Le choix des variables à mesurer dépendra de la maladie étudiée. Dans certains cas, on se basera sur l'état du coeur, dans d'autres, sur l'inflammation et les douleurs articulaires. Ni les méthodes de mesure ni les critères sur lesquels on s'appuie pour apprécier l'état du malade ne doivent varier au cours de l'essai.¹ Avant même de commencer, il faut s'entendre sur des définitions claires des méthodes, des critères, de la chronologie des mesures et sur l'évaluation clinique, et s'y conformer strictement par la suite. Chaque fois que l'on s'écarte des règles, on diminue l'efficacité de l'essai.

En psychopharmacologie, où la nature des variables rend difficile ou inutile toute mesure objective, il est bon d'adopter un barème pour l'évaluation cotée des symptômes. L'emploi de techniques et d'instruments nouveaux aidera peut-être un jour à déterminer quantitativement les signes et symptômes psychiatriques.

Il est évident que les dosages et mesures doivent toujours être faits avec le même soin et la même précision dans tous les groupes, qu'il s'agisse ou non de sujets recevant le nouveau médicament.

5.2.4 Constitution de groupes et stratification

Lorsqu'elles comportent un élément de choix par le médecin, les méthodes d'affectation des sujets à des groupes ou de répartition des traitements entre les sujets risquent toujours d'être entachées d'erreurs systématiques, reconnues ou non. Un système d'affectation aléatoire est donc indispensable. On utilise couramment à cette fin des tables de nombres au hasard qui donnent à chaque chiffre ou à chaque combinaison d'un nombre donné de chiffres la même probabilité d'être tiré.

Si l'on dispose de renseignements antérieurs sur différentes variables, la "stratification" de ces données peut augmenter la spécificité des comparaisons et des résultats. En d'autres termes, on peut stratifier l'échantillon initial en sous-groupes plus homogènes et prélever un échantillon aléatoire sur chacun d'eux pour affecter les traitements. Le sous-échantillon peut, ou non, être proportionnel au nombre d'unités du sous-groupe.

Il existe des tables spéciales de permutation aléatoire des petits nombres, que l'on peut utiliser afin d'obtenir des groupes de dimension égale pour l'étude d'une maladie peu répandue.

La répartition aléatoire a deux buts : 1) homogénéiser au maximum les groupes de sujets en ce qui concerne toutes les variables autres que le traitement à l'étude, et 2) assurer la validité scientifique des tests statistiques de probabilité et de signification.

Il est souvent nécessaire de coder le traitement pour assurer l'"anonymat" de l'essai. Le meilleur codage est individuel et utilise des lettres ou des nombres différents pour chaque sujet, de telle sorte que, si pour une raison quelconque (signes de danger pour le sujet), l'observateur doit être informé du traitement administré à un participant donné, le médicament reçu par d'autres ne soit pas automatiquement révélé.

¹ L'essai peut naturellement se heurter à des difficultés imprévues exigeant des changements importants dans les méthodes de mesure ou les critères d'évaluation; il faudra alors recommencer l'expérience et annuler les données déjà recueillies.

Il est quelquefois inévitable d'interrompre le traitement, par exemple à cause de réactions graves. Il faudra néanmoins continuer à compter ces sujets comme participant à l'essai pour éviter d'introduire une erreur systématique dans les comparaisons.

5.2.5 Contrôle par administration d'un traitement classique ou d'un placebo

Pour évaluer quantitativement les effets thérapeutiques ou toxiques d'un nouveau médicament, on peut utiliser deux termes de comparaison : un placebo ou le traitement (médicament ou autre) généralement considéré comme le meilleur. On choisira l'un ou l'autre, ou l'on utilisera les deux, selon la nature de la maladie, les médicaments déjà utilisés, l'état de la méthodologie expérimentale et les objectifs de l'enquête. Le placebo peut jouer un rôle déterminant dans l'interprétation lorsque le nouveau médicament a donné des résultats égaux ou inférieurs à ceux des médicaments classiques. Cependant, même dans ce cas, son emploi n'est pas obligatoire; l'établissement d'une courbe des réponses en fonction de la dose, pour le nouveau médicament et pour le médicament classique, évite l'emploi d'un placebo et renseigne mieux sur la nouvelle substance qu'un essai avec placebo ne portant que sur une seule dose.

