

## Les essais cliniques

### Réponses aux questions que vous vous posez

#### 1. Qu'est-ce qu'un protocole ?

*Un protocole est un plan d'étude spécifique à chaque essai clinique. Ce plan est soigneusement élaboré, aussi bien pour garantir la santé des participants, que pour apporter des réponses aux questions identifiées au début de l'essai. Un protocole décrit le type d'individus qui peuvent ou ne peuvent pas participer à l'essai, le calendrier des examens, les procédures, les critères d'évaluation, les médicaments et leur posologie, ainsi que la durée de l'étude. Pendant qu'ils participent à un essai clinique, les participants sont régulièrement examinés par le personnel chargé de la recherche, qui surveille leur état de santé et détermine la sécurité et l'efficacité de leur traitement.*

*Les codes d'éthique et juridiques qui gouvernent la pratique médicale s'appliquent plus spécifiquement aux essais cliniques. De plus, la plupart des recherches cliniques sont régies par les autorités au travers de garanties intégrées destinées à protéger les participants. Les essais suivent un protocole soigneusement contrôlé, un plan qui détaille ce que les chercheurs feront au cours de l'étude. Au fur et à mesure qu'un essai clinique progresse, les chercheurs rapportent les résultats de l'essai aux différentes agences gouvernementales. Les noms des individus participant resteront secrets et ne seront pas mentionnés dans ces rapports. Lorsqu'ils sont terminés, leur résultat est mis en ligne par les entreprises du médicament, qu'ils soient positifs ou négatifs. Certains d'entre eux sont publiés in extenso dans les revues scientifiques.*

*Tout essai clinique doit être approuvé au préalable et contrôlé par un Comité d'Ethique (appelé Comité Institutionnel de Contrôle (IRB) aux Etats-Unis, ou par des Comités d'Ethique Indépendants (CEI) dans l'Union Européenne), afin de garantir que les risques seront aussi faibles que possible par rapport aux bénéfices attendus et vérifiés. Un Comité d'Ethique est un comité indépendant constitué de médecins, de statisticiens, de juristes indépendants, de représentants de la société civile (profanes en la matière) et d'autres experts dûment qualifiés qui garantissent qu'un essai clinique est éthique et que les droits des participants à l'étude sont protégés.*

#### 2. Un protocole d'essais cliniques peut-il être modifié ? Par qui ? Avec quel contrôle et quelle information ?

*Un protocole peut être modifié en cours d'essai par son promoteur (industriel ou hospitalo-universitaire), mais seulement avec l'autorisation des autorités de tutelle. L'autorité compétente peut également, à l'examen préalable du dossier comme en cours de protocole, ordonner des modifications. La procédure de contrôle reste identique en cas de modification et l'AFSSAPS joue le rôle de « police sanitaire » sans discontinuité.*

### 3. Quelles sont les lois et les règles qui encadrent les essais cliniques dans le monde et plus spécifiquement en France ?

*Dans le monde, ce sont le Code de Nuremberg (1947), la Déclaration d'Helsinki (1964) et la Déclaration de Manille (1981) qui encadrent l'éthique des essais en droit international.*

#### 1947 - Le Code de Nuremberg

*Mis en place à la suite du Procès de Nuremberg des médecins nazis qui pratiquèrent des expérimentations contraires à l'éthique durant la seconde Guerre Mondiale, ce Code fut le premier document international majeur à fournir des directives concernant l'éthique de la recherche. Il a fait du consentement éclairé une exigence dans le cadre de la recherche clinique, en insistant sur le fait que le consentement n'est volontaire que :*

- *si les participants ont la capacité de consentir ;*
- *s'ils sont libres de toute contrainte (par exemple d'une pression extérieure) et s'ils comprennent les risques et les bénéfices que cela implique.*

*Le Code stipule également que les chercheurs doivent minimiser les risques et les dommages, s'assurer que les risques ne l'emportent pas significativement sur les bénéfices potentiels, utiliser des schémas d'étude appropriés et garantir que les patients ont bien la liberté de se retirer à tout moment. Le Code de Nuremberg fut adopté par l'Assemblée Générale des Nations-Unies en 1948.*

#### 1964 - La déclaration d'Helsinki

*Au cours de la 18<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale qui s'est tenue à Helsinki, en Finlande, l'Association Médicale Mondiale a adopté 12 principes destinés à donner aux médecins des directives sur les problèmes d'éthique posés par la recherche biomédicale. Elle a mis l'accent sur la distinction qui existe entre les soins médicaux qui profitent directement aux patients et la recherche qui peut ou non leur procurer un bénéfice direct. Ces directives furent révisées au cours de réunions ultérieures : en 1975 (Tokyo, Japon), 1983 (Venise, Italie), 1989 (HongKong), 1996 (Somerset West, République Sud Africaine) et 2000 (Edinburgh, Ecosse), et des notes de clarification furent ajoutées en 2002 (Washington) et 2004 (Tokyo).*

