

Pratique des essais cliniques en Afrique



Jean-Philippe Chippaux

DI ACTIQUES

✓ support papier
support cédérom

Pratique des essais cliniques en Afrique

La collection « Didactiques » propose des ouvrages pratiques ou pédagogiques. Ouverte à toutes les thématiques, sans frontières disciplinaires, elle offre à un public élargi des outils éducatifs ou des mises au point méthodologiques qui favorisent l'application des résultats de la recherche menée dans les pays du Sud.

Elle s'adresse aux chercheurs, enseignants et étudiants mais aussi aux praticiens, décideurs et acteurs du développement.

JEAN-PHILIPPE CHIPPAUX

Directeur de la collection

chippaux@dakar.ird.sn

Parus dans la collection ▶▶ ACTIQUES

Venins de serpent et envenimations

Jean-Philippe Chippaux

Les procaryotes. Taxonomie et description des genres (cédérom)

Jean-Louis Garcia, Pierre Roger

Photothèque d'entomologie médicale (cédérom)

Jean-Pierre Hervy, Philippe Boussès, Jacques Brunhes

Lutte contre la maladie du sommeil

et soins de santé primaire

Claude Laveissière, André Garcia, Bocar Sané

Outils d'enquête alimentaire par entretien

Élaboration au Sénégal

Marie-Claude Dop et al.

Awna Parikwaki

Introduction à la langue palikur de Guyane et de l'Amapá

Michel Launey

Grammaire du nengee

Introduction aux langues aluku, ndyuka et pamaka

Laurence Goury, Bettina Migge

Pratique des essais cliniques en Afrique



Jean-Philippe
Chippaux

IRD Éditions
INSTITUT DE RECHERCHE
POUR LE DÉVELOPPEMENT

Collection ▷ I ▷ **ACTIQUES**

Paris, 2004

Préparation éditoriale, coordination, fabrication
Corinne Lavagne

Mise en page
Bill Production

Maquette intérieure
Pierre Lopez

Maquette de couverture
Michelle Saint-Léger

Photo de couverture : consultation pour le dépistage de la coqueluche après un essai vaccinal (Niakhar, Sénégal). IRD/Y. Paris.

Partie I : plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle par les Indiens de l'Alto Beni (Bolivie). IRD/C. Dejoux.

Partie II : imprégnation d'une moustiquaire par une solution de deltaméthrine et séchage (Karangasso, Burkina Faso). IRD/V. Robert.

Partie III : réunion d'information et de consentement informé pour l'essai vaccinal coqueluche acellulaire (Niakhar, Sénégal). IRD/Y. Paris.

Partie IV : vente parallèle d'antipaludéens faux ou contrefaits (Sénégal). IRD/A. Luce.

Partie V : séance de vaccination au poste de vaccination de Diohine (Sénégal). IRD/Y. Paris.

Page 4 de couverture : consultation dans les concessions (Niakhar, Sénégal), IRD/Y. Paris ;
préparation d'échantillons de plasma (Chiang mai, Thaïlande), IRD/M. Lallemand.

La loi du 1^{er} juillet 1992 (code de la propriété intellectuelle, première partie) n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article L. 122-5, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon passible des peines prévues au titre III de la loi précitée.

© **IRD Éditions, 2004**
ISBN : 2-7099-1549-9
ISSN : 1142-2580

Sommaire

PRÉFACE.....	7
AVANT-PROPOS	9
LEXIQUE.....	13
INTRODUCTION.....	21
PARTIE 1 : HISTORIQUE.....	31
Historique du paradigme et de la méthode	33
Émergence de la réglementation.....	47
PARTIE 2 : PRINCIPES DES ESSAIS CLINIQUES.....	55
Objectifs des essais cliniques.....	57
Études cliniques.....	59
Plan de développement d'un essai clinique.....	65
Acteurs des essais cliniques.....	71
Modalités d'administration du produit.....	75
Les différents types d'essais cliniques.....	83
PARTIE 3 : ÉTHIQUE.....	95
Fondements biologiques et culturels de l'éthique.....	97
Élaboration de l'éthique occidentale.....	101
Principes fondamentaux des règles éthiques occidentales.....	109
Pluralité de l'éthique.....	115
PARTIE 4 : BASES STATISTIQUES DE L'ESSAI CLINIQUE.....	133
Place des statistiques dans l'évaluation clinique.....	135
La notion de variables – leurs distributions.....	139

Comparaison et tests statistiques.....	145
Utilisation des tests	155
Causes d'erreurs et corrections	181
PARTIE 5 :	
PARTICULARITÉS DES ESSAIS CLINIQUES EN AFRIQUE...	187
Réalisation d'un essai clinique	189
Justifications et objectifs	193
Plan et organisation générale de l'étude	197
Sélection et suivi des sujets	209
Analyse et exploitation	241
CONCLUSION	249
BIBLIOGRAPHIE	253
ANNEXES	265
TABLE DES ENCADRÉS	309
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	313
TABLE DES MATIÈRES	315

P

réface

Lorsque Jean-Philippe Chippaux me demanda de préfacier son livre intitulé *Pratique des essais cliniques en Afrique*, je n'en fus pas autrement surprise. L'auteur, médecin parasitologue, herpétologiste confirmé et expert en épidémiologie clinique et expérimentale, est en effet ce qu'il est permis d'appeler « un grand Français d'Afrique ». Tant est bonne et fine sa connaissance de l'Afrique médicale et de ses grandes endémies.

Il y pratique il est vrai depuis bientôt un tiers de siècle la recherche biomédicale. De la Côte d'Ivoire au Sénégal en passant successivement par le Bénin, le Cameroun et le Niger, avec à peine quelques brèves escales en France, sa patrie d'origine.

Pratique des essais cliniques en Afrique est donc le fruit de la longue et riche expérience d'un homme de terrain qui, au quotidien et avec application, depuis des années et dans son domaine de compétence, a contribué à écrire quelques belles pages des prestigieuses institutions que furent ou sont encore l'Orstom, l'OCCGE, le Cermes et l'IRD.

Ce livre, d'actualité, vient éclairer la kyrielle de questions que se posent les sponsors, promoteurs, moniteurs et autres investigateurs des essais cliniques pratiqués dans le contexte particulier africain.

L'analyse méticuleuse des problèmes en amont, particulièrement ceux liés aux communautés africaines où se déroulent ces essais cliniques et thérapeutiques, témoigne d'une excellente compréhension du terrain africain par l'auteur, qui reste en permanence préoccupé par la nécessité d'une grande rigueur méthodologique qui seule garantit à l'essai son caractère scientifique.

Soixante-huit encadrés émaillent l'ouvrage. Ils en synthétisent visuellement les idées maîtresses et facilitent la compréhension du texte.

Il n'y aura pas de développement socio-sanitaire sans recherche biomédicale en Afrique. Ici plus qu'ailleurs, comme le souligne le professeur Legrain, président de la Commission française d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, « la qualité d'un essai thérapeutique est un excellent test du niveau médical de la communauté où il se déroule ».

En tant qu'enseignante, clinicienne et chercheur, je félicite Jean-Philippe Chippaux pour cet ouvrage, agréable à lire, que je recommande particulièrement aux médecins et pharmaciens, aux chercheurs, aux vétérinaires et aux étudiants.

Avec le ferme espoir que le XXI^e siècle verra s'épanouir en Afrique une recherche biomédicale plus mature et une pratique des essais cliniques plus respectueuse de l'éthique et des valeurs des sociétés autochtones.

Docteur Marina d'ALMEIDA-MASSOUGBODJI
Professeur agrégée de cardiologie
Ancien ministre de la Santé du Bénin
Conseillère régionale à la santé du CRDI/Canada
Médaille d'or de la Société de pathologie exotique

Avant-propos

La multiplication des essais cliniques en Afrique, sous l'action concertée de la coopération internationale et des fabricants de médicaments, défraie la chronique. Plusieurs affaires, fortement médiatisées¹, parfois avec une certaine absence de discernement il est vrai, soulignent les aspects particuliers de cette pratique dans les pays en développement.

Si la réalisation des essais cliniques soulève dans ces derniers une forte suspicion de la part du public, des autorités et des milieux médicaux (MBUYI-MUAMBA, 1993), c'est probablement parce que les causes de ce qui est perçu comme une délocalisation ne sont pas identifiées ou qu'elles sont mal définies. Déjà dans les pays industrialisés, la codification des expérimentations humaines fait l'objet d'un débat large et approfondi ; on peut s'attendre à ce que l'application stricte des normes occidentales, techniques aussi bien qu'éthiques, entraîne des réticences en raison de spécificités culturelles ou économiques. Toutefois, celles-ci seront encore plus marquées si les essais cliniques s'accompagnent de désinvolture ou s'affranchissent systématiquement des règles admises dans les pays industrialisés. Une adaptation de ces règles est donc nécessaire.

L'essai clinique est une expérimentation pratiquée sur l'homme dont le paradigme est ancien mais la définition très récente, ce qui explique que la formalisation en ait été à la fois progressive et tardive. Il n'est ni l'acte thérapeutique qui engage le médecin vis-à-vis d'un patient au cours de ce « colloque singulier » qu'est la consultation médicale, ni l'expérience de laboratoire effectuée dans le cadre d'une recherche fondamentale ou explicative. Il respecte l'éthique du premier et la rigueur méthodologique et technique de la seconde. Toutefois, ses fondements scientifiques, culturels et historiques, pour pertinents et « universels » qu'ils nous apparaissent aujourd'hui, ne sont pas transposables tels quels en Afrique.

¹ Cf. l'affaire du Trovan[®], révélée par le *Washington Post*, 17 décembre 2000 p. 15 (article repris dans *Courrier International* n° 533, 18-24 janvier 2001, p. 49 et relayé par de nombreux titres de la presse africaine) ; voir aussi le documentaire de G. Capelle : *Mondialisation et santé. Patients au Nord, cobayes au Sud*. Cet antibiotique a fait l'objet d'un essai clinique lors d'une épidémie de méningite dans le nord du Nigeria sans que, semble-t-il, l'accord des autorités et du comité d'éthique ait été donné.

La conduite des essais cliniques en Afrique pose d'abord un problème politique en regard de l'absence d'indépendance politique sanitaire des jeunes États africains. S'y ajoute un contentieux économique avec l'industrie pharmaceutique, presque exclusivement située au Nord, dont le point de vue sur l'acceptabilité et le coût d'utilisation des produits est radicalement différent. Les aspects techniques et logistiques sont particuliers dans le contexte de pauvreté de l'Afrique, avec des conséquences fortes sur la réalisation et la valorisation des essais cliniques.

Enfin, et il ne s'agit pas du moindre aspect, les populations africaines s'interrogent non seulement sur la validité des pratiques et recommandations éthiques occidentales, mais également sur l'approche épistémologique de l'expérimentation. Elles exigent que la recherche clinique soit plutôt pragmatique, c'est-à-dire adaptée à l'expérience et au contexte, et intégrée à l'offre de soins, ce qui n'est pas sans poser des problèmes sociaux ou politiques².

Les essais cliniques répondent donc à une triple démarche, que cet ouvrage s'attache à décrire dans le contexte particulier de l'Afrique :

- scientifique et technique, qui requiert une méthodologie rigoureuse pour répondre à une question précise ;
- éthique, puisqu'il s'agit d'une expérimentation pratiquée chez l'homme, ce qui nécessite un corpus réglementaire et législatif qui se cherche encore ;
- épistémologique, qui s'inscrit dans la mise en œuvre d'une recherche finalisée.

En Afrique, cette triple démarche n'est pas différente dans son principe de ce qu'elle est ailleurs, mais elle doit encore trouver son identité.

Le but de cet ouvrage n'est pas de se substituer aux manuels ou traités spécialisés décrivant la méthodologie des essais cliniques et dont certains – excellents – sont cités en bibliographie. En revanche, il entre dans ses objectifs de proposer aux décideurs politiques et administratifs des pays en développement quelques bases théoriques sur la conduite des essais cliniques, afin de les aider à en éviter les dérives ou les mauvaises utilisations et de les inciter à mettre en place des structures et une réglementation adaptées et efficaces. En outre, il vise à présenter au personnel chargé des essais cliniques en Afrique quelques-unes des méthodes qui lui permettront de les

² Les questions qui reviennent le plus fréquemment concernent le système de santé (traditionnel *versus* moderne ou occidental), les acteurs (médecins, infirmiers, sages-femmes, auxiliaires de santé), et la perception du public (cf. le refus de la vaccination contre la poliomyélite au Nigeria : *Le Monde*, 27 février 2004).

conduire dans des conditions correctes et de parvenir à des résultats pertinents. Les promoteurs ont une connaissance partielle – et parfois partielle – des conditions prévalant dans les pays du Sud et des difficultés susceptibles de gêner le déroulement de l'essai clinique ou même d'en invalider le résultat. Quant aux investigateurs formés dans les pays industrialisés et censés bien connaître ces conditions, il peut leur être utile d'avoir un rappel des principes généraux, des techniques de base et des pièges fréquents que l'on observe au cours des essais cliniques en Afrique.

Lexique

L'astérisque (*) renvoie au terme correspondant.

Adhésion

accord du sujet au protocole expérimental qui lui est proposé (cf. observance*).

Aléatoire

dû au hasard.

Algorithme

enchaînement des décisions qui conduisent à la résolution d'un problème.

Allocation

attribution des sujets à différents groupes expérimentaux en vue de favoriser leur comparaison (cf. randomisation*).

AMM

autorisation de mise sur le marché ; autorisation officielle de commercialisation d'un médicament* obtenue après l'enregistrement* d'un produit et l'examen du dossier d'expertise.

Appariement

liaison effectuée entre deux unités statistiques pour optimiser les tests statistiques (deux mesures biologiques chez un même sujet avant et après traitement sont appariées pour améliorer la comparaison entre elles).

Assiduité

strict respect des rendez-vous prévus au protocole de l'essai clinique.

Assurance de qualité

dispositions prises pour garantir la qualité des produits* et de l'ensemble des opérations effectuées lors d'une intervention*.

Attrition

réduction progressive de l'effectif d'une cohorte au cours d'une étude longitudinale.

Autopsie verbale

enquête standardisée sur les circonstances d'un décès auprès des proches du défunt pour déterminer *a posteriori* les causes de sa mort.

Biais

erreur systématique introduite dans une étude au niveau de la conception de l'étude, de la rédaction du protocole, du recrutement des sujets, de la représentativité de l'échantillon, des procédures de mesures ou de l'interprétation des données.

Block-buster

marchandise réalisant un chiffre d'affaires particulièrement élevé. Dans l'industrie pharmaceutique, ce terme s'applique à la vingtaine de médicaments* qui représentent 5 % du chiffre d'affaires mondial de ce secteur.

Brevet

titre reconnaissant la propriété d'une découverte et accordant un monopole d'exploitation. Peuvent être brevetés, dans des conditions particulières et distinctes, le nom, le principe actif* ou le procédé de fabrication du médicament*. La protection conférée par le brevet est actuellement de vingt ans à partir de la date du dépôt.

Chimioprophylaxie

action qui consiste à administrer un médicament* pour protéger contre un agent patho-

gène et réduire les complications que ce dernier pourrait entraîner.

Consentement informé

accord formalisé donné en toute connaissance de cause par un sujet* en vue de participer à une étude clinique.

Contrôle

ce terme pâtit d'un anglicisme qui induit une forte ambiguïté. Dans le cas d'une maladie, contrôle signifie lutte ; dans celui d'un essai clinique*, contrôle peut aussi bien désigner la maîtrise ou la neutralisation d'un facteur que l'on cherche à étudier (comme dans l'expression « essai contrôlé », directement traduite de l'anglais) que la vérification (contrôle de qualité*) ou la référence (cf. groupe contrôlé pour groupe témoin*).

Contrôle de qualité

vérification, récurrente ou permanente, effectuée pour répondre aux impératifs de l'assurance de qualité*.

Corrélation

association entre deux variables* quantitatives (voir régression*). Elle mesure généralement une dépendance entre deux variables*.

Cross-over

inversion de traitement entre deux sujets ou deux groupes de sujets pour en comparer les effets. Il consiste à administrer successivement les traitements A et B au sujet 1, et, simultanément, les traitements B et A au sujet 2.

Dérive

erreur systématique, constante ou régulièrement croissante, évoluant toujours dans le même sens.

Développement

ensemble des opérations qui permettent à une substance d'intérêt pharmacologique de devenir un médicament*.

Distribution

modalité de répartition des valeurs d'une variable* au sein d'une population* ou d'un échantillon*. Elle caractérise la probabilité* d'observer certains événements et peut se résumer par quelques paramètres : moyenne, variance, écart-type, médiane, quantiles...