Le placebo permet de contrôler deux types de phénomènes. Le plus connu est l'effet de la suggestibilité, de la personnalité, de la mentalité, des préjugés et autres éléments du coefficient personnel du sujet et de l'observateur, qui tendent à faire surestimer ou sous-estimer le traitement, à masquer les effets secondaires, ou à faire apparaître des effets nocifs plus ou moins réels, sans rapport avec le médicament.

Le placebo permet aussi de suivre l'évolution spontanée de la maladie ou des symptômes étudiés, ainsi que les phénomènes indépendants des traitements en cause. Une partie de l'étude doit être consacrée à un groupe de sujets ne recevant aucun traitement d'aucune sorte (même pas de placebo), pour que l'on puisse déterminer la contribution relative de ces modifications spontanées et phénomènes indépendants au taux global de "toxicité" ou de "réussite" du placebo. Dans la plupart des cas, cependant, cette distinction n'a pas d'intérêt pour le chercheur, et le placebo reste un moyen important de repérer une action pharmacologique véritable en la distinguant des effets psychologiques résultant de l'administration du médicament, ou des modifications fortuites survenant après un certain temps.

Le placebo doit ressembler le plus possible (aspect, goût, etc.) au traitement actif. On a suggéré l'emploi de placebos contenant des médicaments qui imiteraient les effets secondaires des traitements réels. De tels "placebos actifs" sont difficiles à fabriquer et il est impossible de prévoir exactement leurs effets positifs ou négatifs; aussi sont-ils déconseillés pour des raisons aussi bien scientifiques que morales.

Techniques aveugles

L'expression "double insu" ou "doublement aveugle" est utilisée pour décrire un essai dans lequel la nature du traitement reçu par un sujet à un moment quelconque n'est connue ni du sujet ni de l'observateur. Cette précaution protège l'un et l'autre contre les espoirs et les idées préconçues et elle est souvent nécessaire pour que l'essai soit valide et que l'on puisse interpréter ses résultats.

Il faut faire en sorte que l'observateur puisse savoir immédiatement quel est le médicament administré au cas où l'intérêt du sujet l'exigerait. Bien appliquée, la méthode du double insu n'appelle aucune objection déontologique.

Le terme "simple insu" s'applique à un essai dans lequel l'un des participants, habituellement le sujet, ignore le traitement administré à un moment donné. Un tel contrôle est presque toujours moins satisfaisant que le double insu. Ce qu'on gagne en simplicité d'exécution ne compense pas la perte de rigueur.

Le "triple insu" a plusieurs significations, dont aucune ne concerne particulièrement les essais cliniques.

Comparaisons chez un même malade. Il est parfois intéressant de prendre un sujet "comme son propre témoin", c'est-à-dire de l'exposer aux divers traitements étudiés et de comparer ses réactions. Cette technique n'est efficace que s'il y a moins de variation chez le même sujet à divers moments que d'un sujet à l'autre (par exemple dans l'arthrite chronique ou la maladie de Parkinson). Si ce n'est pas le cas, la comparaison chez un même malade risque d'être inutile et trompeuse. Ainsi, lorsqu'un sujet atteint de pneumonie est traité par un antibiotique efficace, il serait vain d'arrêter ce traitement après quelques jours pour lui administrer un médicament à l'étude. Les conditions auront tellement changé qu'il sera plus indiqué de donner le second traitement à un autre malade dès l'apparition des symptômes.

Témoins simultanés et témoins rétrospectifs. Dans les comparaisons entre sujets différents, il est préférable de faire simultanément l'affectation au groupe-test et au groupe témoin. Les fluctuations, prévisibles ou non, de la maladie, du milieu et du type de sujets admis ont ainsi plus de chances d'être représentées uniformément dans chaque groupe.

Si l'on prend comme témoins des sujets traités quelque temps auparavant, l'homogénéité des deux groupes est beaucoup moins probable.

Il est particulièrement important de choisir des témoins simultanés lorsque l'évolution de la maladie ou des symptômes est variable et que les caractéristiques des sujets à choisir ou le milieu changent fréquemment. Par contre, si le pronostic est assez constant, les témoins rétrospectifs sont utilisables et leur emploi peut même être la seule solution moralement acceptable.

5.2.6 Essais à échantillon fixe et essais séquentiels : effectif des échantillons

La décision de mettre fin à un essai thérapeutique ne doit pas être influencée par les préjugés de l'observateur sur ce que les résultats pourraient ou devraient être. Dans ce but, on peut déterminer à l'avance le nombre de sujets qui seront traités. C'est l'échantillon fixe, dont une variante consiste à traiter tous les sujets qui se présentent pendant une période déterminée.