#### 1996 - La directive ICH sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

*La Conférence internationale sur l'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement des Médicaments à Usage Humain (ICH) rassemble les autorités réglementaires européennes, japonaises et américaines ainsi que des experts venant de l'industrie pharmaceutique de ces trois régions, pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des produits. Les référentiels ICH tendent à harmoniser les différences existantes dans les processus de développement de médicaments, dans ces trois principales régions pharmaceutiques. De nombreux autres pays comme l'Australie, le Canada et les états membres de l'EFTA ont, par la suite, adopté ces recommandations.*

*Le guideline (ligne directrice) Bonnes Pratiques Cliniques ICH énonce les principes et les méthodes à suivre pour la protection des sujets participant à des essais cliniques et leur bonne marche.*

## **Le droit français**

*En France, les essais sont légalement strictement encadrés, la loi française incorpore et améliore les règles en vigueur au niveau mondial.*

*Tous les essais cliniques publics ou privés sont soumis à autorisation préalable et régis par la loi Huriet-Sérusclat de 1988. La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique qui introduit dans le droit français la nouvelle directive européenne sur les essais cliniques renforce encore les mesures de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.*

*L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) veille notamment à ce que les patients donnent un consentement éclairé et peut diligenter des investigations en cours de protocole via un Comité d'éthique indépendant.*

*S'ajoute à ce cadre législatif, comme dans tous les pays, le respect des Bonnes Pratiques Cliniques.*

*Enfin, un participant peut quitter un essai clinique à n'importe quel moment. Le participant doit simplement informer l'équipe de recherche de son retrait de l'essai, ainsi que des raisons qui le poussent à quitter l'étude.*

## **Comment sont pratiqués les essais sur les enfants ?**

*En France, les protocoles incluant des mineurs doivent répondre à des critères encore plus stricts que ceux ne faisant appel qu'à des adultes. Aucun essai ne peut être réalisé si les molécules testées ne présentent pas de bénéfice individuel direct, au moins potentiel. Elles ne doivent présenter aucun risque sérieux pour la santé, doivent être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap, et ne pas pouvoir être testées autrement. La participation à des essais ne peut donner lieu à aucun versement d'indemnités et les protocoles doivent être pratiqués dans des lieux spécialement autorisés. Les titulaires de l'autorité parentale comme l'enfant lui-même (dès qu'il est en mesure de comprendre les explications données) doivent exprimer un consentement éclairé à ce que l'essai soit réalisé.*

## **4. Comment accéder à l'information sur les essais en cours ?**

*Les entreprises du médicament ont pris la décision de la transparence en mettant à la disposition du public un portail Internet mondial spécialement dédié aux essais cliniques ([www.ifpma.org/clinicaltrials](http://www.ifpma.org/clinicaltrials)),*

*Accessible en six langues (anglais, français, espagnol, allemand, japonais et suédois) pour en faciliter l'utilisation, le portail répond en temps réel aux attentes d'informations concrètes : il propose aux patients et aux médecins une vision d'ensemble des essais cliniques en cours, y compris sur leur localisation. Il permet d'obtenir une réponse immédiate pour informer et rassurer les malades ou leur permettre, s'ils le souhaitent, d'intégrer un protocole. Il donne également des informations détaillées sur les résultats des essais réalisés dans le monde entier par les entreprises du médicament, qu'ils soient positifs ou négatifs.*

*Langage simplifié, données claires, moteurs de recherche multicritères (même sur les mots mal orthographiés !) : l'ouverture de ce portail en mars 2006 est venue confirmer l'engagement pris au niveau international par les quatre principales associations représentatives du secteur. Le pari de la transparence est aujourd'hui tenu.*

*En février 2007, l'inscription à la facilité "mon Portail" permet d'enregistrer son profil personnel sur le site en créant et sauvegardant jusqu'à six critères de recherche, en ayant la possibilité de reformuler sa requête autant de fois que désiré ou bien encore en recevant une alerte mail lorsqu'un nouvel essai correspondant aux critères de recherche est affiché.*

**5. Afin de garantir leur qualité, ne vaudrait-il mieux pas que les essais cliniques soient uniquement confiés à la recherche publique ?**

*En France, que leurs promoteurs soient publics ou privés, les essais sont le plus souvent pratiqués dans des CHU, en collaboration avec des chercheurs publics. Lorsqu'ils sont réalisés en centre privé, ils doivent faire l'objet d'une autorisation spéciale. On peut considérer qu'en France la collaboration public-privé fonctionne bien et avant tout dans l'intérêt des patients.*

**6. Comment sont recrutés les patients ? Comment faites-vous s'il manque des patients pour tester une nouvelle molécule ?**

*Les patients sont généralement recrutés par leur médecin, le plus souvent à l'hôpital, mais également par les associations de malades. Malheureusement aujourd'hui, le nombre de recrutements a tendance à baisser dans l'ensemble des pays développés, la France ne faisant pas exception. En adoptant toujours plus de transparence, il est souhaitable que les patients soient encouragés à participer aux essais. Ceci est indispensable pour la recherche médicale. Un partenariat public-privé s'est constitué pour créer le GIP-CeNGEPS, regroupant les sept délégations interrégionales de recherche clinique, le Leem, l'INSERM et associant l'AFSSAPS, pour améliorer le recrutement des participants aux essais (« recruter plus, plus vite et mieux ») et faciliter la réalisation des essais cliniques en France.*