Échantillon

ensemble de sujets représentatifs d'une population* dont on cherche à définir les caractéristiques. Les informations recueillies sur l'échantillon permettent en principe d'estimer les caractéristiques de la population dont il est issu.

Effet indésirable

phénomène néfaste indépendant de la maladie traitée survenant après une intervention* à qui elle est imputée*.

Efficacité

effet attendu – ou prévisible – d'une intervention*. Elle est évaluée grâce à un processus expérimental tel que l'essai clinique* (cf. encadré 51, p. 197).

Efficience

anglicisme, synonyme de rendement*.

Enregistrement

procédure administrative de soumission des résultats de l'étude expérimentale d'un produit pharmacologique pour obtenir une AMM*, ce qui permet au produit* de devenir un médicament*.

Essai clinique

expérimentation thérapeutique effectuée chez l'homme dans des conditions strictement définies.

Événement grave

phénomène néfaste intense répondant à une définition légale précise (cf. encadré 64, p. 232).

Événement inattendu

phénomène survenant après une intervention* et qui n'est pas répertorié dans le protocole, le descriptif du produit* ou la notice du médicament* (cf. encadré 64, p. 232).

Événement indésirable

phénomène néfaste survenant à la suite d'une intervention*, lié ou non à celle-ci, mais dont on cherche l'imputation* (cf. encadré 64, p. 232).

Excipient

substance considérée comme dépourvue d'action pharmacologique qui, mélangée au principe actif*, optimisera sa présentation* et son mode d'administration.

Expérience

au singulier, résultat intuitif et cognitif du vécu et de l'observation. Au pluriel (expériences), ensemble des opérations ou épreuves qui constitue l'expérimentation*.

Expérimentation

démarche méthodique et standardisée* qui permet de décrire, mesurer ou expliquer un phénomène.

Facteur de confusion

variable associée à la fois à la variable d'intérêt* et à une autre variable* créant une association de causalité indéterminée entre elles, en raison de circonstances non maîtrisées et parfois non prévisibles.

Fenêtre thérapeutique

suspension temporaire d'un traitement pour éviter les effets d'une rémanence ou d'un cumul pharmacologiques.

Forme pharmaceutique

synonyme de présentation*.

Formulation

anglicisme, synonyme de présentation*.

Générique

médicament* dont le principe actif* est tombé dans le domaine public. N'étant plus soumis à un monopole d'exploitation, il peut donc être fabriqué et commercialisé par n'importe quel autre laboratoire que celui qui l'a découvert, ce qui permet d'en réduire, significativement en théorie, le prix.

Génériqueur

laboratoire spécialisé dans la fabrication de génériques*.

Handicap

désavantage congénital ou acquis qui limite ou empêche certains actes de la vie courante et entraîne une incapacité* ou une invalidité*.

Imputer

attribuer la responsabilité d'un événement indésirable* (qui devient effet indésirable*) selon une procédure définie (cf. encadré 65, p. 233).

Incapacité

état physique, mental ou légal qui restreint, temporairement ou définitivement, les actes de la vie civile et qui peut nécessiter une assistance. Ce terme est souvent employé pour désigner une incapacité consécutive à un accident du travail.

Incidence

nombre ou fréquence d'apparition d'un phénomène ou d'un état observé pendant une période définie ; elle mesure un flux (cf. prévalence*).

Inclusion

entrée d'un sujet dans un essai clinique* après une sélection et un examen médical qui confirme son adéquation aux critères de participation.

Indication

circonstance pour laquelle l'emploi d'un médicament* est recommandé ou conseillé.

Intervention

mesure prise pour modifier, voire interrompre, un phénomène. Le traitement est une intervention médicale destinée à traiter une maladie ou un symptôme.

Invalidité

état physique ou mental qui empêche de façon définitive d'avoir une vie active sans assistance.

Marketing

actions coordonnées destinées à favoriser la commercialisation d'une marchandise quelconque.

Médicament

substance pharmacologique qui, au terme de son développement*, est parvenue au stade d'enregistrement* et a obtenu l'AMM*. Bien que s'apparentant de fait à une marchandise, il ne répond pas aux lois courantes du marché.

Mode d'emploi

règles d'utilisation d'un médicament* tenant compte des indications* et des précautions* d'emploi.

Observance

respect du protocole expérimental par le sujet qui y participe.

Orphelin

qualificatif donné à un médicament* ou à une maladie ne suscitant pas un intérêt économique suffisant et bénéficiant à ce titre de dispositions fiscales et administratives particulières en raison de la faible rentabilité prévisible. Cela concerne une pathologie rare ou affectant une population non solvable.

Packaging

emballage des marchandises. Dans le cas des médicaments*, cette opération parfois coûteuse est surtout guidée par des considérations de marketing* mais peut avoir une influence non négligeable sur l'effet placebo*.

Paradigme

schéma ou hypothèse accepté par un large consensus et qui constitue un fondement idéologique.

Performance

qualité d'un test combinant la sensibilité* et la spécificité*.

Pharmacopée

recueil des directives permettant la fabrication des médicaments*.

Pharmacovigilance

selon l'OMS, « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments* et réactions adverses dans une population ». À l'heure actuelle (BOUVENOT et VRAY, 1994), on préfère à cette définition « branche de la pharmacologie consacrée à l'étude et à la prévention des événements indésirables* des médicaments* » (cf. encadrés 1, p. 26 et 49, p. 189).

Placebo

substance d'aspect identique à un produit* en expérimentation* mais totalement dépourvue d'activité, ce qui permet de mesurer, théoriquement dans l'absolu, l'efficacité* de ce dernier (cf. encadré 8, p. 78-79).

Population

ensemble de sujets, virtuel ou trop important pour se prêter directement à l'observation, à partir duquel on extrait un échantillon* permettant d'estimer ses caractéristiques.

Posologie

doses recommandées d'un médicament* en fonction de l'indication*.

Précaution

mesure prise pour prévenir certains risques* (cf. encadré 7, p. 57).

Présentation

formes de commercialisation d'un médicament* tenant compte de la concentration de principe actif*, d'excipient* et du mode d'administration.

Prévalence

nombre ou fréquence d'un événement ou d'un état observé à un instant donné ; elle mesure un stock (cf. incidence*).

Prévention

mesures, généralement collectives, prises pour éviter la survenue d'un événement fâcheux (encadré 7, p. 57). La prévention primaire concerne l'éducation et l'information pour la santé pour réduire l'incidence*. La prévention secondaire consiste à dépister et à traiter précocement la maladie afin de faire baisser la prévalence*. La prévention tertiaire vise à diminuer le risque* ou l'incidence* de celle-ci.

Principe actif

substance pharmacologiquement active qui constitue la base du médicament*.

Probabilité

rapport entre le nombre d'événements répondant à un critère donné et l'ensemble des cas possibles, en supposant que ces derniers ont tous la même chance de survenir.

Procédure

succession formalisée d'actes préalablement définis.

Produit

nom donné à une substance pharmacologiquement active au cours du développement* avant son enregistrement*, donc avant qu'elle n'ait accédé au statut de médicament*.

Prophylaxie

mesures, le plus souvent individuelles, prises pour limiter ou atténuer le développement

ou l'évolution d'une maladie chez un sujet ou un groupe de sujets éventuellement soumis à un risque que l'on ne peut empêcher. La synonymie avec prévention* est fréquente mais abusive (encadré 7, p. 57).

Puissance

capacité d'un test à détecter une différence réelle, même faible.

QALY

acronyme pour *quality adjusted life year*. Ce mode de calcul de l'espérance de vie intègre à la fois le nombre et la qualité des années restant à vivre à la suite d'une intervention*.

Randomisation

anglicisme traduisant la répartition, ou allocation*, aléatoire* des sujets dans différents groupes d'étude en vue d'une comparaison expérimentale.

Régression vers la moyenne

tendance des réponses à une intervention* qui convergent vers une normalisation sans rapport avec un effet pharmacologique direct (cf. encadré 8, p. 78-79).

Régression

liaison entre deux variables* dont la nature ou la distribution n'est pas aléatoire* (voir corrélation*).

Rendement

évaluation des résultats prenant en compte le rapport entre l'efficacité* et les moyens mis en œuvre, notamment les coûts directs et indirects (cf. encadré 51, p. 197).

Répétabilité

constance d'une mesure chez un même observateur (cf. reproductibilité*).

Reproductibilité

obtention de résultats identiques chez des observateurs différents (cf. répétabilité*).

Risque

expression de la probabilité* d'observer un événement, le plus souvent conforme à ce que l'on attend d'une expérimentation*. Dans un test, il est préalablement déterminé par l'expérimentateur.

Robustesse

qualité d'un test relatif à ses conditions d'application ; plus un test est robuste, plus il s'affranchit des contraintes d'utilisation par rapport, notamment, à l'effectif et la distribution.

Sécurité

confiance accordée à une intervention* par rapport à la probabilité d'observer des événements indésirables*.

Sensibilité

aptitude d'un test à détecter sans erreur un événement défini, même rare. La sensibilité croît en proportion inverse de la spécificité*.

Seuil de signification

valeur limite donnée par une table donnant la probabilité* que le résultat observé puisse être attribué ou non au hasard. Il est déterminé par le risque* choisi par l'expérimentateur avant le début de l'essai en fonction de l'hypothèse qu'il formule.

Spécialité

dénomination commerciale d'un médicament*. Ce terme l'oppose au générique* dans la mesure où la spécialité relève d'une distribution commerciale exclusive.

Spécificité

aptitude d'un test à distinguer sans erreur deux événements différents. La spécificité varie en fonction de la similitude entre les deux événements. La spécificité croît en proportion inverse de la sensibilité*.

Stabilité

absence de variation spontanée d'une variable* chez un même sujet, indépendamment des erreurs de mesures.

Standardiser

action qui consiste à appliquer des règles définies au préalable dans le but de simplifier l'analyse ou d'effectuer une comparaison reproductible.

Stratification

répartition des sujets en groupes distincts en fonction de critères définis au préalable afin de faciliter leur comparaison et d'éviter les facteurs de confusion*.

Sujet

personne participant à un essai clinique* après son inclusion*.

Témoin

sujet* ne recevant pas le produit* à expérimenter et permettant une comparaison pour en déterminer les propriétés. À distinguer du témoin « testimonial » qui atteste de la conformité d'une démarche, par exemple lors du recueil du consentement informé* chez un sujet illettré ou d'autonomie réduite.

Test statistique

épreuve mathématique permettant de vérifier une hypothèse, en fonction d'un risque* d'erreur déterminé au préalable par l'investigateur, après analyse des résultats d'une expérimentation*.

Tolérance

propriété d'un organisme acceptant l'administration d'une dose connue d'un produit* sans présenter d'événement indésirable* notable.

Utilité

mesure du bénéfice apporté par une intervention* menée dans des conditions usuelles (cf. encadré 51, p. 197).

Vaccination

action de prévention* qui consiste à administrer un antigène pour induire une réaction de défense de l'individu contre tout organisme porteur de cet antigène. Pour certaines maladies (parasitoses ou sida notamment), la vaccination s'apparente davantage à une prophylaxie* parce qu'elle a pour but de réduire les conséquences de l'infection et non de l'empêcher.

Validité externe

capacité à autoriser la généralisation des résultats obtenus (cf. encadré 26, p. 137).

Validité interne

ensemble des propriétés confirmant que l'observation effectuée décrit correctement le phénomène étudié (cf. encadré 26, p. 137).

Variable

propriété ou caractère pouvant prendre plusieurs valeurs caractérisant un sujet* au sein d'une population* ou d'un échantillon* (cf. encadré 27, p. 139-140).

Variables dépendantes

variables* possédant une liaison ou une association entre elles se traduisant par des variations proportionnelles entre elles.

Variable d'intérêt

variable* qui fait l'objet de l'observation principale au cours d'un essai clinique*.

Variables indépendantes

variables* dont les valeurs sont sans influence réciproque.

Introduction

Le marché du médicament est très différent de celui des autres biens de consommation. Le but affiché est d'empêcher la constitution de marchés libres qui seraient inévitables (PIGNARRE, 1997). Ce principe, primordial en Afrique en raison de la pauvreté et de la vulnérabilité de la population, est mis en péril par la mondialisation.

Classiquement, la marchandise est le résultat de la socialisation de l'objet, ou de la matière première, après un stade de transformation qui constitue la plus-value. De la même manière, le médicament est l'aboutissement de la socialisation de la molécule ou du principe actif. Toutefois, la différence essentielle est que la valeur du médicament est une valeur d'usage et non une valeur d'échange (PIGNARRE, 1997). Il existe une distinction importante entre le médicament, qui répond à un besoin plus ou moins directement exprimé, et le vaccin, qui, comme toute forme de prévention, ne résulte pas *a priori* d'une demande et pour lequel il est nécessaire de créer ou de révéler le besoin, même s'il est objectivement réel dans de nombreux cas.

La distinction entre les médicaments traditionnels et modernes tient, pour ces derniers, au développement, qui est un long processus de normalisation, comprenant notamment l'essai clinique, au sein d'une démarche visant à faire accéder le médicament moderne à l'universalité ; en outre, sa fabrication par un tiers complique singulièrement la relation entre le patient et le thérapeute (PIGNARRE, 1997). Ainsi, le médicament traditionnel s'apparente à l'artisanat, tandis que le médicament moderne a acquis le statut de produit industriel.

En conséquence, et dans l'espoir fort logique de protéger à la fois le produit et l'usager, le prix du médicament moderne ne répond pas aux lois du marché mais à une décision administrative³. De même, les modalités de distribution sont originales et différentes de celles des autres biens de consommation. Sous prétexte de financer la recherche indispensable à la mise au point de médicaments, les laboratoires pharma-

³ Celle-ci est subordonnée à des critères économiques, politiques, sociaux, ce qui n'exclut pas des pressions de toutes sortes.

ceutiques utilisent, parfois avant l'enregistrement, des stratagèmes et/ou des procédures leur permettant d'augmenter artificiellement le prix d'un médicament : publicité précédant la commercialisation (cf. la promotion du Viagra® ou du Botox®), vente indirecte (par Internet par exemple), distribution avant la fixation des taux de remboursement, développement de nouvelles présentations, protection des brevets et enregistrements (PIGNARRE, 2003). Ces diverses manipulations permettent à certains laboratoires pharmaceutiques de vendre un médicament 25 à 150 fois plus cher que le prix de revient industriel de la molécule de base servant à le préparer, lequel est l'un des secrets les mieux gardés, comme l'a si bien démontré VELASQUEZ (1983), sans encore être démenti vingt ans après.

Il est très difficile de décomposer le prix d'un médicament.

- Les coûts directs sont constitués par ceux de la matière première (extraction du principe actif ou synthèse de la molécule), de la main-d'œuvre et de la présentation (dosage, stabilisation, galénique et packaging).
- Les coûts indirects sont composés de la recherche et développement (R&D : identification du principe actif, toxicité, pharmacologie et essais cliniques), du contrôle de qualité, des dépenses de fonctionnement (investissement immobilier, équipement, amortissements, consommables, énergie et fluides), des frais commerciaux (promotion et publicité), des activités de service (charges sociales, administration, assurances et frais juridiques), des impôts, des taxes et des bénéfices.

Les marges bénéficiaires – relativement minimes à en croire les grands laboratoires pharmaceutiques – seraient comprises entre 5 % du chiffre d'affaires après impôts en France, en Allemagne et au Japon et 10 % en Grande-Bretagne et aux États-Unis, voire 20 % pour les premiers laboratoires mondiaux (JUËS, 1998). Face aux exigences de leurs actionnaires, les fonds de pension notamment, les laboratoires pharmaceutiques jouent le plus souvent sur la R&D, successivement fusible (investissement pour préparer l'avenir de la Compagnie) et tampon (capitalisation permettant d'absorber les profits et d'assurer l'épargne), dont ils se servent pour moduler leur budget en fonction de la conjoncture et des besoins. La part de la R&D dans le budget de l'industrie pharmaceutique est difficile à préciser, tant son utilisation manque de transparence et facilite le provisionnement ou le rééquilibrage de pans entiers du budget général de certaines compagnies. Quelques exemples classiques suffisent pour s'en convaincre : congrès destinés à présenter un nouveau médicament de confort, lancement d'une nouvelle présentation d'une molécule dont la rentabilité baisse, essais cliniques destinés à élargir les indications d'une spécialité... Il a été clairement

démontré que les laboratoires pharmaceutiques englobaient les dépenses de promotion de leurs spécialités dans le budget de recherche et développement (PIGNARRE, 2003). En outre, comme le rappelle BENKIMOUN (2002), les découvertes essentielles de ces dernières années en matière de médicaments sont le fait de laboratoires de recherche publics, subventionnés par des laboratoires pharmaceutiques privés sous divers motifs (partenariat, maladies orphelines, situation d'urgence, applications de recherches plus fondamentales...). Ces subventions prises sur le budget de recherche et développement couvrent essentiellement les frais de fonctionnement (petit matériel, consommables et réactifs, parfois des indemnités ou honoraires) et non l'ensemble des charges réelles, c'est-à-dire les salaires, l'investissement lourd, l'équipement et l'amortissement, qui sont financés par le contribuable.