On peut aussi analyser les résultats à mesure qu'ils se présentent. L'avantage de cette analyse séquentielle est qu'elle exige, en moyenne, moins de sujets que l'échantillon fixe, ce qui présente un intérêt sur le plan de l'éthique s'il s'agit d'une maladie grave. En revanche, il y a des inconvénients : l'arrêt de l'expérience doit être décidé pour chaque sujet sur la base d'un critère unique bien défini et non d'après l'évaluation de plusieurs variables. En outre, les limites de confiance des différences risquent d'être très larges, puisque l'essai peut prendre fin alors que peu de sujets ont été étudiés. Enfin, l'analyse séquentielle est une technique relativement nouvelle, qui exige des connaissances statistiques solides pour être bien employée.

Au cours d'un essai sur échantillon fixe, il arrive que l'expérimentateur veuille analyser de temps à autre les observations déjà recueillies. Cette méthode peut fort bien être utile, mais elle ne remplace ni les tests classiques de signification ni l'analyse séquentielle.

Il est souvent difficile de déterminer l'effectif que doit avoir l'échantillon fixe. La décision est même impossible si l'on n'a pas une estimation au moins approximative de la différence à attendre et de celle qui serait considérée comme significative.

Généralement, le clinicien et le statisticien doivent examiner ensemble ces deux points ainsi que le nombre de sujets susceptibles de participer à l'essai dans un délai raisonnable et la précision avec laquelle les différences cliniques pourront être mesurées; le statisticien peut alors aider le clinicien à choisir le nombre de sujets qui offre le plus de chances d'atteindre l'objectif fixé.

5.2.7 Posologie fixe et posologie variable

Les études thérapeutiques utilisent souvent un schéma posologique unique. Cette méthode est satisfaisante, d'une part, lorsqu'elle s'appuie sur une certitude raisonnable que les doses prévues seront à la fois efficaces et atoxiques malgré les variations individuelles (comme c'est le cas pour quelques anti-infectieux) et, d'autre part, lorsqu'on a des raisons de penser que le plan d'expérience permettra de détecter les modifications attendues.

En pratique clinique, au contraire, la dose doit souvent être adaptée à chaque cas particulier, par exemple si le sujet est hypertendu ou si l'on administre des antibiotiques dans un cas de maladie rénale. Il faudra alors prévoir l'adaptation du traitement à chaque individu pendant l'étude thérapeutique. De telles dispositions compliquent le plan et l'exécution de l'essai, mais elles sont indispensables pour que les résultats soient utilisables en clinique générale.

On emploie parfois deux posologies définies, ce qui offre l'avantage de renseigner à la fois sur le médicament et sur la sensibilité de l'étude au cas où une différence apparaîtrait. Cependant, on risque ainsi d'augmenter l'ampleur de l'essai jusqu'au point où il devient irréalisable.

5.2.8 Forme galénique

Toute modification du procédé de fabrication ou de la forme galénique d'un médicament peut influencer considérablement sur ses propriétés biologiques. Il est donc souvent nécessaire de recommencer certaines des études initiales.

5.2.9 Essai de plusieurs traitements associés

L'essai de plusieurs médicaments associés est parfois indiqué. L'association peut avoir pour but de diminuer les doses, de réduire la toxicité (par exemple hypotenseurs et diurétiques), de réaliser une synergie (par exemple acidifiants et acide mandélique) ou de résoudre des problèmes de solubilité. D'autres fois, c'est la nature même de la substance qui exige qu'elle soit administrée en même temps que d'autres médicaments, connus ou nouveaux (par exemple les corticostéroïdes dans les états de choc).

Des précautions spéciales doivent être prises pour tenir compte de la toxicité de chaque médicament, des interactions biochimiques et des interactions sur les états morbides étudiés. Les essais doivent être conçus de manière à dégager des conclusions claires sur les points essentiels.

Les mêmes principes sont valables lorsqu'on compare l'action d'un médicament à une thérapeutique non médicamenteuse, par exemple au régime alimentaire accompagné de repos dans l'ulcère gastrique ou à la stimulation électrique dans l'atonie de la vessie.