*Le rapport Attali va dans le même sens puisqu'il prévoit d'encourager et de développer en France la recherche et les essais cliniques (proposition n° 68) afin de rattraper le retard que la France et l'Europe prennent depuis une dizaine d'années sur les Etats-Unis.*

**7. Vous parlez de consentement éclairé mais au fond les gens savent-ils vraiment ce qu'ils risquent ?**

*Le consentement éclairé est un processus qui commence par l'apprentissage des éléments clés d'un essai clinique, avant de décider d'y participer ou non. C'est également un processus permanent, consistant, tout au long de l'étude, à donner des informations aux participants. Afin d'aider quelqu'un dans sa décision de participer ou non, les médecins et les infirmières impliqués dans l'essai lui expliquent les détails de l'étude. L'équipe de recherche fournit également un document sur le consentement éclairé qui contient des détails sur l'étude, tels que son objectif, sa durée, les contraintes, les procédures requises, les examens à réaliser ainsi que les principales personnes à contacter. Les risques et les bénéfices potentiels sont également expliqués dans le document de consentement éclairé. Le participant décide alors de signer ou non l'attestation. Au cas où le participant ne pourrait pas signer pour cause d'illettrisme, son consentement verbal doit être recueilli devant témoins, et l'attestation de consentement éclairé sera signée par une personne lettrée et désintéressée. Le consentement éclairé n'est pas un contrat fermé, et le participant peut se retirer de l'essai à tout moment.*

**8. Les patients ne viennent-ils pas essentiellement pour la rémunération versée ?**

*Afin d'éviter que des patients participent à des essais cliniques pour la rémunération, les participations sont volontaires et leurs indemnités plafonnées à 4 500 € (arrêté publié en application du décret n°2006-477 sur les recherches biomédicales) par an. Les volontaires, dont l'anonymat est garanti, ne peuvent suivre deux protocoles à la fois.*

**9. Le recrutement de patients pour des essais cliniques semble aujourd'hui plus compliqué. Peut-on lier cette difficulté de recrutement à la prise de conscience par les malades et leurs associations de la dangerosité des protocoles et du manque de transparence ?**

*Il est naturel que les participants potentiels à des essais se posent les bonnes questions et décident en définitive de participer ou de ne pas participer à cette recherche. Pour ce qui concerne la dangerosité des essais, les conditions de réalisation doivent la minimiser le plus possible. Les participants doivent être informés avant et au cours de l'essai des risques encourus. Le bénéfice thérapeutique lors de l'essai d'un nouveau traitement doit excéder les risques encourus.*

*Par ailleurs, les professionnels de santé participant à un essai ont un accès plus large aux informations relatives à la réalisation de l'essai, qui permet avant toute prise de décision de participation, d'informer les patients et de les aider à peser les avantages et les risques de leur participation à un essai clinique.*

## 10. Les données sont-elles complètes sur le site <http://clinicaltrials.ifpma.org/> ?

*Les entreprises du médicament développent les plus grands efforts pour fournir une information qui soit à la fois complète et précise. Les recherches sur le site <http://clinicaltrials.ifpma.org/> peuvent s'effectuer en six langues et les critères de recherche sont simples, sans obligation d'utiliser des termes techniques. Ce nouveau portail de recherche sur Internet établit des liens avec les sites Internet des firmes adhérentes de la FIIM ainsi qu'avec d'autres sites Internet commerciaux ou gouvernementaux qui contiennent des informations sur les essais cliniques fournies par les entreprises pharmaceutiques et publiques. En premier lieu, ce portail peut être utilisé pour rechercher, sur les sites en question, des informations sur les essais cliniques en cours et dont l'objectif est de déterminer le bénéfice potentiel d'un médicament donné. Dans ce cas, les patients (en liaison avec ceux qui les soignent) trouveront également des informations sur les formalités qu'ils doivent remplir et les contacts qu'ils doivent prendre pour participer à un essai en cours les intéressant.*

*En second lieu, ce portail permet aux utilisateurs de trouver les résultats des essais cliniques menés sur des médicaments qui ont reçu leur autorisation de mise sur le marché. L'industrie s'est engagée à divulguer ces résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, sous forme d'un résumé non promotionnel.*

*Les essais cliniques sont des phases essentielles de l'activité de R&D des entreprises du médicament, préalables à toute mise sur le marché. Nous ne pouvons pas nous permettre de cacher la réalité et les enjeux de l'essai, ce que nous expliquons en détail aux patients lors du recueil de leur consentement éclairé par les médecins et chercheurs en charge du protocole.*

## 11. Les essais cliniques sont-ils dangereux ?

*Il y a des risques potentiels inhérents à toute participation à un essai clinique, comme à toute prise d'un médicament :*

- *Les effets secondaires de certains traitements peuvent être désagréables, parfois graves, voire exceptionnellement menacer la vie du participant ;*
- *Il est possible que le traitement ne soit pas efficace pour un participant donné ;*
- *Le protocole peut exiger de la part des participants plus de temps et d'attention que ne le ferait un traitement hors protocole, comme par exemple : des déplacements sur le site de l'essai, des séjours à l'hôpital ou la nécessité d'analyses complexes, voire pénibles.*