Le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique mondiale (secteur du médicament et du vaccin, à l'exception de la chimie ou du matériel médicochirurgical) était de 380 milliards d'euros à la fin des années 1990, ce qui est très supérieur au produit national brut de l'ensemble des pays d'Afrique subsaharienne, Afrique du Sud comprise, qui est inférieur à 300 milliards d'euros. Cela peut aussi expliquer les relations complexes entre l'industrie pharmaceutique, qui cherche surtout à augmenter ses profits en trouvant de nouveaux débouchés, et l'Afrique, qui compte 800 millions de consommateurs, certes, mais dont la solvabilité est faible et les dépenses de santé inférieures à 2 milliards d'euros, soit largement moins de 1 % du chiffre d'affaires du seul médicament. Il est vrai que les *block-busters* ne concernent pas les maladies essentielles des pays en développement et qu'aucune des molécules brevetées au cours de la décennie écoulée n'intéresse la pathologie tropicale. Selon TROUILLET *et al.* (1999), sur 1 450 nouveaux médicaments commercialisés entre 1972 et 1997, 13 seulement concernent les maladies tropicales et sont classés parmi les médicaments essentiels suivant les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Trois d'entre eux sont effectivement issus de la recherche et développement. Les autres proviennent de la médecine vétérinaire, de la recherche militaire, d'une nouvelle présentation de médicaments déjà connus ou de la pharmacopée traditionnelle. On le voit, le conflit entre santé publique, défendue par les pouvoirs publics, et rentabilité, recherchée par l'industrie, est flagrant. Il l'est plus en Afrique que partout ailleurs.

Dans ce contexte, plusieurs stratégies se sont développées pour assurer une rentabilité minimale ; elles consistent, en Afrique :

– à privilégier les spécialités aux dépens des produits génériques, dont le prix plus faible réduit d'autant le profit du fabricant et des intermédiaires ;

- à favoriser la distribution des médicaments par des officines privées, plus enclines à soutenir les spécialités dont la marge bénéficiaire est plus élevée et l'image plus valorisante ;
- à encourager la médecine libérale plutôt que le secteur public ou parapublic, qui utilise plus largement les génériques ;
- à ralentir l'adoption d'une politique ferme du médicament (délivrance sur prescription des médicaments, réglementation de l'enregistrement, distribution décentralisée) ;
- à développer et à distribuer les médicaments sur la base de leur rentabilité et non de leur intérêt ou pertinence en santé publique.

Évidemment, le rôle de l'industrie pharmaceutique n'est pas de promouvoir la santé publique. Il entre dans sa stratégie d'expansion de rechercher de nouvelles substances, en Afrique tout particulièrement, pour enrichir sa « librairie » de molécules. Qu'un nouveau principe actif soit découvert, il ne reste plus qu'à breveter, sinon la substance, du moins le procédé d'extraction ou de fabrication, afin de s'en assurer l'exclusivité pendant une période suffisante pour rentabiliser l'investissement et souvent davantage...

Il n'est que temps que les États africains organisent la défense de leur patrimoine et préparent leur indépendance sanitaire, notamment en développant une industrie capable de leur fournir les médicaments dont ils ont réellement besoin.

L'utilisation d'un médicament est la résultante d'étapes complexes, justifiées par le contexte particulier lié à ce bien de consommation destiné à soigner mais dont l'administration comporte aussi des risques importants pas toujours précisément déterminés. L'identification du principe actif fait appel à diverses procédures plus ou moins rationnelles qui exigent des contrôles rigoureux avant la mise à disposition du public, de plus en plus regardant – à juste titre – sur l'efficacité et la sécurité des produits qu'on lui prescrit pour préserver sa santé ou, plus souvent, la lui rendre (fig. 1 ; encadré 1).

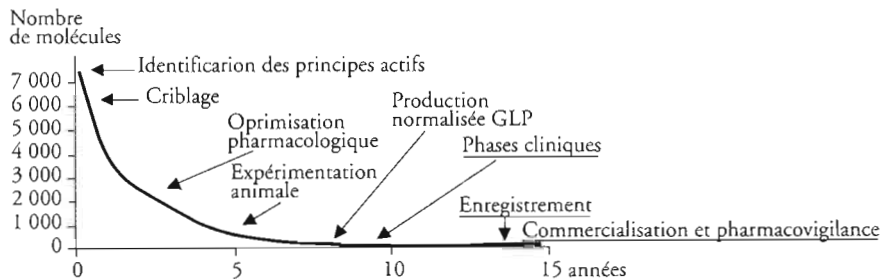


Figure 1
Développement d'un médicament (d'après LE PEN, 2002)

L'essai clinique est l'une des étapes obligatoires de contrôle de qualité avant la distribution et l'utilisation d'un médicament ou d'un vaccin. Cette procédure délicate et pluridisciplinaire vise à valider un médicament sur le double plan de l'efficacité et de la sécurité (encadré 1). Les objectifs de l'essai clinique sont :

- de confirmer chez l'homme l'innocuité d'une molécule après les études de toxicité conduites chez l'animal ;
- d'affirmer la supériorité d'un traitement sur un autre, ce qui revient à mesurer son efficacité par rapport à un traitement existant ou à l'absence de traitement simulée par l'emploi d'un placebo ;
- d'évaluer la tolérance, c'est-à-dire de préciser et de décrire les événements indésirables dus au produit mais qui ne sont pas utiles pour le traitement ;
- de définir les modalités d'utilisation du médicament (mode d'emploi, posologie, etc.).

L'essai clinique fait suite à l'expérimentation animale. Il s'agit d'une expérimentation humaine qui nécessite prudence et rigueur, ce dont dépendra l'avenir du médicament, mais surtout la sécurité et la santé de tous ceux qui l'utiliseront.

La plupart des essais cliniques sont effectués dans les pays industrialisés pour répondre à leur propre marché. Les standards et les techniques des essais cliniques se sont forgés progressivement en fonction des contraintes qui y sont rencontrées. La méthodologie en usage dans les pays industrialisés y est considérée comme un modèle parce qu'elle est très élaborée et fondée sur une grande expérience, et non parce qu'elle est directement applicable en Afrique. L'emploi des essais cliniques en Afrique doit être modulable en fonction du contexte : ils représentent des exemples à méditer plutôt qu'à suivre à la lettre. Le développement des essais cliniques correspond donc à une démarche épistémologique qui favorise l'émergence de normes au sein des actes dont l'inventaire et la description exhaustive et fidèle doivent, ensuite, produire des textes qui seront appliqués, c'est-à-dire adaptés, aux pratiques concrètes (FAGOT-LARGEAULT, 2000).

Les réglementations deviennent de plus en plus exigeantes, ce qui augmente considérablement le coût des essais cliniques, avec les répercussions que l'on imagine sur le prix final du médicament. C'est ainsi que, de plus en plus, des organismes privés proposent de conduire les essais cliniques en lieu et place des équipes universitaires ou des institutions publiques qui s'en chargeaient autrefois. En 2000, plus de la moitié du budget dévolu aux essais cliniques était consommée par ce type de prestataires de services. Ces sociétés identifient des sites, recrutent les patients et mènent l'étude pour le compte du promoteur. Pour l'instant, elles travaillent surtout dans les pays industrialisés, mais elles commencent à se mettre en place depuis quelques années

Encadré 1
Développement d'un médicament moderne

1. Identification et sélection d'un principe actif ou d'une molécule	Ethno-pharmacologie. Description structure et propriétés physico-chimiques.
2. Criblage	Screening de molécules, chimie combinatoire.
3. Optimisation pharmacologique	Modification de la molécule pour en améliorer l'efficacité et l'innocuité.
4. Études toxicologique et pharmacologique de la substance chez l'animal	Toxicités aiguë et chronique. Cancérogénèse et tératogénèse. Propriétés pharmacologiques (distribution, élimination, demi-vie). Mode d'action.
5. Production en quantité et qualité suffisantes (BLP : Bonnes Pratiques de Laboratoire ; cf. annexe 3)	Mise à disposition de la quantité nécessaire en un seul lot pour la totalité des essais cliniques. Contrôle de qualité et vérification de la stabilité et des propriétés toxico-pharmacologiques qui doivent être identiques aux expérimentations.
6. Essais cliniques en 3 phases	I = Innocuité chez l'homme en bonne santé ➤ dose maximale tolérée. II = Tolérance chez l'homme malade ➤ posologie utile. III = Efficacité chez l'homme malade ➤ mode d'emploi (utilisation chez la femme enceinte, l'enfant, contre-indications...).
7. Enregistrement et mise sur le marché	Le dossier comprend l'intégralité des résultats des étapes 1 à 6 + l'expertise synthétique. Toute incertitude peut provoquer le rejet de la demande et la nécessité de reprendre intégralement l'étude.
8. Phase IV = pharmacovigilance	Études des effets à long terme (tolérance, événements indésirables rares et précautions d'emploi).

dans les pays émergents ou en développement (Chine, Corée, Malaisie et Thaïlande, notamment). La réduction considérable du prix de revient des essais cliniques dans les pays en développement constitue souvent la principale raison de la délocalisation, tempérée il est vrai par de sérieuses difficultés logistiques. Toutefois, le risque est grand de voir apparaître des procédures simplifiées, moins rigoureuses, voire expéditives, parce que la surveillance y est moindre. L'intérêt d'une délocalisation des essais cliniques dans un pays du Sud peut aussi être technique et opérationnel (COT, 2003). Les sujets y présentent généralement une motivation plus grande que ceux des pays industrialisés, dans la mesure où ils bénéficient d'une prise en charge gratuite, ce qui facilite leur recrutement. En outre, ils sont peu soumis au risque de surcharge médicamenteuse, ce qui limite les contraintes méthodologiques et simplifie l'analyse des résultats. Cependant, l'absence de législation fragilise toute tentative de normalisation des essais cliniques. La pauvreté publique et individuelle favorise les conflits d'intérêt, la corruption et la dépendance. Ainsi, selon le Department of Health and Human Services, les fonds publics ou privés américains auraient financé 4 458 essais cliniques hors des USA en 1999 contre 271 en 1990. Cet organisme ne précise pas, toutefois, le pourcentage de ces essais cliniques dont les résultats concernent directement les populations du Sud.

Par ailleurs, les financements privés ont un objectif finalisé, ce qui limite les perspectives de recherche et peut conduire à exercer des pressions sur les investigateurs pour une présentation favorable des résultats, ou du moins une occultation de ceux qui seraient défavorables (PARIZEAU, 2000). Les critères de validation d'un médicament ne peuvent être identiques pour le promoteur, qui envisage la rentabilité financière d'un produit par rapport à son marché potentiel, et un État soucieux de la santé de sa population, qui considère l'utilité du médicament dans un contexte de santé publique et fait intervenir l'équilibre entre l'efficacité, les risques et le coût. En outre, on observe un manque d'intérêt des chercheurs des pays riches pour les maladies spécifiques des pays pauvres : elles génèrent des bénéfices limités et sont peu valorisantes en termes de notoriété ou de carrière (FAGOT-LARGEAULT, 2002).

L'essai clinique, comme les étapes d'identification du médicament et les processus de préparation et de contrôle de la molécule thérapeutique, appartient au domaine de la R&D dont il constitue un maillon décisif. Parce qu'il s'agit d'une étape incontournable, notamment pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, l'essai clinique est une phase clé de la politique du médicament. C'est pourquoi les États africains doivent se l'approprier pour contourner les exigences de l'industrie pharmaceutique

et avoir la maîtrise de leur stratégie de santé publique. En outre, l'application directe des standards en vigueur dans les pays industrialisés n'est pas toujours satisfaisante. La première condition à exiger lors d'un essai clinique mené en Afrique est que les médicaments testés soient destinés au marché africain et correspondent à ses propres besoins ; il s'agit le plus souvent de médicaments peu rentables, car indiqués pour des maladies spécifiques ou s'adressant à un marché non solvable. Ces médicaments ne sont généralement pas développés dans les pays industrialisés sauf contraintes politiques, sociales ou stratégiques, comme ce fut le cas des antipaludiques lors de la Seconde Guerre mondiale et, aujourd'hui, des médicaments contre le sida ou certaines maladies orphelines. Par ailleurs, les procédures doivent respecter les particularités du contexte africain tant au plan matériel qu'éthique et tenir compte des contraintes d'utilisation des médicaments qui lui sont propres.

Il apparaît clairement que les essais cliniques doivent accompagner l'indépendance sanitaire des pays africains en leur permettant de choisir les médicaments dont ils ont besoin et les modes d'utilisation appropriés (CAMPAGNE *et al.*, 2003). Ils favoriseraient également le développement des ressources autochtones grâce à l'inventaire et la culture des plantes médicinales, l'émergence d'une industrie pharmaceutique locale, la mise en place d'une réglementation du médicament et l'adaptation de la pharmacopée à leurs besoins spécifiques.

Le contexte sanitaire africain est caractérisé par l'absence de transition épidémiologique, ce qui se traduit par une prédominance des maladies infectieuses, qui représentent encore, selon l'OMS, 50 % des causes de décès observés en Afrique contre à peine plus de 1 % en Europe occidentale.

L'offre de soins est faible ; l'accessibilité du médicament par les populations cibles, surtout en zone rurale, demeure un problème majeur qui doit être pris en compte dès les premiers stades de développement d'une molécule.

Le système de santé est fondé sur des principes de politique sanitaire communautaire privilégiant, théoriquement, la prévention ou la prophylaxie qui conduisent à utiliser le vaccin ou le médicament selon des modalités particulières, comme, la distribution communautaire⁴ avec une surveillance minimale.

⁴ Il s'agit, soit d'une distribution à large échelle, encore appelée « foraine », soit d'une prescription effectuée par un agent de santé dont la formation médicale n'excède généralement pas quelques jours.

Les ressources sont limitées et il n'existe aucun système de remboursement fonctionnel public (sécurité sociale) ou privé (assurance), ce qui modifie profondément la perspective de développement et de retour sur investissement d'un médicament.

L'inexistence de la pharmacovigilance nécessite d'anticiper les événements rares, par définition difficilement prévisibles et contrôlables.

L'environnement culturel est pluriel, conduisant à une perception de la maladie et à un statut du traitement, donc du médicament, parfois équivoques. Les enjeux économiques et politiques ne concernent pas les mêmes maladies qu'en Occident, et le contexte émotionnel qui entoure certaines d'entre elles dans les pays industrialisés (sida, cancers, poliomyélite, maladies génétiques ou métaboliques rares) est transposé en Afrique sur d'autres affections. Les entités nosologiques sont bouleversées et la perception des maladies ne repose pas sur les mêmes critères. En Afrique, l'origine des maladies est le plus souvent surnaturelle, alors que leur cause peut être naturelle (PAYS, 1995), ce qui influe considérablement sur le recours thérapeutique. Ainsi, un état morbide reconnu comme infectieux peut être rattaché par le patient à un maléfice, ce qui suppose une approche thérapeutique à deux niveaux : traditionnel et moderne. La hiérarchie et les repères sociaux modifient les rapports humains et modulent les notions de volontariat ou de bénéfice de la recherche. En outre, la méthode scientifique qui fonde l'essai clinique résulte d'un processus historique qui n'est pas partagé par toutes les cultures. À cet égard, considérer que l'Africain découvre la recherche et la science avec l'arrivée du colonisateur arabe ou occidental est un raccourci simpliste et une imposture historique : non seulement la logique de la méthode expérimentale n'est pas immédiate, mais elle peut se heurter à un autre paradigme élaboré par la société où l'on entreprend l'essai clinique, ce qui en modifie la perception *a priori*.

Enfin, le contexte éducatif et social peut entraîner des équivoques ou des erreurs graves lors de la conduite des essais (sens de lecture, taille, volume, perspective, dénombrement, couleurs, circulation de rumeurs, état civil, absence d'adressage, etc.).