5.2.10 Essais décentralisés

Si la maladie à étudier est relativement rare, l'organisation d'un essai dans plusieurs centres permet d'admettre et de traiter suffisamment de sujets en une période assez courte. Elle renseigne en outre sur l'uniformité des résultats obtenus. Le jugement sur la valeur thérapeutique d'un médicament est plus concluant lorsqu'il provient de six enquêteurs que s'il est porté par un seul, quel que soit le verdict des tests de signification statistique. Cet avantage ne peut être acquis que si tous les chercheurs participants se conforment strictement au plan de l'essai et si les sujets sont suffisamment nombreux dans chaque centre pour permettre une analyse séparée. Il est quelquefois très difficile d'arriver à l'homogénéité nécessaire, c'est-à-dire de faire en sorte que toutes les observations, mesures, interprétations, etc., soient faites de la même manière systématique. C'est pourquoi il importe qu'une organisation centrale supervise les divers centres au cours de l'essai et informe chacun d'eux de ce qui se passe dans les autres.

5.2.11 Durée de l'étude

Une étude courte, par exemple le traitement d'une maladie aiguë en quelques jours ou quelques semaines, est relativement facile. Au contraire, un essai portant sur des mois ou même des années, comme c'est le cas pour les maladies chroniques, pose de nombreux problèmes : on peut avoir à interrompre le traitement des sujets qui ne répondent pas au nouveau médicament; un traitement encore plus récent peut être mis au point pendant l'essai, empêchant de poursuivre l'administration du premier médicament; enfin, tant de sujets risquent d'être perdus de vue que la valeur des résultats obtenus d'après ceux qui restent devient douteuse. Le chercheur devra donc peser soigneusement tous ces problèmes et la solution à leur apporter avant d'entreprendre un essai qui sera nécessairement long.

Malgré toutes ces difficultés, des études à long terme sont évidemment indispensables pour évaluer les médicaments destinés au traitement ou à la prévention des maladies chroniques.

5.2.12 Documentation

Avant d'entreprendre un essai thérapeutique, il faut rédiger un exposé écrit qui décrira en détail le but de l'expérience, ses modalités d'exécution et les méthodes d'appréciation des résultats. Il doit donner des précisions sur les sujets à utiliser et sur leur affectation aux groupes qui seront constitués. Les techniques et la chronologie des mesures seront spécifiées. Le statisticien joue ici un rôle important. Le personnel de laboratoire doit également être consulté sur certains points, car les épreuves de toxicité et les analyses biochimiques peuvent lui donner du travail supplémentaire.

Cet exposé d'ensemble terminé, il faudra établir des modèles de fiches et d'imprimés pour l'enregistrement des données. Le plus grand soin doit être apporté à cette tâche. On prévoira des cases pour noter l'identité des sujets, le traitement administré à chacun d'eux et les mesures et évaluations cliniques qui doivent être faites à intervalles définis.

Si ces formules sont bien conçues on gagnera beaucoup de temps, aussi bien à l'enregistrement que lors de l'analyse des données. Il faut parfois prévoir au départ la transcription ultérieure sur cartes perforées ou sur le support d'entrée d'un ordinateur.

Présentation des résultats. Lorsqu'on publie les résultats de l'étude, il faut indiquer clairement l'objet qu'elle se proposait et les conclusions qui s'en dégagent. On fournira des détails suffisants sur les données recueillies et sur les méthodes utilisées pour les rassembler, afin de permettre à d'autres chercheurs d'apprécier leur validité et, s'ils le désirent, de répéter l'expérience pour contrôler les résultats.

5.2.13 Statistiques

L'organisation, la réalisation et l'analyse d'une étude thérapeutique systématique exigent une tournure d'esprit et des compétences statistiques. Si un statisticien participe aux travaux à titre de consultant ou comme membre de l'équipe, il est préférable qu'il soit spécialisé en statistique médicale. Il devra aider à construire le plan de l'expérience de telle sorte que la comparaison entre les divers traitements soit aussi précise et aussi efficace que possible et qu'il y ait un minimum de perturbations dues à d'autres facteurs qui peuvent modifier la réponse clinique.

Mais, dans bien des cas, l'intervention du statisticien ne doit pas se borner aux stades de la conception initiale et de l'analyse finale des résultats. En effet, de nombreux problèmes, petits ou grands, risquent de surgir en cours d'exécution et d'exiger une solution immédiate impliquant parfois une révision du plan original. Ces problèmes ont souvent des conséquences statistiques; aussi faut-il demander conseil au statisticien dès leur apparition, sans attendre qu'il soit trop tard pour agir.

Au moment de l'analyse finale, les traitements sont comparés l'un à l'autre. Un test de signification statistique peut alors être nécessaire. Il est important que le clinicien en comprenne le sens : le test indique la probabilité que l'écart observé entre deux ou plusieurs groupes (ou un écart plus grand) soit dû uniquement au hasard. Si cette probabilité est très faible, le chercheur peut conclure que la différence est due au médicament étudié. La conclusion sera d'autant plus sûre que l'essai aura été mieux conçu et mieux réalisé.