## 12. Que s'est-il exactement passé lors de l'accident de Londres en 2006 ?

*Une recherche sur un immunodépresseur a été conduite par une société de service spécialisée dans la mise au point des nouveaux médicaments, Parexel, pour le compte de laboratoires. Ce protocole a eu lieu dans des locaux installés au sein d'un hôpital public londonien, le Northwick Park Hospital. Elle avait été approuvée par l'autorité compétente britannique, le MHRA -Medicines and Healthcare products Regulatory Agency- et par le comité d'éthique de Brent. Elle a porté sur 8 sujets volontaires sains. Deux d'entre eux ont reçu un placebo ; les 6 autres, qui ont reçu le médicament, ont rapidement présenté une défaillance multiviscérale, d'ordre immuno-allergique requérant leur admission dans l'unité de soins intensifs du Northwick Park Hospital ; quatre d'entre eux ont été jugés "dans un état grave" et deux dans un "état critique" alors que les essais préliminaires sur les animaux n'avaient pas laissé apparaître de risque particulier, en raison de la spécificité "humaine" de cette toxicité.*

*Les conséquences tirées de cet accident et de l'enquête très sérieuse qui a été menée ont été de promouvoir la diffusion en Europe de pratiques encore plus exigeantes lors de l'initiation chez l'homme de nouveaux traitements de ce type.*

*Des mesures ont été prises tant au niveau réglementaire que technique.*

*Dès juillet 2006, l'Afssaps a émis une série de recommandations, et en 2007, l'EMA publiait un Guide des stratégies pour identifier les risques lors des essais pour la première fois chez l'homme de médicaments expérimentaux.*

*En pratique, les textes recommandent de se fonder sur la dose maximale pour laquelle on n'observe pas d'effet indésirable. Calculée sur l'espèce animale pertinente la plus sensible, cette dose est ensuite extrapolée à l'échelle de l'homme, et un facteur de sécurité (division au moins par dix) lui est appliqué. Des séquences nouvelles s'inscrivant dans le temps (attente des premiers résultats pour poursuivre) ont été définies.*

## 13. Y a-t-il d'autres cas qui n'ont pas été portés à la connaissance des médias et du public ?

*Les contrôles sont stricts et en cas de survenance de ce que nous appelons un Evènement Indésirable Grave (EIG), c'est-à-dire un accident, les autorités de tutelle sont averties dans la journée, c'est la Loi.*

*Statistiquement, des effets indésirables sérieux ne sont observés que de façon exceptionnelle chez deux participants pour mille.*

*Le risque zéro n'existe pas, a fortiori pas en médecine expérimentale. Mais des millions de vie sont sauvés grâce à des médicaments qui ont été expérimentés de cette manière et ont fait leur preuve, en dépit des risques.*

**14. Ne mettez-vous pas en place des protocoles risqués pour finalement soigner des pathologies bénignes mais répandues ?**

*Lors de l'évaluation des risques potentiels d'un essai, l'indication thérapeutique entre directement en compte. Il n'est bien évidemment pas acceptable d'envisager un risque quelconque en cas de pathologie bénigne. Par ailleurs, la structure même du développement et des essais, leur longueur et leur coût avec les quatre phases de validation (phase I : moins de 100 personnes, phase II : environ 300 personnes, phase III : jusqu'à plusieurs milliers ; phase IV : pharmacovigilance) doivent permettre que les réponses aux questions posées, en particulier en matière de rapport bénéfice/risque, soient apportées dans les meilleures conditions.*

**15. Aujourd'hui les protocoles portent essentiellement sur les maladies qui peuvent générer un chiffre d'affaires important. Que faites-vous pour les maladies rares ?**

*Il est faux de dire que la recherche ne s'intéresse pas aux maladies rares. La recherche sur les maladies rares s'accélère, de nouveaux traitements arrivent, prometteurs pour les personnes malades. Pour 80 % d'entre elles, les maladies rares sont d'origine génétique, ce qui laisse augurer la mise au point régulière de nouveaux traitements avec des concepts de base très innovants, au moment où la recherche génétique fait des progrès rapides.*

*En ce qui concerne les maladies rares et les médicaments orphelins, 228 essais étaient en cours en 2007 et, en dehors des essais, il existe plus de 1200 programmes de recherche couvrant plus de 800 maladies rares. Chaque année, des médicaments innovants sont mis sur le marché pour lutter contre les maladies rares et cet axe de recherche est une des tendances majeures des récentes découvertes des laboratoires. Il est donc injustifié de parler de désintérêt de la part des entreprises du médicament.*

**16. Quelles sont les conditions dans lesquelles se déroulent les essais dans les pays du Tiers-Monde ? Les laboratoires ne profitent-ils pas (n'ont-ils pas profité) de la situation de faiblesse des populations locales pour les soumettre à des protocoles risqués ?**

*Les conditions dans lesquelles se déroulent les essais dans les pays en développement doivent être similaires à celles des pays développés. Le respect des Bonnes Pratiques Cliniques doit être universel.*