Le médicament est un produit de consommation qui répond à des règles administratives, légales et commerciales particulières. Il est l'aboutissement d'un ensemble de procédures qui visent à valider son utilisation dans la société et à lui conférer une légitimité perçue différemment par le fabricant, le prescripteur, le patient et l'autorité publique.

L'étape formelle qui consacre la molécule et lui donne le statut de médicament est l'essai clinique, ce qui en fait une étape décisive de la politique du médicament. Face aux pressions des industries pharmaceutiques et en raison de la pauvreté des pays en

développement, les règles de l'essai clinique doivent être définies en fonction du contexte propre à ces pays, en particulier africains.

Enfin, l'essai clinique fait référence à une méthodologie scientifique et à un contexte éthique qui résultent d'une dialectique historique et sociale propre. À ce titre, il est difficilement transposable dans un contexte culturel différent. Il apparaît donc nécessaire, avant de décrire le cadre et les principes de l'essai clinique, d'en rappeler le développement historique.



Historique



Historique du paradigme et de la méthode

Les essais cliniques apparaissent aujourd'hui comme incontournables pour une démonstration rationnelle de l'efficacité d'un traitement. La démarche scientifique et technique a été élaborée progressivement en faisant appel à de nombreuses disciplines : séméiologie clinique, pharmacologie, galénique, épidémiologie, statistique. Dans le même temps se sont définies les règles éthiques qui font largement référence aux événements historiques et sociaux (LANGLOIS, 2000 ; PARIENTE-BUTTERLIN, 2000) associés au développement des essais cliniques (encadré 2).

L'Antiquité a privilégié l'observation. L'expérience était exclusivement rétrospective, sans planification ni maîtrise des facteurs pouvant influencer le phénomène. L'approche et la formulation des problèmes scientifiques étaient doctrinales et il n'y avait pas de critique structurée de la perception, ni une claire notion de l'importance de la précision et de la justesse de la mesure. En outre, la comparaison était souvent diachronique et n'envisageait pas les biais susceptibles d'être induits par les variations de contexte dues au temps ou aux circonstances. Enfin, l'intuition contribuait fortement à l'élaboration de la réflexion.

Après la longue période du Moyen Âge marquée par un empirisme opiniâtre, la Renaissance apparaît comme celle de l'hypothèse et du raisonnement déductif. Se manifeste alors une dévalorisation parfois excessive de l'intuition et de la perception sensorielle. La dépréciation de l'expérience vient de ce qu'elle est une réminiscence du vécu relevant du souvenir, donc peu fiable. L'expérimentation est subordonnée à la connaissance des grands principes explicatifs et au raisonnement dans un environnement qui reste contingent. Elle est considérée comme un adjuvant de la rationalité qui peut l'orienter et la restreindre. L'expérimentation joue donc un rôle secondaire pour Descartes, qui privilégie la déduction, à l'instar des mathématiques. Au siècle suivant, la critique de la méthode cartésienne introduit le concept d'expérimentation, qui permet de réduire la complexité d'un phénomène en maîtrisant les paramètres explicatifs d'un phénomène provoqué et formellement observé.

Au XIX^e siècle, Newton pour la physique et Bernard pour la physiologie ouvrent la voie de la méthode expérimentale. En épidémiologie, cette démarche apparaîtra au

milieu du ^{xx}e siècle. À ce stade, la méthode privilégie la maîtrise des paramètres pour favoriser l'analyse des dépendances entre les différents facteurs qui concourent à l'existence du phénomène étudié. L'étape ultime est la modélisation autorisant la simulation, qui est une expérimentation virtuelle ne mettant en scène aucun acteur sensible, donc – en principe – sans danger, mais non sans risque (PARROCHIA, 2002).

Encadré 2

Grandes étapes de la formalisation des essais cliniques

~ 1000	Émergence du concept de comparaison (Avicenne).
1747	Premier essai thérapeutique contrôlé (Lind).
1760	Première analyse statistique d'efficacité (Bernoulli).
1852	Méthode expérimentale (Bernard).
1884	Utilisation de la randomisation (Pierce et Jastrow), théorisée ensuite par Fisher (1935).
1885	Instauration de l'expérimentation animale (Pasteur).
1897	Premier essai vaccinal à large échelle (Wright).
1947	Première utilisation du placebo (Palmer).
1947	Code de Nuremberg : définition du consentement volontaire.
1962	Drame de la thalidomide et introduction de la pharmacovigilance.
1964	Déclaration d'Helsinki (révisions 1975, 1983, 1989, 1996 et 2000) : développe la protection de la personne (consentement autonome et comité d'éthique).
1966	Parution de l'article de H. Beecham sur l'éthique et la recherche médicale.
1981	Déclaration de Manille (révisions 1990, 1993, 1997 et 2002) : protège les populations des pays en développement.
1994	Déclaration d'Ixtapa : apparition du concept de justice distributive.
1995	Guide des bonnes pratiques cliniques (OMS).

La comparaison entre deux traitements existe depuis l'Antiquité mais elle ne fait pas alors l'objet d'une formalisation, ni d'une systématisation. Hippocrate ne se fonde ni sur une base commune de comparaison entre deux sujets, ni sur des critères identiques entre les deux termes de la comparaison, mais sur un jugement subjectif, quoique sincère et raisonnable.

x^e siècle – Avicenne, le premier, évalue un traitement identique chez deux malades différents. Il introduit la notion de terrain dans l'analyse de l'efficacité d'un traitement et jette les bases d'une analyse comparative.

1662 – van Helmont compare des groupes de patients fébriles pour vérifier l'efficacité de la saignée.

1721 – Lady Wortley Montagu introduit la variolisation en Grande-Bretagne (DARMON, 1986). La variolisation existait déjà dans les milieux populaires, mais le mérite de Lady Montagu aura été de convaincre les classes aisées de l'utiliser et de l'imposer au corps médical (GRMEK, 1996 a). Le premier essai de variolisation est effectué sur 6 condamnés à mort, puis sur 5 nourrissons d'un orphelinat avant qu'elle ne soit appliquée aux membres de la famille royale. Elle se répandra ensuite partout en Europe et sera poursuivie jusqu'à la vaccination, malgré un risque connu et non négligeable (1 décès pour 50 à 250 variolisés), sans parler des risques d'épidémies iatrogènes.

1747-1753 – Lind pratique le premier essai thérapeutique standardisé en cherchant le traitement du scorbut dont on ignorait qu'il était la manifestation d'une carence en vitamine C. Il sélectionne les sujets sur l'homogénéité de l'aspect clinique. Il place tous les sujets dans le même environnement et dans les mêmes conditions, de nourriture notamment, puis les répartit en 6 groupes d'effectif égal. Enfin, il fait varier un seul paramètre. L'étude présente quelques faiblesses. La première, qu'il reconnaît lui-même, est la répartition non aléatoire ; la seconde, qu'il ne voit pas en revanche, est l'absence de traitement en aveugle. C'est la première étude épidémiologique, étiologique et expérimentale répondant à la définition actuelle d'un essai clinique.

1760-1771 – Bernoulli entreprend l'analyse statistique du prolongement de l'espérance de vie pour évaluer l'efficacité de la variolisation. C'est la première étude statistique visant à étayer l'efficacité d'une intervention préventive en santé. Pour d'Alembert au contraire, le risque immédiat n'est pas évalué et la mesure du temps par l'individu diffère de celle effectuée par la société. Ce débat, à l'origine de l'estimation de la qualité de vie, est encore actuel.

1794 – Apparition en France de la décision fondée sur une évaluation en aveugle des observations. Ce n'est toutefois pas encore considéré comme une technique indispensable.

1796 – Inoculation par Jenner du cow-pox à un volontaire qui ne développera pas la variole malgré deux inoculations successives de pus variolique à plusieurs mois d'intervalle, démontrant ainsi que la protection était non seulement réelle, mais durable.

1800 – Haygarth compare l'efficacité d'appareils de traction en métal et en bois pour le traitement des rhumatismes.

1802 – Duvillard reproduit l'analyse de Bernoulli sur le prolongement de l'espérance de vie pour confirmer l'efficacité de la vaccination jennérienne.

1830 – Louis démontre que la saignée est inefficace dans le traitement de la pneumonie en distribuant les malades en deux groupes (traité *versus* témoin) ; il observe le même nombre de morts dans les deux groupes.

1840-1861 – Semmelweis obtient une baisse spectaculaire de la mortalité par infection puerpérale. Il enquête sur la différence de mortalité dans deux cliniques de la ville de Vienne. Ses observations suggèrent que la cause de la majorité des décès est une contamination de la mère par les médecins sortant directement de la salle de dissection avant d'opérer⁵. Il oblige les médecins de l'une d'entre elles à se laver les mains avant chaque intervention. La comparaison est effectuée à deux niveaux : par rapport à la situation antérieure et entre les deux cliniques.

À la même époque, Balfour mesure les effets préventifs de la belladone sur l'incidence de la scarlatine ; c'est le premier mode de recrutement méthodique (mais non aléatoire, toutefois) dans un essai clinique.

1853 – Snow démontre que le choléra est une maladie contagieuse lors de l'épidémie de Londres. Il répartit plus de 300 000 personnes des deux sexes en deux groupes à qui il fait boire à leur insu aux uns de l'eau des égouts de Londres provenant d'un quartier à forte transmission et aux autres de l'eau pure. Il est le premier à utiliser une démonstration dose-effet pour prouver l'origine infectieuse d'une maladie.

1865 – Bernard publie *l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* qui fonde l'expérimentation en biologie. Il justifie l'expérimentation et la vivisection chez l'homme dans un but thérapeutique⁶ mais les rejette si elles doivent être nuisibles au sujet, quel qu'en soit l'intérêt scientifique. En revanche, il légitime l'expérimentation chez le condamné à mort, sous réserve qu'elle ne lui soit pas directement nuisible (BERNARD, 1865). Pasteur, trente-deux ans plus tard, défendra une opinion similaire en proposant d'expérimenter chez le condamné à mort, même sans bénéfice humain (EDELMAN, 1991).

⁵ Il est remarquable qu'un comportement destiné à améliorer la compétence ait pu entraîner directement un résultat si néfaste.

⁶ À cette époque, l'anesthésie était balbutiante.

1870-1875 – Auzias-Turenne mène des expériences sur l'acquisition d'une protection naturelle contre la syphilis, sur lui-même d'abord, puis sur des forçats.

1884 – Aux États-Unis, Pierce et Jastrow effectuent des expérimentations psychophysiologiques chez des patients masqués et tirés au sort à l'aide d'un jeu de cartes. C'est l'introduction de la randomisation.

1885 – Pasteur utilise pour la première fois chez l'homme un vaccin contre la rage qu'il vient de mettre au point. Il introduisit l'expérimentation animale comme préalable à l'étude des traitements préventifs ou curatifs. *A posteriori*, on constate que la découverte pasteurienne a soulevé de nombreux problèmes scientifiques et éthiques (GRMEK, 1996 b ; MADELINE, 1996). Selon CAEDDU (1996), la controverse au sujet des expérimentations pasteurienne repose essentiellement sur l'application chez l'homme des découvertes de l'équipe de Pasteur, donc des premiers essais cliniques. Il est certain que l'analyse des événements à l'aune des principes et techniques actuels serait fallacieuse, mais elle fait apparaître, indépendamment des légitimes différences de contexte et de conception, certaines incohérences, voire de graves erreurs, d'ailleurs relevées à l'époque par plusieurs protagonistes. Ces divergences scientifiques et éthiques ont amené Roux, le principal collaborateur de Pasteur, à se démarquer du maître en refusant de procéder aux premiers traitements antirabiques et en ne cosignant pas la publication princeps de ces essais (GRMECK, 1996 b). La liste des approximations ou vices méthodologiques, si elle ne remet pas en cause fondamentalement le génie de Pasteur, laisse un profond malaise rétrospectif. L'occultation des événements défavorables, tant au niveau de l'expérimentation animale (GRMEK, 1996 b) que clinique (CAEDDU, 1996), altère et flatte le résultat final. Il semble que la dernière dose de vaccin antirabique administrée à J. Meister ait été une souche virale non atténuée, à seule fin de confirmer l'immunité correcte du sujet (CAEDDU, 1996), ce qui serait aujourd'hui considéré comme un acte inutilement dangereux, voire criminel. L'innocuité du vaccin n'était pas établie expérimentalement et plusieurs décès post-vaccinaux ont été attribués à une rage de laboratoire due au vaccin lui-même. Le cas de Jules Rouyer⁷ semble même avoir donné lieu à une falsification des données (CAEDDU, 1996). Les statistiques démontrant l'efficacité du vaccin ont été incom-

⁷ Un enfant mordu par un chien errant et à qui le vaccin Pasteur fut inoculé douze jours plus tard mourut dans des circonstances douloureuses, six jours après le début du traitement antirabique. L'autopsie et l'enquête judiciaire conclurent à une cause autre que la rage, en ignorant le résultat du laboratoire qui confirmait pourtant l'infection rabique de l'enfant. On ne saura jamais si la contamination était due à la morsure ou à l'inoculation du vaccin.

plètes, biaisées et mal interprétées. La durée d'observation n'a pas été égale pour tous les sujets et n'a pas tenu compte du temps d'incubation de la rage, ni de la contamination effective des sujets. Enfin, la tolérance du vaccin n'a jamais été évaluée correctement : de nombreux cas d'effets indésirables sévères, souvent mortels, ont été par la suite signalés lors de la commercialisation du vaccin (KOPROWSKI, 1996).

1892 – Haffkine, appliquant la méthode pasteurienne au choléra, débute un essai vaccinal sur lui-même puis sur trois de ses collègues avant la fin de l'expérimentation animale pour confirmer l'innocuité du vaccin. Le vaccin est constitué par une souche vivante atténuée administrée *per os* à des volontaires sains. La phase suivante, sur une cinquantaine de sujets volontaires, se traduit par des effets indésirables sévères. L'utilisation de ce vaccin au cours d'une épidémie à Calcutta donnera des résultats controversés mais assure la célébrité à Haffkine qui dirigera, par la suite, un institut d'hygiène en Inde portant son nom.

1892 – Invention des sérums thérapeutiques (antitétaniques, antidiphthériques et antivenimeux) dont les essais ont été entrepris tardivement et de façon anarchique en fonction des opportunités, le plus souvent de nouvelles présentations nécessitant un dossier d'enregistrement. Cette absence d'évaluation directe de la tolérance et de l'efficacité a d'ailleurs conduit à des controverses sur le danger et l'efficacité thérapeutique de certains d'entre eux, les sérums antivenimeux notamment.

1893 – Faute d'un animal réceptif, Metchnikoff conduit une série d'expérimentations sur l'homme pour étudier le choléra en vue de la mise au point d'un vaccin (LÖWY, 1996). Les essais se poursuivent quelque temps à l'Institut Pasteur à Paris sur des groupes de volontaires vaccinés et non vaccinés, secondairement infectés par le vibron cholérique (LÖWY, 1996). Jupille, « rescapé » d'un traitement antirabique, fait un choléra sévère dont il a la chance de réchapper, à la différence de nombreux autres volontaires ; les études sont suspendues.

1896 – Fibiger, au Danemark, effectue la première étude prospective avec inclusion préalable des patients pour mesurer l'efficacité du sérum antidiphthérique ; le critère de sélection des patients est le jour d'admission, mais le traitement est décidé au préalable.

1897 – Bayer réalise la synthèse chimique de l'acide acétylsalicylique, déjà décrit par Gerhardt en 1853, et dépose un brevet⁸ sous le nom d'Aspirin®. La dénomination sera

⁸ Contrairement à une croyance répandue, l'Aspirin® a bien fait l'objet d'évaluations cliniques avant sa commercialisation (CHAST, 2002).

libérée de tous les droits au titre des dommages de guerre en 1919 (CHAST, 2002) et deviendra à la fois un générique avant l'heure et un nom commun (aspirine en France).

1897 – L'expérimentation du premier vaccin anti-typhoïdique est effectuée par Wright chez 2 835 volontaires de l'armée de Indes. Il semble que ce soit le premier essai vaccinal à large échelle de l'histoire. Malgré des réactions sévères, l'efficacité semble suffisante pour autoriser l'utilisation du vaccin dans les armées britanniques. Des recherches similaires sont menées par Pfeiffer et Kolle en Allemagne à la même époque avec des résultats très voisins. Le conflit mondial qui embrase l'Europe transforme la concurrence scientifique qui oppose les deux équipes en une rivalité stratégique majeure. L'apparition de nombreuses épidémies dans les personnels vaccinés jette le doute sur les bénéfices escomptés du vaccin, d'autant plus que l'on n'a pas réussi à réduire l'intensité et la fréquence des effets indésirables (SANSONETTI, 1996).