5.3 Evaluation des résultats

Quand on est arrivé à la conclusion qu'un effet thérapeutique a probablement été obtenu, il faut confronter ce résultat à ceux des études qui ont pu être faites indépendamment par d'autres. Si les résultats concordent, ils se renforcent mutuellement.

Si, au contraire, on observe une divergence, il faut en rechercher la cause. Lorsque les mécanismes d'action du médicament et l'évolution de la maladie sont assez bien connus pour que l'on puisse raisonnablement escompter un certain résultat, cette analyse est relativement facile, mais si ce n'est pas le cas, il faut parfois attendre d'en savoir davantage sur le médicament et sur la maladie pour expliquer des données empiriques contradictoires.

Une fois terminé l'essai comparatif de deux ou plusieurs médicaments, il faut, pour l'évaluation finale, mettre en balance l'efficacité de chacun avec ses effets adverses. De telles comparaisons sont délicates si ces derniers diffèrent par leur nature et non pas uniquement par leur gravité ou leur fréquence.

6. DETECTION DES REACTIONS ADVERSES¹ EVENTUELLES APRES LA MISE EN CIRCULATION

Le Groupe a reconnu la nécessité d'établir des programmes de surveillance pour détecter les réactions adverses aux médicaments après leur mise en circulation. On ne peut attendre des études thérapeutiques, quelle que soit leur ampleur, qu'elles révèlent tous les effets adverses graves si ces derniers se produisent rarement ou si le groupe soumis à l'étude diffère sensiblement de la population générale sur des points tels que la composition par âge et par sexe, la race, la proportion de femmes enceintes ou l'exposition antérieure aux médicaments. C'est ainsi que les réactions d'hypersensibilité restent imprévisibles. En outre, la fréquence des réactions, même les plus courantes, n'est pas toujours connue avec précision au moment de la mise en circulation d'un nouveau médicament. Cependant, cette question complexe dépasse largement le cadre du présent rapport.

Des systèmes de surveillance sont actuellement institués dans un certain nombre de pays. Mais les méthodes employées pour rassembler, enregistrer et examiner les rapports décrivant des réactions adverses sont encore assez rudimentaires. Des recherches intensives sont indispensables pour les améliorer, car il est souhaitable d'établir partout où c'est possible des systèmes efficaces. En effet, un réseau large et bien organisé renseignerait plus rapidement sur les réactions rares. Ces programmes devront se conformer aux principes établis du secret médical.

Deux approches ont été proposées. La première et la plus courante consiste à attendre que médecins et hôpitaux communiquent directement et spontanément les informations aux centres de surveillance. La seconde consiste à utiliser des techniques épidémiologiques conçues de manière à assurer un contact systématique avec différents hôpitaux, avec des échantillons représentatifs du corps médical, etc. L'utilité relative de ces deux méthodes, employées séparément ou simultanément, mérite d'être étudiée.

¹ On entend par réaction adverse à un médicament une réaction nocive, non recherchée, qui apparaît aux doses normalement utilisées chez l'homme.

La surveillance clinique des réactions adverses peut être complétée par diverses données, provenant notamment de l'examen de prélèvements autopsiques ou biopsiques. Le développement systématique de ce type de surveillance est souhaitable.

Des groupes de cliniciens et de pharmacologistes devraient être créés pour étudier les cas de réactions suspectes et évaluer leur importance.

L'existence de centres spécialisés dans le traitement des empoisonnements constitue une source importante d'informations sur la toxicité des médicaments. L'échange de renseignements entre ces centres aiderait à rassembler rapidement des données sur les risques thérapeutiques.

Le rôle de l'OMS dans la détection des réactions adverses aux médicaments a été souligné dans un autre document.¹

7. CONCLUSIONS

La réunion du Groupe répondait au souci croissant d'assurer l'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments mis en circulation.

L'utilisation en clinique de médicaments mis au point sur la base d'une expérimentation animale exige au préalable des études sur l'homme effectuées avec soin et rigueur scientifique. De telles études sont complexes et font intervenir plusieurs disciplines, notamment la médecine clinique, la pharmacologie clinique, la pharmacologie et la toxicologie, la biochimie et les statistiques médicales.

Les études initiales d'un nouveau médicament sont faites sur un petit nombre de sujets placés sous surveillance étroite. Si le médicament semble intéressant, une étude thérapeutique systématique est entreprise.