*Si les essais étaient réalisés dans des conditions ne permettant pas aux autorités de les prendre en compte, ils n'auraient pas lieu d'être, puisque de toute façon, ils ne pourraient pas être utilisés en vue d'une Autorisation de Mise sur le Marché.*

*Autant que faire se peut, le recours à des comités d'éthique locaux doit avoir lieu. Dans de nombreux cas, il est préférable qu'un avis positif préalable d'un comité d'éthique dans un pays développé ait été obtenu.*

*Les conditions d'obtention du consentement des participants à un essai peuvent dans certains cas ne pas être totalement superposables à celles d'un pays développé mais les règles édictées par l'OMS existent et doivent être respectées. Quoi qu'il en soit, la nature de ce consentement doit faire l'objet d'un avis favorable d'un comité d'éthique, le respect de l'obtention doit faire l'objet d'une documentation permettant un contrôle a posteriori.*

**17. Ne pourrait-on pas penser, cependant, que les laboratoires réalisent les essais peu risqués dans les pays développés et les essais risqués dans les pays en développement, auprès de populations cobayes... ?**

*Contrairement à une idée répandue, les entreprises du médicament se préoccupent des pathologies qui sévissent dans les pays pauvres. Elles développent tout d'abord la recherche sur les maladies tropicales. Il est bien évident que l'on ne teste pas les traitements pour le paludisme en Norvège, c'est donc dans les zones géographiques où sévissent ces maladies que les essais sont pratiqués. Mais ceci n'altère pas le respect des précautions à garantir.*

**18. Que s'est-il exactement passé au Nigéria ?**

*Pfizer a bien précisé (réponse du 30 mai 2007 disponible sur le site [www.pfizer.fr](http://www.pfizer.fr)) que « l'étude conduite en 1996 au Nigeria avec la trovafloxacin e l'a été d'une manière éthique et responsable, dans le respect de la sécurité des patients et en toute transparence pour ce qui concerne le gouvernement du Nigeria.*

*Toutes les allégations contraires sont sujettes à caution. Ces allégations n'étaient pas valides, voici plusieurs années, lorsqu'elles furent énoncées pour la première fois ; elles ne sont pas plus valides aujourd'hui.*

*A l'époque où l'épidémie de méningite s'est répandue à Kano, la trovafloxacin e était en dernière phase de développement clinique. Elle avait été évaluée chez 5000 patients et les médecins travaillant pour Pfizer disposaient de preuves scientifiques robustes pour considérer que ce médicament serait efficace et sûr pour le traitement de cette maladie. Avec un taux de survie de 94,4 % la trovafloxacin e s'est montrée au moins aussi efficace que le traitement de référence dans l'essai et plus efficace que le traitement classique utilisé dans ce pays et plus spécifiquement dans cet hôpital. »*

**19. Comment garantir que l'encadrement administratif soit impartial ? Vous arrangez-vous parfois avec les autorités ?**

*Afin d'éviter toute collusion, les experts de l'AFSSAPS répondent à une liste d'obligations déontologiques très strictes qui comprend une déclaration publique d'intérêt rendant publics leurs liens éventuels avec le secteur privé. Cette liste est régulièrement mise à jour. Par ailleurs, les experts délibèrent dans la plus stricte confidentialité vis-à-vis des entreprises présentant des molécules candidates.*

*De manière naturelle, les experts s'excluent de toute évaluation qui pourrait concerner des produits émanant des entreprises avec lesquelles ils ont eu des liens. La vérification de ces liens éventuels est faite en particulier avant toute Commission d'AMM. Ces faits sont mentionnés dans les comptes-rendus de la Commission maintenant rendus publics.*

**20. Tous les essais cliniques ne sont pas contrôlés en détail par l'AFSSAPS. Est-ce qu'on ne peut pas cacher des études dans lesquelles il y aurait eu des accidents ?**

*Tous les essais sont contrôlés par l'AFSSAPS, où un département spécifique de l'inspection est dédié à cette activité. Des inspections approfondies sont menées en cas de signalement de problème ou de manière aléatoire. Une tentative de fraude reste possible mais elle serait dépistée et réprimée si elle était constatée.*

**21. Il y a des plaintes en cours en France à la suite de protocoles litigieux. A quoi correspondent ces cas ?**

*L'Agence répond à toutes ces questions si on le lui demande. Le système public de contrôle est transparent et en relation avec la Justice.*

**22. Lors de la phase de promotion, les délégués médicaux n'omettent-ils pas de préciser les dangers d'une molécule révélés lors des essais ?**

*Les délégués médicaux jouent un rôle essentiel dans l'information des professionnels de santé. Leur mission est de présenter et d'expliquer aux médecins l'intérêt thérapeutique des nouvelles molécules. Ils reçoivent pour cela une formation spécifique validée par un examen national. Afin de préciser les conditions d'exercice du métier et sa déontologie, une charte a été élaborée en 2004 : la **Charte de la Visite Médicale**. Cette charte encadre de manière très précise les délégués médicaux et les laboratoires : elle prévoit par exemple la prohibition de la distribution d'échantillons ou le fait d'offrir des cadeaux promotionnels.*