1898 – Neisser est condamné pour avoir inoculé la syphilis à des patients hospitalisés afin de tester son sérum anti-syphilitique. À l'issue de ce procès retentissant, le consentement du sujet participant à une expérimentation devient obligatoire en Allemagne dès 1900 s'il n'y a pas un objectif thérapeutique direct.

1915 – Goldberger étudie la prévention de la pellagre, dont on ignorait alors qu'elle était due à une carence en vitamine B₃ se manifestant par des troubles cutanés, digestifs et nerveux. Une enquête épidémiologique préliminaire suggère une étiologie nutritionnelle. Goldberger modifie le régime alimentaire dans deux orphelinats et en compare les résultats avec un troisième dont le régime alimentaire reste inchangé. Il associe pour la première fois une analyse diachronique et comparative. La disparition de la pellagre dans les deux premiers orphelinats sera confirmée par une expérimentation réciproque qui consistera à provoquer la pellagre dans une communauté saine. À cette époque encore, la rigueur d'une démonstration expérimentale l'emportait sur toute considération éthique.

1921 – Les premiers essais du Bacille de Calmette et Guérin (BCG) contre la tuberculose sont menés sur 30 enfants à Paris. Ces essais ont pour objectif de vérifier l'innocuité et seront suivis par une campagne de vaccination chez 50 000 sujets. Les résultats publiés en 1928 montrent une différence significative de l'incidence entre le groupe vacciné (1,8 %) et les sujets non vaccinés (25 % à 32,6 %), que l'on ne peut toutefois pas considérer comme témoins dans la mesure où ils n'ont pas été sélectionnés en même temps, ni selon les mêmes critères (GHEORGHU, 1996). Ces résultats prometteurs ont entraîné la généralisation du BCG.

1928 – Début aux États-Unis des « études coopératives », qui préfigurent les études multicentriques. Cette approche avait pour but d'identifier les investigateurs adéquats, d'assurer la standardisation du recueil de données et d'alimenter la discussion sur les objectifs, l'efficacité et l'utilité du traitement. Cette démarche a nourri le débat qui a conduit, quinze ans plus tard, à considérer le groupe témoin comme à la fois éthique et rationnel.

1929 – La catastrophe de Bafia au Cameroun (encadré 3), due au surdosage du tryparsamide au cours d'un traitement ambulatoire contre la trypanosomose humaine africaine, provoque un scandale au sein de l'administration coloniale. Récupéré politiquement pour réaffirmer la suprématie de l'autorité administrative, cet événement n'a heureusement pas entraîné l'interruption de la stratégie de lutte contre la maladie du sommeil, qui a permis le contrôle de cette dernière peu après la Seconde Guerre mondiale. Toutefois, le souvenir de ce drame reste encore présent dans la mémoire collective des populations de cette région.

Encadré 3

Le drame de Bafia (LAPEYSSONNIE, 1987 ; WANG SONNÉ, 1999)

Le tryparsamide, découvert par les Américains en 1918, a été le premier trypanocycle diffusant dans le système nerveux et capable de traiter avec succès les malades atteints de la maladie du sommeil ou trypanosomés en phase nerveuse. Son utilisation en traitement ambulatoire a été proposée par Jamot en 1925. La posologie, les modalités d'administration et les réactions adverses alors mal connues ont, au début, considérablement gêné son utilisation.

Le dépassement de la dose recommandée, supposé accélérer la guérison des patients, a peut-être réduit sensiblement la létalité due à la trypanosomose africaine, mais a entraîné parallèlement des événements indésirables sévères. En novembre 1929, à la suite d'un surdosage, 695 accidents oculaires sont signalés dans la région de Bafia (sud du Cameroun) avec 596 cécités définitives.

1930-1945 – Les essais de vaccins contre le typhus exanthématique ont connu des développements particulièrement difficiles et conflictuels, en raison de l'importance stratégique que l'on a accordée au typhus au cours de la Seconde Guerre mondiale. Cinq candidats vaccins étaient en concurrence, sans parler des variants étudiés dans chacune des équipes. Ces recherches menées par les futurs belligérants juste avant la déclaration des hostilités ont, curieusement, été largement partagées jusqu'en 1942, date à partir de

laquelle les informations scientifiques ont commencé à être filtrées. À la rivalité scientifique s'est ajoutée une grande confusion dans l'expérimentation et la présentation des résultats. La documentation était abondante mais peu structurée, sous forme de rapports et non d'articles répondant à une évaluation académique. La précipitation et la volonté d'aboutir rapidement ont entraîné de nombreux excès et approximations dans le déroulement des études. Finalement, du côté des Alliés, les essais cliniques ont été menés en situation épidémique chez des militaires volontaires en deux groupes (vaccinés et non vaccinés) ensuite soumis au risque d'une infection naturelle. Les Allemands, en revanche, ont effectué leurs essais chez des prisonniers de guerre ou dans des camps de concentration (Buchenwald et Natzweiler notamment) sur des groupes vaccinés ou non et tous soumis à une infection expérimentale par une souche entretenue sur homme. Plusieurs centaines de sujets auraient ainsi été exposés (WEINDLING, 1996).

1931 – Nicolle effectue des essais cliniques de vaccin contre la fièvre jaune puis le typhus exanthématique et démontre rétrospectivement leur efficacité par l'inoculation de l'agent infectieux au sujet vacciné. Nicolle introduit à cette occasion le débat sur le témoin non traité et pose le problème de l'autonomie, donc de la valeur du consentement, chez le condamné à mort ou le dément, et de la rémunération du sujet participant à un essai clinique (HUET, 2000).

1933 – Le procès de Lübeck a un retentissement mondial. Le BCG est introduit en 1930 à Lübeck contre l'avis du Reichsgesundheitsamt. Sur 256 enfants vaccinés par le BCG, 77 meurent et 136 contractent une tuberculose chronique en raison d'une contamination accidentelle du vaccin par une souche virulente de bacille de Koch humain cultivée dans le même local que le BCG. Cela constitua le point de départ des attaques contre le BCG.

1936 – Le désastre du vaccin de Kolmer et de celui de Brodie et Park préparés à partir d'extraits de tissus nerveux de singes infectés puis respectivement traités par le ricinoléate et le formol a freiné les recherches sur les vaccins contre la poliomyélite pendant de nombreuses années. Le vaccin contaminait certains enfants, dont certains sont morts ou restés paralysés, et provoquait des effets indésirables graves de type allergique.

1936 – Un essai de vaccin grippal est effectué sur 800 handicapés mentaux masculins en Pennsylvanie.

1937 – Massengill commercialise aux États-Unis un sulfamide dont l'excipient à base de glycol provoque une centaine de décès. Le Congrès des États-Unis impose des tests de toxicité contrôlés par la Food and Drug Administration (FDA) avant la commer-

cialisation des nouveaux médicaments. En 1938, le Federal Food, Drug & Cosmetic Act pose aux États-Unis le principe de l'innocuité d'un produit commercialisé. Il appartient désormais à la FDA de s'assurer que tous les tests de toxicité ont été effectués correctement avant commercialisation, que les précautions d'emploi figurent sur la notice accompagnant le médicament, et que les praticiens sont suffisamment informés de ses conditions d'utilisation (posologie, mode d'administration, événements indésirables). La particularité de cette loi est que, au-delà de la réglementation sur les médicaments, elle influera fortement sur la pratique médicale (MARKS, 1999 a).

1940-1944 – Le Protocol Committee for Medical Research organise la surveillance des centres de traitement par la pénicilline pendant la Seconde Guerre mondiale en raison d'une pénurie de pénicilline. Mais la variabilité des critères entre centres était trop importante et la puissance des observations trop faible. Avec l'augmentation de production de la pénicilline, la diversification des indications, jusqu'alors volontairement restreintes, autorise à procéder à de nombreux essais cliniques, notamment contre les maladies vénériennes (encadré 4). Survient alors un débat sur les posologies entre, d'une part, les médecins qui souhaitent utiliser des doses élevées et, d'autre part, leur hiérarchie, qui préférerait élargir le nombre de patients traités. Les premiers essais cliniques pour valider les posologies sont entrepris. Curieusement, on assiste à la récurrence des erreurs méthodologiques rencontrées lors des premiers essais, ce qui conduit aux mêmes échecs et limites d'exploitation des résultats (MARKS, 1999 a).

Encadré 4

Traitement contre la syphilis (CHAST, 2002 ; MARKS, 1999 a)

La syphilis, maladie vénérienne dont les complications neurologiques sont particulièrement sévères, a fait l'objet de nombreuses recherches thérapeutiques qui ont fortement contribué au développement des essais cliniques. La découverte des dérivés arsenicaux par Paul Ehrlich au début du XX^e siècle fait émerger le concept de bénéfice thérapeutique, qui oppose l'efficacité du traitement et le risque d'événements indésirables. Ainsi, le contexte particulier de cette maladie, que l'on peut rapprocher de celui du sida aujourd'hui si ce n'est l'évolution insidieuse de la syphilis, a entraîné des dérives dont certaines furent de véritables scandales. On peut craindre, par exemple, que des investigateurs aient cru pouvoir justifier l'étude de Tuskegee (encadré 6, p. 51-52-53), simplement pour définir l'évolution « naturelle » d'une maladie invalidante et mortelle afin de mesurer l'utilité intrinsèque de son traitement. À un autre niveau, aujourd'hui considéré comme scientifique mais qui demeure une question d'éthique, s'est posé le problème de la justification du témoin non traité (cf. encadré 54, p. 202 et « Témoins », p. 206).

1945 – Les essais cliniques apparaissent en Occident après la Seconde Guerre mondiale (MARKS, 1999 b ; GAUDILLIÈRE, 2002). Avant celle-ci, la supériorité de la randomisation pour neutraliser les effets incontrôlables de facteurs multiples, voire inconnus, avait été démontrée. La randomisation s'affranchit également de la subjectivité et de l'erreur de l'observation et du jugement (encadré 25, p. 136). Cela a conduit à l'élaboration d'une discipline nouvelle et de règles de plus en plus complexes pour standardiser les observations et limiter la variabilité des critères.

1947 – Le code de Nuremberg est rédigé en réaction aux atrocités nazies. Il impose le consentement volontaire des sujets participant aux expérimentations et la validation scientifique de la recherche (annexe 2).

1947 – Le placebo est introduit aux États-Unis par Palmer pour prouver l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose (MARKS, 1999 b). Le placebo sera finalement écarté mais, en revanche, utilisé dans l'étude britannique un an plus tard (GAUDILLIÈRE, 2002). La justification du placebo réside dans le bénéfice à long terme, tant collectif qu'individuel, apporté par une réponse claire et valide plutôt que la persistance d'un doute sur l'efficacité et le risque d'un produit mal étudié (encadré 55, p. 203). Un argument secondaire, d'ordre économique, tient au risque de perte de crédibilité de l'industrie pharmaceutique si les médicaments inefficaces ou mal tolérés venaient à se multiplier. L'essai contrôlé et l'essai randomisé ont été définis lots de cette étude anglaise.

1950 – Le vaccin oral Lederle contre la poliomyélite est administré pour la première fois à un enfant de 8 ans. En 1953, un essai de vaccination contre un second type de virus poliomyélitique est effectué dans une institution pour handicapés mentaux, puis dans une prison pour femmes afin d'étudier l'immunisation chez les nourrissons des prisonnières. La généralisation du vaccin commence en 1955. En 1957, la découverte de la capacité de réversion de la virulence du virus vaccinal déclenche la controverse sur l'utilisation du vaccin oral. Parallèlement, dès 1954, sont organisés les premiers essais du vaccin oral Sabin contre la poliomyélite. Ce vaccin a fait l'objet d'un essai à très large échelle en URSS en 1958.

1953 – Un vaccin injectable inactivé contre la poliomyélite est mis au point par Salk. Les premiers essais sont effectués sur ses propres enfants. Des essais à large échelle contre placebo, financés par la Fondation nationale pour la paralysie infantile, se déroulent en 1954 (MELNICK, 1996). La polémique entre le vaccin injectable et le vaccin oral se développera à partir de 1955 et se poursuivra jusqu'au milieu des années 1990. Elle est fondée sur des arguments scientifiques sérieux (immunologiques, épi-

démiologiques et opérationnels), mais est également alimentée par des intérêts économiques et industriels considérables⁹. Paradoxalement, la mise en place d'un programme d'éradication à l'échelle mondiale semble avoir mis tout le monde d'accord.

1954 – Des accidents sont observés à la suite d'un échec d'inactivation d'un virus utilisé pour le vaccin oral Cutter contre la poliomyélite : 260 cas de poliomyélite et 10 morts illustrent les risques d'une formulation mal standardisée.

1955 – Le Stalino[®], commercialisé pour le traitement de furonculoses résistantes aux antibiotiques, provoque 102 décès et plus d'une centaine d'invalides, ce qui soulève le problème des effets indésirables des médicaments.

1957-1962 – Le Softenon[®] (thalidomide), un tranquillisant largement utilisé notamment au cours de la grossesse, entraîne près de 12 000 handicapés par fœtopathies. Ce scandale conduit à développer le concept de pharmacovigilance.

1960-1970 – Les premiers essais cliniques contrôlés des vaccins anti-typhoïdiques classiques sont entrepris sous l'égide de l'OMS. Ils confirmeront l'efficacité globale de ces vaccins. Toutefois, de fortes disparités en fonction du mode de préparation les disqualifieront (SANSONETTI, 1996). Le principal intérêt de ces essais est qu'ils permirent de découvrir des indicateurs indirects, ou variables de substitution (cf. « Variables de substitution », p. 235) capables d'évaluer la protection sans attendre de rencontrer une situation épidémique ou d'inclure un nombre considérable de sujets.

1962-1965 – On assiste à une considérable augmentation du nombre d'essais cliniques, associée à une nette amélioration qualitative grâce aux lois américaines. La loi de 1962 oblige les industries pharmaceutiques à démontrer l'efficacité des produits qu'elles veulent commercialiser ; elle est suivie en 1965 par une loi qui protège les sujets participant aux essais cliniques en instituant le consentement informé et le comité d'évaluation des projets avant leur mise en œuvre.

1964 – La déclaration d'Helsinki fixe les règles éthiques des études cliniques. Elle reprend les dispositions du code de Nuremberg en développant la protection des personnes avec la suprématie de l'intérêt du sujet participant aux expérimentations. Elle précise que le consentement doit être libre et informé. Enfin, elle introduit la notion de comité d'éthique et recommande l'interdiction de publier des recherches qui n'ont pas recueilli un avis éthique au préalable.

⁹ Sans parler des considérations émotionnelles et politiques très fortes aux États-Unis au sujet de la poliomyélite.

1966 – Essai clinique selon des standards modernes du premier vaccin contre la rubéole.

1966 – Beecher publie un article dans le *New England Journal of Medicine*, la plus cotée des revues médicales, décrivant 22 études menées aux États-Unis avec l'aval des autorités fédérales sinon pour leur compte, et qu'il considérait comme contraires à l'éthique.

1967 – Schwartz et Lelouch distinguent les essais cliniques explicatifs et pragmatiques (encadré 52, p. 199).

1967 – Au cours de l'essai University Group Diabete Program (UGDP) visant à préciser si une glycémie normale et stable suffit à empêcher l'apparition de complications vasculaires, les investigateurs signalent une mortalité par accident vasculaire anormale dans le groupe traité par sulfamide hypoglycémiant. C'est la première fois que se pose le problème des critères éthiques et méthodologiques d'interruption d'un essai clinique (encadré 5).

1971 – La découverte d'événements indésirables sévères dus au diéthylstilbœstrol (Distilbène®) chez les filles de femmes enceintes traitées pour le maintien de leur grossesse accélérera la mise en place des fiches de transparence, qui consacre la pharmacovigilance en France.

1972 – Une intoxication par le talc Morhange provoque la mort de 36 nourrissons et des effets indésirables sévères – avec des séquelles pour la plupart – chez 145 enfants. Un surdosage en hexachlorophène, un antiseptique très utilisé en cosmétologie, était à l'origine de cette toxicité. Ce drame conduit au renforcement du contrôle de qualité puis à la rédaction des bonnes pratiques de laboratoire (annexe 3).