Une étude thérapeutique soigneusement organisée constitue de loin le moyen le plus satisfaisant de déterminer les avantages et les inconvénients d'un médicament par rapport aux traitements existants.

Les points suivants sont particulièrement importants :

1. Un personnel plus nombreux et mieux formé ainsi que des installations de laboratoire plus perfectionnées sont nécessaires pour améliorer l'évaluation des effets des médicaments sur l'homme. L'une des méthodes à envisager pour atteindre ce but est de créer des services de pharmacologie clinique dans les centres médicaux. Il faut également perfectionner les techniques servant à mesurer l'absorption, la distribution et l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites et à détecter leurs effets toxiques.
2. Lorsqu'il n'est pas possible d'établir des services de pharmacologie clinique, il y a lieu d'envisager de confier la recherche thérapeutique à des services ou centres spécialisés, équipés pour l'étude approfondie des maladies qui posent des problèmes graves dans telle ou telle région du monde.
3. Les problèmes éthiques et techniques de l'évaluation des médicaments sont si complexes que les expérimentateurs devraient discuter leurs plans d'expérience avec d'autres médecins et chercheurs avant de commencer les essais initiaux. Un comité médical et scientifique est préférable à un organisme officiel de contrôle.
4. Quel que soit le soin avec lequel les études sont effectuées, certains sujets risquent de subir un préjudice sans que la responsabilité civile du chercheur puisse être

¹ Actes off. Org. mond. Santé, 1966, 148, annexe 11.

engagée à raison d'une négligence. Pour les cas de ce genre, il faudrait prévoir un système d'indemnisation des victimes. Ce système pourra varier d'un pays à l'autre.

5. La diffusion rapide de toutes les informations concernant les nouveaux médicaments aux chercheurs intéressés, dans le pays et à l'étranger, est indispensable et doit être considérée comme une partie intégrante de l'étude.

6. La surveillance organisée des réactions adverses aux médicaments largement utilisés n'en est qu'à ses débuts. Des recherches sont nécessaires pour l'améliorer. Il conviendrait en particulier d'élaborer des méthodes permettant non seulement de dépister rapidement les manifestations toxiques, mais aussi d'en déterminer la fréquence afin de pouvoir apprécier les risques liés à l'utilisation de la substance incriminée.

REMERCIEMENTS

Le Groupe exprime sa gratitude au Dr B. W. Royall, du Service OMS de la Sécurité d'Emploi des Médicaments et de la Surveillance de leurs Effets, pour sa contribution aux discussions.

Annexe

BIBLIOGRAPHIE

- Armitage, P. (1960) Sequential medical trials, Oxford, Blackwell
- Council for International Organization of Medical Sciences (1960) Controlled clinical trials; papers delivered at the Conference convened by the Council, Oxford, Blackwell
- Evaluation and mechanisms of drug toxicity (Proceedings of a Conference), Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, 123, Art
- Mill, A. B. (1966) Principles of medical statistics, 8th ed., London, Lancet
- Kissel, P. & Barrucand, D. (1964) Placebos et effet placebo en médecine, Paris, Masson
- Ladimer, I. & Newman, R. W. (1963) Clinical investigation in medicine; legal, ethical and moral aspects, Boston University, Law-Medicine Research Institute
- Lasagna, L., ed. (1966) Clinical pharmacology. In Section 6, London & New York, Pergamon, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics
- Laurence, D. R. & Bacharach, A. L., ed. (1964) Evaluation of drug activities: pharmacometrics, London & New York, Academic Press
- Mainland, D. (1963) Elementary medical statistics, 2d., Philadelphie & Londres, Saunders
- Pollock, T. M. (1966) Essais d'agents prophylactiques destinés à la lutte contre les maladies transmissibles, Genève, Organisation mondiale de la Santé, Série de Monographies, N° 52
- Schwartz, D. (1964) Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes, Paris, Flammarion
- Schwartz, D. et al. (1960) Les essais thérapeutiques cliniques ... Rapport interprétatif de la Conférence organisée par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales, Paris, Masson
- Votcal, B. E. (1965) Očerki kliničeskoj farmakologii (Elements of clinical pharmacology), 2d ed., Moskva, Medicina
- Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, Maeve, eds. (1966) Ciba Foundation Symposium: Ethics in medical progress, with special reference to transplantation, London, Churchill
- Wolstenholme, G., ed. (1967) Drug responses in man: A Ciba Foundation volume, London, Churchill