*Il est obligatoire que les délégués médicaux remettent aux médecins qu'ils visitent une fiche dite "signalétique" reprenant l'information officielle sur le médicament qu'ils ont présenté. Cette fiche est visée par l'AFSSAPS et contient en particulier les effets indésirables répertoriés.*

*Par ailleurs, une structure disciplinaire interne à l'industrie pharmaceutique a été créée ; le Comité d'Éthique et de Médiation de l'Industrie Pharmaceutique (CEMIP). Elle instruit les plaintes.*

*Enfin, précisons encore que les laboratoires n'ont aucun intérêt à ce que des produits soient mal prescrits et que des effets indésirables se manifestent du fait d'une mauvaise information. Un déficit de responsabilité les mettrait en situation de grave danger.*

## **ANNEXES**

### **L'enjeu des études cliniques. Extrait des rapports parlementaires ou des études publiques sur la situation des essais cliniques en France**

#### **Rapport « PharmaFrance 2004 » par Antoine Masson (Conseil Général des Mines)**

Le rapport de l'Ingénieur Général des Mines Antoine Masson, note qu'en matière de dépenses de R&D des entreprises pharmaceutiques, la France ne doit pas se laisser distancer et que parmi « *les pays occidentaux à industrie pharmaceutique forte [...] la France est celui qui a le moins bien suivi le mouvement global de très forte croissance des dépenses de R&D des entreprises* ». D'où l'importance d'un effort renouvelé dans le développement d'essais cliniques sur notre territoire.

Antoine Masson précise que « *la situation pour les essais cliniques, qui représentent des dépenses d'environ 1 milliard € par an, n'est pas meilleure que la situation générale. La France, pourtant assez compétitive en termes de coûts, n'a pas fait le saut qualitatif qui lui aurait permis d'affronter dans de bonnes conditions la concurrence des pays d'Europe du Nord et de l'Est.* »

L'auteur rapporte que « *le sentiment général des professionnels rencontrés est que, en termes quantitatifs, la France est en légère décrue, alors que les dépenses mondiales sont en forte croissance. De plus en plus de dossiers d'enregistrement de médicaments innovants ne comprendraient pas de données françaises* ».

Il note les chiffres suivants :

- « *pour l'entreprise Quintiles, qui gère 10 % des essais cliniques en Europe, la part de marché de la France, entre 1996 et 2003, est passée de 28 % à 13 % des essais cliniques réalisés en Europe ;*
- *le nombre d'essais cliniques déclarés à l'AFSSAPS a chuté de 17 % entre 1998 et 2002.* »

**Rapport au Ministre de l'Economie et à la Ministre de l'Industrie sur l'attractivité de la France pour les industries de biens de santé par Jean Marmot, 2004.**

Monsieur Marmot rapporte que « le secteur des biens de santé croît de 8 % par an dans les pays développés, soit de manière beaucoup plus rapide que le PIB et constitue donc un facteur essentiel de croissance » et que « sur 18 000 pathologies recensées par l'OMS, 12 000 n'auraient pas de traitement médicamenteux satisfaisant ». Le secteur de la santé constitue donc un robuste élément de croissance, à condition d'être correctement promu.

L'auteur rappelle que « 50 % de la production française de médicaments est exportée mais [que] le secteur pharmaceutique français est passé de la 3<sup>ème</sup> place mondiale en 1997 à la 5<sup>ème</sup> en 2002 ». Il en déduit qu'il « existe un cercle vertueux articulant recherche, infrastructures hospitalières, production et qualité des soins » et que « la présence sur le territoire national d'industries des biens de santé est un élément positif de cette chaîne. »

A propos des essais cliniques, il note que « l'amélioration de l'attractivité de la France pour la réalisation sur son territoire d'essais devrait devenir pour tous les acteurs du développement clinique une ardente obligation ». Il suggère que « c'est grâce à l'effort constant de chacun d'entre eux que le coût des études, la vitesse de recrutement des malades, l'accessibilité des patients, la qualité des investigateurs et l'adaptation des procédures administratives contribueront à améliorer la position concurrentielle de la France ».

**Rapport de la Commission pour la libération de la croissance française, dirigée par Jacques Attali : « 300 Décisions pour changer la France », 2008.**

Le rapport met également l'accent sur le décrochage de la France en matière de recherche médicale et pointe « l'insuffisance du développement de la recherche clinique » sur les médicaments. Elle recommande, entre autres, dans sa décision 68 d'améliorer « l'efficacité administrative », notamment en termes de délais, de « concentrer les efforts de recherche dans les meilleurs CHU », et plus généralement d'« améliorer la coopération public-privé ».

Il est donc clair, pour l'ensemble des analystes, que les essais cliniques sont au cœur de la compétitivité de l'industrie pharmaceutique française et qu'il est urgent de les encourager afin de combler le retard pris par la France en matière de recherche médicale ces dernières années.