Encadré 5 **Les leçons de l'essai UGDP**

Au cours de l'essai University Group Diabete Program (UGDP) mené aux États-Unis dans les années 1960, l'apparition d'une surmortalité dans un des bras de l'étude (groupe traité par le tolbutamide, sulfamide hypoglycémiant) a provoqué une controverse sur l'opportunité, la méthode et les critères d'interruption d'un essai clinique. Les statisticiens, qui revendiquaient la prééminence de la rigueur méthodologique, se sont opposés aux cliniciens qui exigeaient la prise en considération d'autres éléments de jugement : l'intérêt du patient et l'éthique notamment. Tout arbitrage par la FDA était récusé de part et d'autre dans la mesure où, sur proposition de l'agence américaine, il ne visait pas à trancher la question mais à adopter un compromis sur l'utilisation du tolbutamide en révisant son mode d'emploi.

1981 – Après la conférence de Manille, du 13 au 16 septembre 1981, le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (Council for International Organizations of Medical Sciences, [CIOMS]) et l’OMS éditent les premières recommandations concernant les recherches cliniques dans les pays en développement (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects). Elles concernent essentiellement le consentement des sujets vulnérables ou exploitables, distinction qui sera en fait formalisée plus tard, et visent à protéger les populations des pays pauvres contre leur utilisation au profit d’une recherche destinée aux pays riches (CIOMS, 1982). Les notions de consentement individuel et collectif sont clairement dissociées ; les deux seraient requis dans les pays en développement.

1994 – La conférence d’Ixtapa constate que l’objectif de répartition égale des ressources et des charges ne répond à aucune définition commune, ni même consensuelle. La déclaration d’Ixtapa dénonce la justice, c’est-à-dire la recherche d’une stricte égalité de traitement entre les parties, et lui substitue le concept de justice distributive, qui réclame une répartition équitable du bénéfice des interventions.

2001 – Retrait de la cériestatine, médicament prescrit en cas d’hypercholestérolémie (Stalor® et Cholstat®, produits respectivement par les laboratoires Bayer et Fournier), à la suite d’événements indésirables sévères (rhabdomyolyse ayant entraîné 52 décès et 1 100 séquelles musculaires). Ces accidents soulignent la difficulté de mettre en évidence lors des essais cliniques les risques d’événements indésirables rares et rappellent l’importance de la pharmacovigilance.

Émergence de la réglementation

Les débordements entraînés par la naïveté – ou l'inconscience – des chercheurs, mais aussi par leurs ambitions personnelles parfois soutenues par l'industrie pharmaceutique, ont été limités, évités ou corrigés par l'émergence de règles éthiques, administratives et légales : « Le besoin de normes naît souvent avec l'indignation » (FAGOT-LARGEAULT, 2000 : 27). Il est donc difficile de séparer l'élaboration de la réglementation des avancées de l'éthique médicale, notamment en ce qui concerne l'expérimentation humaine. Pour des raisons de commodité, on peut distinguer la législation sur la pratique médicale, qui renvoie plutôt à la déontologie, et celle qui concerne l'expérimentation humaine, notamment les essais cliniques, plus souvent présentée sous la forme de recommandations éthiques. Il existe une nette séparation entre la réglementation ou les recommandations concernant les essais cliniques, dont l'objectif est de protéger les participants, et la législation de l'enregistrement, qui intéresse la mise sur le marché du médicament. Curieusement, la seconde a précédé la première, pourtant préalable *a priori*, dans tous les pays industrialisés. Il faut probablement y voir la suprématie du pragmatisme sur l'éthique.

RÉGLEMENTATION DE LA PRATIQUE MÉDICALE

Organisation de l'exercice ordinaire

La première législation parvenue jusqu'à nous, le Code d'Hammourabi, concernait le fabricant de médicaments (le pharmacien) et le prescripteur (le médecin), autant dans le but de protéger le patient que d'éviter l'exercice illégal de ces deux professions. Elle revêtait un caractère technique et déontologique. Contrairement à une opinion répandue, Hippocrate n'est pas l'instigateur de l'éthique dans l'expérimentation clinique ; d'une part, la notion d'expérimentation clinique lui était étrangère et, d'autre part, son propos était davantage de définir une déontologie de l'acte

thérapeutique (PARIENTE-BUTTERLIN, 2000). Le fondement du principe hippocratique repose sur deux principes : d'abord ne pas nuire, ensuite aider l'effet bénéfique de la nature. Le « serment d'Hippocrate » a inspiré toutes les législations occidentales. En France, le Code de santé publique organise les professions médicales et paramédicales et leur exercice. La nécessité du consentement du malade apparaît dans la législation en 1942 sous la forme d'une jurisprudence (Arrêt Teyssier du 28 janvier 1942). Le Conseil de l'Ordre des médecins, créé en 1945, exerce un contrôle à la fois technique et moral.

Aux États-Unis, le consentement du patient est requis depuis 1957 dans des circonstances similaires (Jugement Salgo en Californie, 22 octobre 1957).

Les pays d'Afrique francophone ont repris pour l'essentiel les dispositions françaises qui font encore référence à la fois pour l'exercice de la médecine ou de la pharmacie et la recherche clinique.

Législations du médicament

Dans les pays industrialisés, cette législation tend à devenir extrêmement contraignante. Aux États-Unis, le premier texte de réglementation pharmaceutique, Pure Food & Drugs Act, remonte à 1906, mais la réglementation de l'enregistrement du médicament date de 1938 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act). Toutefois, l'autorisation de commercialisation d'un médicament avant sa distribution n'est obligatoire que depuis 1962. Elle est délivrée par la Food & Drug Administration qui publie régulièrement les règles de constitution du dossier (ou NDA, New Drug Application). Les essais cliniques sont étroitement suivis par la FDA sous la forme de l'IND (Investigational New Drug) application, à la fois demande d'autorisation de procéder à des essais cliniques et dispositif de surveillance disposant d'experts et de spécialistes dans tous les domaines requis (chimie, pharmacologie, clinique, statistique, etc.).

En Europe, les législations initiales étaient très hétérogènes et l'harmonisation commencée en 1965 se réalise finalement à la fin des années 1990. Toutefois, les dispositions actuelles laissent encore le choix au promoteur de répondre aux exigences de la législation de l'un des États, sous réserve de suivre la procédure de reconnaissance mutuelle, ou aux procédures européennes (ou procédure centralisée) effectives depuis 1998.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est basée sur des critères de qualité de fabrication, de sécurité pharmacologique et toxicologique et d'efficacité clinique, incluant la tolérance du médicament. Ces différents éléments doivent donc

être scrupuleusement documentés en ce qui concerne les caractéristiques physico-chimiques du produit, y compris les méthodes de fabrication, les résultats toxicologiques et pharmacocinétiques chez l'animal et chez l'homme ainsi que l'étude clinique. L'ensemble est validé par un rapport d'experts qui présente la synthèse des différentes parties du dossier.

Les procédures françaises et européennes sont détaillées en annexe 1.

En Afrique francophone, ce sont le plus souvent les règles françaises, aujourd'hui celles de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), qui s'appliquent, bien qu'aucun laboratoire ne puisse exercer sur place un contrôle effectif faute de moyens appropriés. En conséquence, les pays exigent que les médicaments importés possèdent l'AMM du pays exportateur ou d'un pays industrialisé disposant d'un organisme de surveillance agréé et fonctionnel (annexe 4).

RÉGLEMENTATION DE L'EXPÉRIMENTATION HUMAINE

L'introduction de la réglementation dans le cadre de l'expérimentation humaine, avec la connotation éthique que cela recouvre, n'apparaît qu'à la fin du XIX^e siècle dans des documents scientifiques sans portée contractuelle ou juridique (TERNON, 2001). La première règle qui s'est imposée, bien avant que les atrocités nazies ne la fassent apparaître comme incontournable, est la nécessité d'obtenir le consentement du sujet. Une directive ministérielle allemande requiert spécifiquement, dès 1900, le consentement éclairé du sujet, en même temps que sa compétence juridique, qui concerne essentiellement la majorité légale. Curieusement, cette obligation, peut-être parce qu'elle a été bafouée par les nazis, passe aujourd'hui pour être un des acquis du procès de Nuremberg.

Après la Seconde Guerre mondiale et le procès de Nuremberg, qui qualifie le crime à partir de l'absence de consentement volontaire du sujet, la règle de visibilité ou de publicité, prônant la transparence préalable du projet, a été établie. Elle apparaît nettement dans le premier alinéa du code de Nuremberg, où l'information du sujet est explicitement désignée comme devant être préalable à son consentement (LANGLOIS, 2000 ; TERNON, 2001). Ce concept figure dans la déclaration d'Helsinki, initialement

dans le second article puis développé dans les révisions ultérieures (cf. articles 20, 22 et 31 de la version d'octobre 2000). Par la suite furent énoncées les limites de la compétence du sujet. Outre les critères juridiques ont été mentionnées les capacités mentales, économiques et, beaucoup plus récemment, culturelles. Ainsi, quatre notions primordiales définissent et valident le consentement informé (MARINER, 1993) : la qualité de l'information (qui doit être sincère, objective, complète et accessible), la compétence légale, le volontariat (qui implique l'indépendance vis-à-vis du promoteur et de l'investigateur) et la capacité physique (notamment intellectuelle, mais aussi l'absence de handicap).

En France, il faudra attendre la loi Huriet-Serusclet du 20 décembre 1988 et son décret d'application (septembre 1990) pour disposer d'un cadre juridique précis. C'est reconnaître implicitement, avec le *vide juridique* qui a précédé cette loi (EDELMAN, 1991 ; MARTIN, 2001), que les essais cliniques, exigés par la législation du médicament, ont été conduits pendant deux décennies en toute illégalité !

La loi Huriet-Serusclet stipule en préliminaire que les expérimentations humaines sont menées pour le développement des connaissances biologiques et médicales. De plus, la loi leur reconnaît deux objectifs : le bénéfice direct du sujet et l'intérêt collectif. Le consentement du sujet est, en principe, nécessaire, mais la loi fait preuve d'un grand laxisme et admet des dérogations, notamment en cas de mort cérébrale ou de patients en situation d'urgence, chez qui peuvent être entreprises des études à finalité non thérapeutique directe, supposées devenues inutiles. La loi repose sur cinq fondements :

- la compétence des investigateurs et la justification scientifique de la recherche ;
- le parfait équilibre bénéfice/risque ;
- l'objectif d'amélioration des connaissances ;
- le volontariat ;
- la gratuité, quoiqu'une indemnisation soit prévue dans certains cas.

Selon EDELMAN (1991), cette loi est en contradiction avec le système juridique et moral français pour qui le corps humain n'est pas une marchandise négociable, y compris par son propriétaire. En outre, la loi s'oppose aux déclarations d'Helsinki et de Manille au sujet du consentement. Elle ne considère pas la relation singulière médecin-malade qui altère l'autonomie du patient et remet l'arbitrage à un comité dont la composition n'est pas démocratique (absence de représentativité de la société civile et représentation excessive des scientifiques) et dont le mode de fonctionnement manque de transparence puisqu'il statue à huis clos. De nombreux juristes

ajoutent que les modalités de recueil du consentement déséquilibrent obligatoirement le rapport bénéfice/risque, puisque le malade est dépendant de son médecin et que le sujet en bonne santé accepte tous les risques pour le bénéfice exclusif de la collectivité et du tandem promoteur-investigateur (EDELMAN, 1991 ; GROMB, 1992). Enfin, on peut y voir un risque de dérive scientifique et la soumission de l'éthique à la recherche scientifique (BENASAYAG, 2001 ; COMTE-SPONVILLE, 2001).

Pour restreindre les risques d'exploitation de la population des pays en développement dans lesquels les contraintes sont moindres en raison d'une carence de la réglementation ou d'une surveillance moins sévère, la déclaration de Manille, régulièrement actualisée depuis 1982, fixe une ligne directrice aux promoteurs et investigateurs effectuant des essais cliniques dans des pays considérés comme vulnérables.

Encadré 6
Violations flagrantes de l'éthique

Tuskegee
(1932-1972)

Le Service de santé publique des États-Unis a étudié pendant trois décennies à l'Institut universitaire de Tuskegee l'évolution naturelle de la syphilis chez des Noirs américains qui n'ont reçu aucun traitement. Les 399 sujets infectés ont été laissés délibérément dans l'ignorance de l'existence d'un traitement à base de mercure disponible au moment du démarrage de l'étude puis de la pénicilline, apparue dès 1942 et universellement utilisée contre la syphilis à partir de 1945.

Cette étude a été arrêtée brutalement grâce à une campagne de presse qui révéla le scandale. L'enquête a montré que 28 patients sont morts directement de leur infection tréponémateuse, une centaine d'autres de complications secondaires à la syphilis. De plus, 40 femmes ont été contaminées par l'un des sujets de l'étude et 18 enfants ont présenté une syphilis congénitale. Le président Clinton a adressé les excuses officielles du gouvernement des États-Unis à la communauté noire américaine en 1997.

« Expériences »
japonaises
(1932-1945)

Les Japonais installèrent un laboratoire en Mandchourie, l'Unité 731, où furent expérimentées des armes chimiques et biologiques. Des expérimentations humaines avec le bacille de la peste, celui de la typhoïde, le vibron cholérique, des gaz de combat ou des engelures furent infligées à des prisonniers de droit commun puis à des prisonniers de guerre chinois d'abord et alliés ensuite. Aucun responsable japonais ne fut inculqué malgré les preuves accablantes, lors des procès de Nuremberg et de Tokyo entre 1946 et 1947. Leur liberté a été échangée contre leurs résultats.

Encadré 6 (suite)
Violations flagrantes de l'éthique

« Expériences nazies (1939 - 1945)

Dachau : résistance et survie en altitude, traitement des engelures et du refroidissement, potabilité de l'eau de mer, immunisation contre le paludisme ;
Buchenwald et Natzweiler : traitement et immunisation contre le typhus, la fièvre jaune, la variole, la typhoïde, le choléra et la diphtérie ;
Sachsenhausen et Natzweiler : toxicité de l'ypérite (gaz moutarde), étiologie et transmission de l'hépatite infectieuse ;
Buchenwald : évolution et traitement des brûlures au phosphore ;
Ravensbrück : efficacité des sulfamides après infections provoquées, greffe et régénération des rissus osseux, musculaires et nerveux ;
Auschwitz et Ravensbrück : efficacité et rendement de la stérilisation chimique humaine.

Willowbrook (1955 - 1971)

Centre scolaire de l'État de New York pour handicapés mentaux où les enfants étaient infectés par le virus de l'hépatite B pour étudier la transmission, suivre l'évolution naturelle et effectuer des recherches sur la prévention.
 L'affaire, révélée par Beecher en 1966, a été stigmatisée par le célèbre journal médical britannique *The Lancet* en avril 1971. Pour leur défense, les chercheurs ont expliqué que la haute prévalence de l'infection dans l'établissement aurait entraîné, tôt ou tard, la contamination des enfants. Les études ont été arrêtées en 1972.

Affaire « Paperclip »

Nom donné à la récupération par les Américains des criminels nazis responsables des « expériences » menées dans les camps de concentration pour obtenir les résultats des travaux sur la résistance à l'altitude, au froid et à la consommation d'eau de mer. Les Soviétiques ont procédé à la même démarche.

Edgwood (1947 - ?)

Centre militaire américain où furent effectués des essais de toxicité des gaz tabun et sarin sur des militaires ; par la suite, des expérimentations avec le LSD destinées à étudier les techniques de lavage de cerveau ont été conduites sur ordre de la CIA dans des conditions encore couvertes par la protection de la « Sécurité nationale ».

Encadré 6 (suite)
Violations flagrantes de l'éthique

**Scandale
Andrew Ivy
(1950-1960)**

Médecin cité par l'accusation au procès de Nuremberg en 1947, il collabora avec l'un des accusés, H. Strughold, directeur de l'institut de médecine aéronautique de la Luftwaffe à Berlin pendant la Seconde Guerre mondiale. Ensemble, ils publièrent en 1950 des résultats concernant les travaux nazis sur la résistance en haute altitude. Ivy fut inculpé dans les années 1960 pour avoir effectué des expérimentations sur ses patients (TERNON, 2001).

**Vanderbilt
(1948-1970)**

Le Département de l'énergie américain a révélé en 1993 qu'il avait commandité et financé une étude menée dans la clinique de l'université Vanderbilt (Tennessee) consistant à administrer à leur insu du fer radioactif à 751 femmes enceintes pour mesurer les effets retardés sur les enfants. Une enquête menée en 1957 établit que 3 enfants étaient morts à la suite de ce traitement. Les dossiers auraient été détruits à cette époque.

Des expérimentations similaires avaient été menées entre 1946 et 1956 par des chercheurs du Massachusetts Institute of Technology et de l'université d'Harvard chez des adolescents handicapés nourris, à l'insu de leurs parents, avec des aliments fortement radioactifs (DOUCET, 2002).

**Jewish Chronic
Disease
Hospital
(1963)**

Dans cet hôpital situé à Brooklyn, des cellules vivantes de cancer du foie ont été inoculées à des sujets âgés, pour la plupart sans information préalable. L'objectif de ces recherches était d'étudier la réponse immunitaire dans le rejet de greffe et le développement des métastases.

Certains consentements auraient été obtenus oralement. Toutefois, quelques patients n'auraient pas été informés pour « éviter de les inquiéter inutilement » selon les investigateurs.

**Berliner Export
und Import
(1983-1991)**

Organisation d'essais cliniques dans des hôpitaux est-allemands du Tumor Necrosis Factor (TNF) (comme anticancéreux et antimétastatique) et de la némopidine (comme sédatif d'accompagnement du sevrage d'alcool) pour le compte de promoteurs occidentaux (Bayer et Asabi Chemical Industry) dans le cadre d'appel d'offres illicites (EDELMAN, 1991 ; *Le Monde*, 12 octobre 1990).

L'essai clinique est d'apparition récente. Il s'est imposé au cours d'une double construction : celle de la pratique médicale, plus empirique et intuitive que rationnelle, et celle de l'expérimentation issue du raisonnement cartésien.

Paradoxalement, la nécessité d'une réglementation est davantage liée au constat d'anomalies et de dysfonctionnements qu'à la volonté de formaliser et de normaliser *a priori* cette étape essentielle du développement du médicament. La mise en place dans les pays industrialisés d'une législation appropriée remonte à une trentaine d'années et reste encore largement en devenir. Dans les pays africains, en l'absence de législation spécifique, la protection des sujets relève de directives internationales connues sous le nom de déclaration de Manille (annexe 2).



Principes des essais cliniques

Objectifs des essais cliniques

Dans le sens commun, le médicament est une marchandise destinée à soigner, sinon à guérir. Cette définition porte toute la contradiction d'un produit à la fois banal et merveilleux, voire mystique. Ce qui distingue le médicament dans les différentes cultures c'est, d'une part, l'origine de ses vertus, qui peuvent être révélées, empiriques ou démontrées scientifiquement et, d'autre part, le cadre formel dans lequel s'inscrit son utilisation. Le développement technologique et le souci de protection des utilisateurs ont amené les pays industrialisés à une réglementation complexe et précise.

Encadré 7 **Principe ou attitude de précaution**

L'essai clinique vise à mesurer les risques liés à l'utilisation d'un médicament ou d'un vaccin et, à ce titre, il participe du principe de précaution. Même si, pour l'instant, l'Afrique semble peu concernée par ce principe ou mal informée de son existence, il est nécessaire d'en tenir compte. Une explication rationnelle identifie un risque potentiel qui, à ce stade, ne peut être mesuré. Le risque avéré est confirmé par l'usage et mesuré formellement par l'observation ou l'expérimentation. L'essai clinique joue ce rôle en ce qui concerne le médicament et affine la mesure au cours des différentes phases de l'étude clinique. On ne peut affirmer qu'un risque non démontré est nul, ni même faible, si l'on n'est pas certain que les méthodes employées ont été suffisantes pour le détecter et le mesurer spécifiquement (encadré 20, p. 127).

Le principe de précaution renvoie au risque potentiel tandis que la prévention s'oppose au risque avéré (KOURILSKY et VINEY, 2000).

Le principe de précaution recommande, d'une part, la vigilance, notamment pour déceler l'événement si celui-ci ne peut être évité et, d'autre part, une réponse proportionnée à la gravité du risque, tout en conservant une certaine flexibilité puisque la probabilité du risque est inconnue et qu'elle pourrait se révéler nulle.

La prévention vise à éviter la survenue d'un événement alors que la prophylaxie cherche plus précisément à empêcher ou limiter ses conséquences. La vaccination est généralement utilisée pour prévenir l'infection ou la pénétration de l'organisme par un germe pathogène. La chimioprophylaxie n'évite pas l'invasion ni même le plus souvent l'accomplissement du cycle de l'agent infectieux, elle en réduit la pathogénicité et limite les complications qu'il est susceptible d'entraîner.

Les études cliniques, dont l'essai clinique est un cas particulier, correspondent à une approche scientifique qui vise à évaluer une technique ayant pour but la prévention, le dépistage ou le traitement d'une maladie (LE FLOCH ET PERLEMUTER, 1995). Elles recouvrent les études de causalité (étiologies des maladies et facteurs favorisants ou aggravants), diagnostiques ou pronostiques (indicateurs diagnostics ou évolutifs), stratégiques (algorithme de prise en charge), économiques (coût de prévention ou de traitement et efficacité) et préventives ou thérapeutiques, ce qui constitue l'objectif même des essais cliniques.

Les différentes étapes du développement d'un médicament sont, dans notre société industrielle, bien codifiées.

- L'identification et l'isolement de la molécule à partir de substances naturelles, d'une synthèse chimique ou du génie génétique font appel à des méthodes anthropologiques (ethnomédecine, ethnopharmacologie) puis à des techniques plus ou moins sophistiquées de chimie organique ou biomoléculaire.
- Une première étape expérimentale est effectuée chez l'animal. Elle mesure la toxicité du produit et ses propriétés pharmacologiques.
- Les suivantes sont cliniques (phases I à IV) et évaluent la tolérance et l'efficacité du médicament chez l'homme dans différentes conditions.
- L'enregistrement, étape purement administrative, est suivi par la commercialisation du médicament et la pharmacovigilance.

L'importance formelle et scientifique de l'essai clinique est considérable : il constitue une épreuve incontournable qui permet à la molécule d'obtenir le statut de médicament. Ses impacts économiques et épistémologiques ont été étudiés par Dagognet dès 1964 (DAGOGNET, 1984).

Études cliniques

ÉTUDES TRANSVERSALES

Il s'agit d'enquêtes descriptives destinées à étudier un événement à un instant précis, notamment pour en mesurer la prévalence ou la fréquence.

Lors de l'enquête, le choix du moment où elle est effectuée, la définition des critères de sélection et la fiabilité, la reproductibilité des mesures et l'exhaustivité ou la représentativité de la population seront les principaux écueils. Un phénomène peut, en effet, être saisonnier, cyclique ou irrégulier ; il apparaîtra davantage dans certains groupes socioéconomiques ou à des âges particuliers. En outre, sa définition est plus ou moins sensible et spécifique. L'analyse doit tenir compte de l'absence de maîtrise des facteurs de confusion possibles ; l'exemple typique est la corrélation qui ne traduit pas un lien de causalité. L'un des biais les plus courants en Afrique est celui du recrutement : moins de la moitié des patients consultent, souvent très tardivement, dans un centre de santé dont les archives sont généralement erratiques ou incomplètes.

Ces enquêtes sont informatives, mais non analytiques. La méthodologie et les objectifs n'intéressent qu'indirectement les essais cliniques, sauf lors d'études préliminaires destinées à évaluer la fréquence et les caractéristiques d'une affection sur laquelle doit porter un essai clinique ou après celui-ci, pour mesurer les événements indésirables et la tolérance d'un médicament, ou en évaluer les modalités d'utilisation.

ÉTUDES LONGITUDINALES

Ce sont des enquêtes diachroniques destinées à suivre une population ou à décrire l'évolution dans le temps d'un phénomène ou d'un ensemble de paramètres.

Études rétrospectives

Elles reposent sur la consultation et l'analyse de registres ou dossiers médicaux concernant des cas survenus antérieurement à l'enquête. Cela suppose l'existence et la disponibilité de tels documents sources dont l'exploitation nécessitera, toutefois, des précautions importantes et définies au préalable en fonction de leur qualité et des objectifs de l'étude.

Concernant des événements passés (parfois aussi appelés « historiques »), la méthodologie du recueil d'information a été fixée au préalable, indépendamment de l'objet de l'étude et de ses intentions. De plus, elle a été instituée et suivie par d'autres investigateurs que ceux qui mènent l'étude rétrospective, voire par des investigateurs différents au cours du recueil. Cela conduit généralement à une forte hétérogénéité des mesures et des techniques d'enquête, parfois non signalée et peu apparente. Enfin, il peut être observé des lacunes plus ou moins importantes dans les séries d'observations. L'interprétation des résultats est donc particulièrement délicate.

En revanche, ce type d'étude est rapide et peu coûteux.

Études prospectives

Elles concernent la description d'événements successifs au moment de leur survenue. La définition de l'objet d'étude ainsi que les méthodes utilisées sont détaillées au préalable, en fonction des objectifs et, éventuellement, du contexte ou des contraintes. Les biais ou limites pourront être anticipés et documentés. Les procédures seront identiques tout au long de l'étude et les mesures effectuées selon les mêmes techniques, ce qui garantit l'homogénéité et la fiabilité des observations. L'interprétation des résultats en sera grandement simplifiée.

Les deux inconvénients majeurs de ce type d'étude sont la longueur et le coût.

Études de cohorte

Cas particuliers de l'enquête longitudinale, elles consistent à focaliser la surveillance sur un groupe de sujets présentant une ou plusieurs caractéristiques communes : âge, lieu de résidence, activité, événement, exposition, etc. Elles visent le plus souvent à comparer les membres de la cohorte entre eux ou par rapport à une population témoin en fonction du temps et de facteurs naturels ou expérimentaux. Elles peuvent être rétrospectives ou prospectives et recherchent plus particulièrement un évé-

ment fréquent ou précoce dans la population cible ou dans une population faiblement exposée. La population cible et la population témoin, si elles sont distinctes, doivent être aussi semblables que possible sur un maximum de critères. Une fois déterminée, la cohorte est suivie dans sa totalité. Les résultats sont exprimés en risque relatif du groupe cible par rapport au groupe témoin.

Les études de cohorte rétrospectives ont pour principale limite d'être dépendantes – comme toute étude rétrospective – de la précision et de la qualité du recueil de données sur lesquelles l'investigateur n'a que peu de prises. En outre, la méthode de collecte (recrutement, questionnaires, observations, analyses biologiques, interprétation des examens complémentaires) a pu changer au cours du temps sans que cela apparaisse dans les documents sources. Cela nécessite de multiples précautions lors de l'analyse des données et de la rédaction des conclusions.

Les études de cohorte prospectives sont des études descriptives et analytiques performantes mesurant la prévalence, l'incidence, le risque et l'évolution de plusieurs événements. Leur inconvénient majeur est d'être longues et onéreuses. Les études d'observation de cohorte font apparaître un dilemme entre le respect de la méthode, qui interdit toute intervention susceptible de modifier la situation du sujet, et l'éthique, qui recommande l'action pour améliorer un état préjudiciable au patient dès lors qu'il est constaté.

En outre, elles posent des problèmes de représentativité ainsi que d'interprétation des perdus de vue, d'identification des facteurs de confusion et des biais.

ÉTUDES FINALISÉES

Il s'agit d'études effectuées en vue d'une application pratique, généralement dans un contexte particulier.

Études cas-témoin

Elles analysent un événement rare ou retardé chez des sujets présentant une affection ou un caractère particulier que l'on compare à un témoin apparié, c'est-à-dire ne présentant pas la variable d'intérêt mais semblable au cas qui lui correspond par tous les facteurs en relation avec cette variable (âge, sexe, exposition, etc.). Les témoins sont

choisis dans la même population d'origine. La réalisation de ce type d'étude est rapide. La sollicitation du patient est minimale. Plusieurs facteurs peuvent être étudiés simultanément.

Les inconvénients ne doivent pas être sous-estimés. Lorsqu'elle est rétrospective, ce qui est le plus fréquent, l'enquête repose sur des dossiers dont la validité doit être soigneusement évaluée, ce qui est une difficulté majeure en Afrique. De multiples biais sont possibles, qui doivent être recherchés au préalable. La définition des critères de sélection doit être rigoureuse, notamment pour les témoins. Enfin, ces études ne permettent pas de mesurer la prévalence ou l'incidence, ce qui en constitue une limite importante. Ce type d'études est peu utilisé lors d'essais cliniques, sinon pour mesurer les événements indésirables rares ou tardifs pendant la phase de pharmacovigilance.

Tests diagnostiques ou pronostiques

Ces études permettent d'évaluer les performances d'une technique diagnostique ou pronostique. Les propriétés du test sont déterminées à partir d'un échantillon représentatif de la population, ce qui nécessite de caractériser celle-ci puis d'effectuer une sélection aléatoire d'un nombre suffisant de sujets pour obtenir une précision convenable.

La sensibilité et la spécificité renseignent sur les qualités intrinsèques du test. Les valeurs prédictives donnent la probabilité d'observer une situation inverse à celle constatée par le résultat du test. Ces probabilités sont comprises dans un intervalle de confiance qui tient compte des risques d'erreur. On constate que sensibilité et spécificité varient en sens inverse. En outre, le seuil acceptable découle d'une décision arbitraire qui se fonde sur des critères d'efficacité, d'acceptabilité et de coût, en fonction de l'importance quantitative et qualitative du phénomène que l'on mesure. La courbe ROC (*Receiver Operator Characteristic*) permet de visualiser le compromis entre sensibilité et spécificité. Les points d'inflexion de la courbe permettent de déterminer le seuil entre l'excessive prudence (sensibilité optimale pour réduire le nombre de faux négatifs) et l'extrême économie (spécificité maximale pour limiter le nombre de faux positifs). Bien entendu, chacun de ces choix implique une concession : la faible spécificité augmente les traitements inutiles et la mauvaise sensibilité conduit à négliger des patients considérés à tort comme bien portants.

Le rôle des tests peut être important, avant ou au début d'un essai clinique, pour l'inclusion des sujets ou pour la décision d'un traitement et, en fin d'essai, comme critère de jugement.

Études économiques

Les études d'intervention analysent à grande échelle les conséquences d'une intervention. Ces études ont pour but de comparer des stratégies de contrôle en fonction de leur efficacité, de leur coût et de divers critères dont l'importance de l'événement, son impact socioéconomique, l'acceptabilité et la faisabilité des interventions proposées ainsi que leur impact à plus ou moins long terme.

Les études coût-efficacité ou coût-utilité s'appliquent à des méthodes dont le coût et l'impact sont différents. On cherche ainsi à mesurer le rapport entre le coût d'un traitement et le nombre de cas évités ou le nombre d'années de vie sauvées, éventuellement ajustées sur la qualité de vie ou *QALY* (*Quality Adjusted Life Years*). Dans ce cas, on fait intervenir des critères considérés comme modifiant la qualité de vie (douleur, handicap, séquelles). La pondération de la qualité de vie est subjective et sujette à controverse.

Les études coût-bénéfice comparent le coût d'une stratégie et le bénéfice économique et social que l'on peut en retirer. On considère à la fois le coût direct de l'intervention (frais de dépistage, frais de prise en charge, traitements et logistique) et les coûts indirects, notamment la perte de productivité.

Le rôle essentiel de ces études réside dans les choix stratégiques qui seront faits à l'issue de l'essai clinique en fonction des résultats propres de l'essai (tolérance, efficacité) et de la rentabilité respective des différentes méthodes envisagées. En Afrique, ces considérations revêtent une importance considérable et doivent être prévues dès le commencement du développement d'un médicament, car elles auront tôt ou tard un impact primordial sur la décision.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Ce sont des études de cohorte expérimentales prospectives. Outre la rigueur du recueil de données, un ou plusieurs paramètres sont fixes, ou « contrôlés », ce qui permet d'en mesurer l'impact. Ces essais ont pour objectif de valider un médicament avant sa mise à disposition pour ses utilisateurs, prescripteurs ou patients, et visent à démontrer :

- son innocuité ;
- sa tolérance ;

- son efficacité ;
- les modalités précises de prescription (indications, posologie, contre-indications, mise en garde, surveillance, confort d'utilisation, etc.).

L'objectif des essais thérapeutiques est de comparer les propriétés d'un traitement par rapport soit à l'absence de traitement, soit à un traitement existant et reconnu. En Afrique, il faut y ajouter des considérations sur le coût, l'acceptabilité et la faisabilité d'emploi, car la notion de santé publique y est plus importante qu'en Europe.

Les essais vaccinaux se distinguent des essais thérapeutiques par l'objectif, qui est la prévention et non le traitement d'une maladie, et le sujet, *a priori* en bonne santé lors de l'inclusion dans l'essai clinique, ce qui se traduit par des précautions éthiques et des mesures techniques particulières.