## Encadrement réglementaire des essais cliniques

### Les textes internationaux

Les principes essentiels fondant l'éthique internationale de la recherche médicale, notamment la recherche clinique avec participation d'êtres humains, sont issus des textes suivants :

- le Code de Nuremberg (dans le cadre du procès des médecins de Nuremberg, en 1947 : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Code\\_de\\_Nuremberg](http://fr.wikipedia.org/wiki/Code_de_Nuremberg)),
- la Déclaration d'Helsinki<sup>1</sup> (élaborée et adoptée par l'Association médicale mondiale en 1964, puis révisée plusieurs fois, notamment à Tokyo en 1975 : <http://www.wma.net/f/policy/b3.htm>),
- la Déclaration de Manille (1981) puis les « Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant les sujets humains » (en 1982, révision en 1993 et 2003 : [http://www.cioms.ch/frame\\_french\\_text.htm](http://www.cioms.ch/frame_french_text.htm)) du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) en collaboration avec l'OMS.

### Le Droit français

Le 20 décembre 1988, est adoptée la loi n° 88-1138, dite loi Huriet-Sérusclat qui régit les recherches biomédicales en France. Les principaux points de ce cadre légal sont : la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque, la nécessité de l'information et du consentement des personnes. La loi instaure, dans chaque région, les Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (CCPPRB), qui ont pour mission d'évaluer les protocoles de recherche avant leur réalisation afin de vérifier que la protection des personnes est bien assurée.

En 2004, la loi Huriet est adaptée à la directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 dont l'objectif est, notamment, d'harmoniser les règles en matière de vigilance des essais thérapeutiques entre les différents Etats membres de UE, et de créer une base de données européenne des effets indésirables graves inattendus « Eudravigilance ». Avec cette adaptation, les CCPPRB deviennent les CPP, Comités de Protection des Personnes (qui ne sont plus seulement consultatifs) : ils deviennent un passage obligatoire. Le contrôle de l'Etat sur les essais est aussi renforcé.

---

<sup>1</sup> Recommandations destinées à guider les médecins dans les domaines des recherches biomédicales

En pratique, c'est depuis le 27 août 2006, date d'application en France du nouveau dispositif législatif et réglementaire, encadrant les recherches biomédicales, instauré par la loi de santé publique du 9 août 2004 qui transpose notamment la directive n° 2001/20/CE, que le dispositif de la loi Huriet relatif à la vigilance a été renforcé à plusieurs niveaux :

- avant de débiter, un essai clinique doit faire l'objet d'un avis favorable d'un CPP et d'une autorisation de l'AFSSAPS\* ;
- l'AFSSAPS est responsable de la mise en œuvre du système de vigilance des essais et doit prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes dans les essais (à ce titre, l'AFSSAPS peut seule demander des modifications du protocole, suspendre ou interdire la recherche) ;
- le promoteur de l'essai clinique doit notifier à l'AFSSAPS :
  - ⇒ de façon immédiate :
    - tous les effets indésirables graves inattendus (EIGI) ne concordant pas avec les informations disponibles.
    - tous les faits nouveaux qui remettraient en cause la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, survenant pendant et après la fin de la recherche ;
  - ⇒ de façon annuelle, le rapport annuel de sécurité (analyse globale de toute information de sécurité disponible concernant l'essai ou le médicament expérimental pendant la période considérée et qui comprend notamment la liste de tous les effets indésirables graves) ;
- l'AFSSAPS\* assure le suivi et l'évaluation de la sécurité pendant et après la fin de l'essai à partir de ces notifications, des données de pharmacovigilance post AMM, des faits nouveaux de sécurité et des résultats des essais ; elle échange des informations avec les agences des Etats membres de l'UE via les bases de données (Eudravigilance, EudraCT) et les systèmes d'alertes mis en place au niveau de la Commission Européenne ;
- les CPP reçoivent également pour les essais qui les concernent :
  - ⇒ tous les EIGI survenant en France ainsi que les faits nouveaux survenant pendant la recherche ;
  - ⇒ une analyse semestrielle du promoteur sur les EIGI survenant à l'étranger dans l'essai concerné et dans les autres essais portant sur le même médicament expérimental étudié, ainsi que le rapport annuel de sécurité de l'essai.
- Les CPP doivent s'assurer, si nécessaire, que les personnes qui se prêtent à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

---

\* Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (unité Essais cliniques des médicaments) : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/essclin/indesscl.htm>

## Définitions et messages

### ESSAI CLINIQUE : QU'APPORTE UN PROTOCOLE ?

#### Un protocole d'essai clinique :

est un plan d'étude spécifiquement et soigneusement élaboré lors de la mise en place d'un nouvel essai clinique, tant pour garantir la santé des participants que pour apporter des réponses aux questions identifiées au début de l'essai.

Le protocole décrit :

1. le type de personne qui peut ou ne peut pas participer à l'essai,
2. le calendrier des examens,
3. les procédures,
4. les critères d'évaluation,
5. le médicament testé et sa posologie,
6. la durée de l'étude.

#### Le protocole, formalisation d'un process éthique, juridique et médical :

Tout essai clinique doit être approuvé au préalable et contrôlé par un Comité d'Ethique (appelé Comité Institutionnel de Contrôle (IRB) aux Etats-Unis, ou par des Comités d'Ethique Indépendants (CEI) dans l'Union Européenne), afin de garantir que les risques seront aussi faibles que possible par rapport aux bénéfices attendus et vérifiés.

Un Comité d'Ethique est un comité indépendant constitué de médecins, de statisticiens, de juristes indépendants, de représentants de la société civile (profanes en la matière) et d'autres experts dûment qualifiés qui garantissent qu'un essai clinique est éthique et que les droits des participants à l'étude sont protégés.

#### Le protocole, gage de sécurité :

La plupart des recherches cliniques en cours dans le monde sont régies par les autorités sanitaires gouvernementales au travers de garanties intégrées au protocole destinées à protéger les participants, dans le respect des codes éthiques et juridiques qui gouvernent la pratique médicale.

Les essais se déroulent suivant un plan qui détaille exactement ce que les chercheurs feront au cours de l'étude et qui organise pendant toute la durée de l'essai clinique l'examen régulier des participants par le personnel chargé de la recherche, qui surveille leur état de santé et contrôle la sécurité et l'efficacité du traitement.

#### Le protocole, engagement de transparence

Au fur et à mesure qu'un essai clinique progresse, les chercheurs rapportent les résultats de l'essai aux différentes agences gouvernementales, dans le respect de l'anonymat des participants à l'essai. Lorsqu'il est terminé, son résultat est mis en ligne par les entreprises du médicament, qu'il soit positif ou négatif. Certains d'entre eux sont publiés in extenso dans les revues scientifiques.

## **ESSAI CLINIQUE : UN ENJEU D'INNOVATION**

Le processus menant un nouveau médicament du stade expérimental vers la commercialisation est de l'ordre de 7 à 10 ans. De tels délais sont difficilement acceptables dans le cas de pathologies graves.

La participation à un essai clinique peut permettre à un patient, en particulier lorsqu'il n'existe pas de traitements ou que les traitements existants sont inefficaces ou mal tolérés, de **bénéficier d'un traitement innovant**. C'est une façon de faire avancer la recherche.

Souvent pratiquée en partenariat avec les hôpitaux, elle participe du haut niveau d'expertise médicale des professionnels hospitaliers en France : la réputation de la recherche française en cancérologie en est un exemple.

Son maintien et son développement sont essentiels pour garantir l'accès aux soins de haute technologie qui accompagneront les médicaments de demain.

### **Les trois phases des essais cliniques (avant l'AMM)**

Les phases d'essais cliniques impliquant des personnes ne peuvent être entreprises que si les résultats de l'expérimentation animale ont été jugés prometteurs et non dangereux.

#### **Phase 1 : Tolérance ou innocuité**

Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique.

#### **Phase 2 : Efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose**

Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit ici de vérifier que le rapport bénéfice/tolérance est favorable, et au moins équivalent au traitement existant et n'entraîne pas des effets secondaires importants. La dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires, est établie.

#### **Phase 3 : Études "pivot"**

Dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, le rapport efficacité-tolérance est vérifié sur un grand groupe de malades. Précautions d'emploi et risques d'interactions avec d'autres produits sont identifiés. Les essais peuvent couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

A rajouter une phase 4, après l'obtention de l'AMM, qui se déroulent tout au long de la vie du médicament.

Les essais cliniques peuvent être publics ou privés. Ils sont toujours pris à l'initiative d'un promoteur et supervisés par un investigateur. 71 % des études cliniques sont lancées par les entreprises du médicament.

**Promoteur** : le promoteur prend l'initiative de la Recherche Clinique. Il peut s'agir d'une entreprise du médicament, d'un centre de recherche publique, d'un établissement de soins...

**Investigateur** : l'investigateur est la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un médecin.

**Tableau récapitulatif**

	<b>Objectif</b>	<b>Durée</b>	<b>Nombre de volontaires</b>	<b>Résultat</b>
<b>Phase 1</b>	Sécurité du médicament Connaissance de sa pharmacocinétique <i>(son devenir dans le corps humain)</i>	Quelques jours à quelques mois	Petit nombre de volontaires sains	70 % des médicaments expérimentés franchissent le cap des essais de phase 1
<b>Phase 2</b>	<b>Efficacité du produit</b> <b>Déterminer la posologie optimale</b>	Quelques mois à 2 ans	Petit groupe homogène de patients atteints de la maladie (10 à 40 malades)	Un tiers des substances testées franchissent le cap des essais de phases 1 et 2
<b>Phase 3</b>	<b>Etudier le rapport bénéfice/risque du médicament</b>	1 ou plusieurs années	Plusieurs centaines de malades	70 à 90 % des médicaments entrant en phase 3 sont retenus comme candidats à une demande d'AMM

### ESSAI CLINIQUE : LA SITUATION FRANCAISE

Dès 2002, le Leem a conduit une première enquête visant à évaluer la performance de la France dans l'organisation d'essais internationaux, enquête reconduite en 2004 et 2006. Aux termes de l'enquête 2006 (258 études, 74 pays, 17 000 centres, 138 000 patients) réalisée auprès de 20 entreprises du médicament, représentant 63 % du marché du médicament en France, il ressort :

- que la France représente 8 % des patients recrutés dans le monde (études internationales impliquant la France) et est devancée par les Etats-Unis, l'Europe de l'Est et l'Allemagne.
- que le quart des études est réalisé en oncologie, puis dans le domaine cardiovasculaire/ diabète/obésité, à l'image de la plupart des pays développés.