On peut y ajouter des études d'efficacité, de faisabilité et d'acceptabilité de méthodes de lutte sans intervention directe sur le sujet (moustiquaires imprégnées par exemple, dans le cadre de la lutte anti-vectorielle) dont la méthodologie, et parfois l'éthique, diffèrent peu.

Les objectifs méthodologiques de l'essai clinique reposent sur trois considérations essentielles, qui supposent une technique statistique appropriée.

Il s'agit d'abord d'une comparaison avec un placebo ou un autre médicament. Ensuite, on cherche à établir un lien de causalité entre le résultat observé et l'utilisation du produit. Enfin, il est essentiel de préciser la signification du résultat, c'est-à-dire le risque d'erreur lié au hasard.

Plan de développement d'un essai clinique

L'essai clinique succède à la phase expérimentale, études toxicologique et pharmacologique sur l'animal notamment, si – et seulement si – cette dernière s'est avérée concluante. Le développement clinique est entièrement planifié avant le début de l'étude et comprend les grandes lignes de la stratégie de développement (objectifs, population cible, modalités possibles d'utilisation), le budget et les délais prévus.

PÉRIODE PRÉPARATOIRE

Elle se situe avant le démarrage de l'essai clinique proprement dit et favorise sa réalisation.

Études pilotes

Elles doivent être indépendantes des essais proprement dits. Elles visent à préparer ces derniers ou à préciser certains aspects ponctuels ou spécifiques avant les essais cliniques ou en marge de ces derniers. Leurs objectifs peuvent être :

- d'évaluer les besoins généraux ou spécifiques ;
- de vérifier la prévalence des maladies ou symptômes sur lesquels seront basées les études ultérieures ;
- de tracer les courbes dose-réponse ;
- d'identifier les critères diagnostiques ou pronostiques ;
- de mesurer l'efficacité des traitements usuels ;
- de suggérer les précautions d'emploi ;
- de définir la population à risque ;
- d'estimer la variabilité des indicateurs ou d'aider au choix de ces derniers ;
- d'évaluer le nombre de sujets nécessaires ;
- de confirmer la disponibilité du recrutement ;
- de former ou d'entraîner les investigateurs.

Période pré-thérapeutique

Elle comprend la sélection des sujets et l'initialisation de l'essai clinique lui-même. La première phase permet de définir les critères d'éligibilité des patients et s'inscrit dans une durée fixe, convenue à l'avance. La seconde conduit, d'une part, à évaluer la comparabilité des sujets et des groupes, et, d'autre part, à établir les valeurs de base des variables de décision (critères de jugement). La randomisation intervient à la fin de cette période.

On peut mettre à profit cette période pour entraîner l'équipe d'investigateurs.

PÉRIODE THÉRAPEUTIQUE

C'est celle de l'essai thérapeutique proprement dit. Les définitions et distinctions qui sont proposées ici peuvent varier selon les auteurs, néanmoins la séquence générale est unanimement acceptée (tabl. I).

Phase I

Elle privilégie la sécurité d'emploi du produit. C'est l'épreuve de toxicité chez l'homme. Elle se pratique exclusivement chez un nombre limité de sujets masculins en bonne santé, surveillés en milieu hospitalier avec le maximum de précautions, notamment l'accès immédiat à un service de réanimation parfaitement équipé.

Pour les futurs médicaments seront mesurés la toxicité, la tolérance, la dose maximale tolérée (rapport entre la dose efficace et la dose tolérée) et les paramètres pharmacocinétiques. Pour les vaccins, on précisera la toxicité, la tolérance et la dose minimale immunogène (rapport entre la dose immunogène et la dose tolérée).

Phase II

Elle étudie la tolérance et l'efficacité dans des conditions précises d'utilisation du produit. Les essais se font sur un nombre plus important de sujets qui sont choisis parmi ceux à qui le produit est destiné en priorité, sauf risques particuliers nécessitant une approche progressive. C'est le cas, notamment, des médicaments destinés aux enfants ou à des personnes présentant un état spécifique, comme les femmes enceintes par

exemple. Les phases II peuvent se dérouler en milieu hospitalier ou non, selon l'état des patients et la sévérité des effets indésirables attendus.

Pour les médicaments, on recherchera la tolérance (phase IIa) et l'efficacité du traitement (IIb) en fonction de la dose administrée. Pour les vaccins, l'étude portera sur la tolérance, l'immunogénicité en fonction de la dose (IIa), l'intensité de la réponse après un rappel (IIb), éventuellement en fonction de la dose de rappel, et les événements indésirables pouvant apparaître chez les sujets infectés par l'organisme contre lequel on vaccine (IIc).

Phase III

Elle concerne des essais plus larges et étudie simultanément l'efficacité et la tolérance. Cette phase simule ou reproduit la future utilisation normale ou souhaitable du produit et permet d'observer les réponses. Elle comporte des effectifs variables mais toujours élevés par rapport aux phases précédentes. Elle se fait généralement en milieu ouvert, sauf utilisation particulière ou indication hospitalière.

Deux stratégies de recherche peuvent être proposées : l'essai explicatif et l'essai pragmatique (encadré 52, p. 199). Le premier vise à mesurer l'efficacité intrinsèque du produit et se déroule dans des conditions expérimentales. Le second cherche à évaluer l'utilité du médicament dans les conditions probables de son utilisation future.

Pour les médicaments, l'objectif primaire est l'étude du rapport entre la tolérance et l'efficacité (IIIa) ; l'objectif secondaire est l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité, celle de l'amélioration de la qualité de vie et de la facilité d'emploi du médicament (IIIb). Pour les vaccins, l'objectif primaire est l'étude du rapport entre la tolérance et l'immunogénicité (IIIa) ; l'objectif secondaire est l'évaluation du rapport entre le coût et l'immunogénicité, celle de la réduction du nombre d'administrations (schéma vaccinal approprié), de la facilité d'emploi du vaccin et les associations vaccinales possibles (IIIb). De plus, cette phase peut chercher à mesurer l'impact sur la transmission.

À ces phases bien codifiées succèdent la période d'analyse statistique et la prise de décision selon les critères définis au préalable.

Cette période se termine par l'enregistrement du médicament.

Outre l'exploitation industrielle et commerciale qui concerne le promoteur et les autorités sanitaires, la valorisation scientifique de l'étude comprend trois parties distinctes de même importance :

- les publications scientifiques qui feront connaître les résultats au sein de la communauté scientifique pour les valider ;
- l'information de la population ayant participé à l'étude (sujets eux-mêmes et leur entourage), qui est une forme essentielle du bénéfice qu'ils retireront de leur contribution ;
- la vulgarisation des propriétés du produit, afin d'en faciliter la diffusion et l'utilisation auprès de l'ensemble de la population concernée.

PÉRIODE POST-THÉRAPEUTIQUE

Elle commence dès l'enregistrement du médicament et sa commercialisation.

Phase IV

Elle se déroule après la mise sur le marché du produit chez l'ensemble de la population qui l'utilise. Elle complète les informations obtenues à la suite des phases pré-commerciales. Les objectifs sont l'évaluation du rapport risque/bénéfice et, plus accessoirement, celui du coût. La mesure de la prévalence et de l'importance des effets indésirables ou des facteurs de risques associés constitue les principaux sujets de recherche. Elle permet également d'identifier les effets résiduels d'un traitement ou ceux liés à l'arrêt du traitement (effet de sevrage).

Pour les médicaments, il s'agit de l'étude de la sécurité d'emploi (pharmacovigilance), des modalités de prescription et de l'évaluation des interactions médicamenteuses. Pour les vaccins, on documente la sécurité d'emploi, les stratégies vaccinales potentielles, l'amélioration du calendrier vaccinal et les associations vaccinales possibles pour faciliter la diffusion.

Ces études dépassent la simple surveillance d'un médicament après sa commercialisation. On y rejoint au plan méthodologique les autres formes d'études cliniques. Leur conception et leur rigueur méthodologique doivent être aussi importantes que celles des phases I à III.

En Afrique, la pauvreté des dispositifs permettant ce type d'études (dossiers médicaux, sécurité sociale, assurances médicales, registres nationaux, déclarations obligatoires ou pharmacovigilance) nécessite qu'elles soient conçues en totalité pour chaque

cas en fonction du contexte. Il s'agit donc le plus souvent d'études spécifiques, dont les objectifs seront précisés en fonction des besoins et des caractéristiques du médicament ou du vaccin.

Pharmacovigilance

Cette suite de la phase IV ne constitue pas à proprement parler une étude définie. Il s'agit davantage d'un recueil longitudinal d'informations sur l'utilisation d'un produit, les observations concernant les échecs thérapeutiques (ou vaccinaux), les événements indésirables et les problèmes particuliers liés au mode d'emploi.

L'absence de pharmacovigilance en Afrique impose le plus souvent de remplacer cette organisation par des enquêtes finalisées comme celles décrites ci-dessus (cf. « Études finalisées », p. 61).

Tableau I
Objectifs et caractéristiques
des différentes phases d'un essai clinique

Phases	Objectifs principaux	Effectif moyen	Commentaires
I	Innocuité.	~ 10	Strictement en milieu hospitalier.
II	Tolérance et efficacité.	~ 100	Peut être conduite en milieu ouvert.
III	Tolérance et efficacité.	~ 1 000	Menée dans les conditions d'utilisation du médicament.
IV	Événements indésirables rares. Amélioration utilisation. Extension des indications.	∞	Médicament commercialisé. Phase de pharmacovigilance.

Études ancillaires

Elles permettent de répondre à toutes les questions qui se posent lors de l'utilisation du médicament auprès d'une large population et dans des conditions courantes. Les études économiques trouvent leur place à ce stade, pour définir les conditions d'utilisation du produit au sein d'une stratégie de santé publique appropriée. Par ailleurs, on peut également proposer :

- d'affiner les conditions de sécurité de l'emploi d'un médicament en fonction des résultats de la pharmacovigilance ;
- de vérifier l'acceptabilité et/ou la faisabilité d'un traitement sur des groupes particuliers non prévus initialement ;
- de préciser les précautions d'emploi ;
- de définir les associations médicamenteuses ;
- de fournir des informations pharmacologiques complémentaires.

Chaque étude doit répondre à un seul objectif principal et, éventuellement, à deux ou trois (maximum) objectifs secondaires.

Acteurs des essais cliniques

Les différents acteurs ont un rôle précis. Ils appartiennent à l'un des trois groupes suivants : promoteur, investigateur et contrôleurs.

PROMOTEUR

- Le promoteur est l'initiateur de l'essai ; il en assure le financement et l'organisation ; il décide de sa réalisation et garantit le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC). Il porte la responsabilité légale, morale et financière de l'essai.
- Le pharmacien (ou le pharmacologue) est responsable de la création de la molécule, des recherches expérimentales préalables (pré-requis) et de sa préparation (présentation du produit et du placebo) ; il mesure la cinétique et la pharmacologie du produit ; il précise la posologie et le mode d'administration ; il est remplacé par l'immunologiste dans le cas d'un essai vaccinal.
- Le moniteur est l'intermédiaire entre le promoteur et l'investigateur ; il exerce un premier contrôle.
- L'assistant de recherche clinique veille au respect des BPC et des procédures ; il assure la liaison entre le moniteur et l'investigateur et contrôle la bonne tenue des documents.
- Le logisticien s'occupe de l'organisation matérielle de l'essai clinique : commandes, livraisons, vérification des appareils de mesure, transport des échantillons biologiques... Il est donc en étroite relation avec l'investigateur.
- Le responsable de la qualité effectue en permanence un contrôle qualitatif des opérations conduites.
- Le statisticien élabore la méthodologie statistique, calcule les effectifs et définit le plan d'analyse en relation avec le moniteur et l'investigateur : il évite les biais et les causes d'erreur ; il effectue les calculs statistiques, à la fin de l'essai, et les interprète avec le promoteur et l'investigateur.

INVESTIGATEUR

■ L'investigateur est le médecin responsable de la réalisation de l'essai (recrutement-inclusion des sujets, administration des traitements, recueil des données) ; il conduit l'étude dont il définit les critères, dirige le déroulement et guide l'analyse ; il détient la responsabilité scientifique de l'essai.

■ Le personnel paramédical (infirmiers, laborantins, assistants sociaux, secrétaires) assiste l'investigateur dans toutes ses tâches.

■ Le coordinateur, également médecin, assure la liaison entre différentes études cliniques, soit dans le temps dans le cas d'essais séquentiels, soit dans l'espace s'il s'agit d'essais multicentriques.

La participation d'un logisticien et d'un statisticien est très utile, voire indispensable, au sein de l'équipe de l'investigateur. Toutefois, leur fonction reste supplétive et sous la responsabilité du promoteur, ou sous la tutelle du logisticien et du statisticien de ce dernier, même s'ils sont salariés de l'investigateur.

CONTRÔLEURS

■ Le comité d'éthique émet un avis sur le protocole et les modalités d'information du patient. Il vérifie que le protocole satisfait aux principes éthiques et respecte le sujet ; il s'assure de la rigueur scientifique de l'étude et de sa pertinence. Il valide et limite les amendements sollicités après acceptation du protocole pour ne pas dénaturer l'étude ; il peut être aidé par un comité de surveillance dont le rôle est plus scientifique.

■ L'auditeur effectue les contrôles indépendants pour garantir la qualité de l'essai et le respect du protocole et des procédures. Il peut être désigné par l'autorité administrative qui autorise l'étude ou d'un commun accord entre le promoteur et l'investigateur.

■ Le comité indépendant de surveillance fonctionne pendant toute la durée de l'essai. Son rôle est à la fois scientifique et éthique. Ses attributions et les modalités de son fonctionnement doivent être précisées dans le protocole. Il s'assure de la sécurité du patient. Il veille au respect des procédures pendant l'essai (respect des critères et du rythme des inclusions, écarts au protocole). Il propose les mesures à prendre en

cas de problèmes non spécifiquement prévus par le protocole (ralentissement du recrutement, modification des critères ou des concepts relatifs à l'objet d'étude, évolution scientifique majeure). Il examine les événements indésirables sévères et coordonne les analyses intermédiaires. Il recommande l'arrêt de l'essai en cas d'accident ou d'imprévu grave. Enfin, il suggère et oriente les études ancillaires dont l'intérêt, mais aussi les risques de dérive, sont considérables en Afrique.

Il devra être saisi chaque fois qu'une décision urgente ou indépendante est requise.

Modalités d'administration du produit

Dans un essai clinique dont l'objectif est de mesurer une différence entre deux traitements, il est essentiel de limiter les facteurs subjectifs qui entourent la prise et les effets des médicaments. Plusieurs éléments concourent, en effet, à modifier la perception du sujet : réputation et autorité du personnel soignant, aspect du médicament, modalités d'administration. Cela joue un rôle parfois non négligeable, selon le type de pathologie en cause, dans le résultat final du traitement.

PRÉSENTATIONS ET USAGES DES PRODUITS

Dans un essai clinique, le choix du traitement doit se rapprocher le plus possible des conditions d'utilisation du futur médicament, tout en considérant les écueils éventuels qui pourraient biaiser une évaluation préliminaire.

Il faut distinguer la présentation, ou forme galénique, et la voie d'administration, qui sont, certes, dépendantes l'une de l'autre, mais qui comportent chacune des contraintes et limites spécifiques, sans parler des images culturelles auxquelles elles renvoient : par exemple, peur de l'injection pour les uns mais efficacité renforcée pour d'autres, supériorité de l'amertume d'un médicament *per os*, ou encore refus du suppositoire dans certaines sociétés.

Usage interne

Les formes orales induisent des appréciations fortement liées à l'aspect, à l'odeur ou au goût. L'absorption digestive, relativement lente, doit pouvoir supporter les enzymes salivaires, gastriques, pancréatiques ou hépatiques. Elle peut être améliorée par l'absorption buccale ou sublinguale qui évite le passage digestif. La plupart des présentations sont stables, donc de bonne conservation en milieu tropical (chaud) ou

équatorial (humide), de coût réduit et d'emploi facile. Il peut s'agir de comprimés, gélules, solutions, suspensions, sirops, gommes à mâcher ; chacune apporte, avec des propriétés pharmacologiques voisines, des avantages particuliers.

Les suppositoires, rectaux, vaginaux ou urétéraux, sont absorbés beaucoup plus rapidement, c'est-à-dire à une vitesse comparable à la voie intraveineuse. Ils sont peu influencés par leur apparence. En revanche, ce mode d'administration peut rebuter, voire poser de véritables problèmes d'acceptabilité dans certaines communautés. De plus, il faut prévoir un adjuvant compatible avec les conditions climatiques. L'injection intrarectale, aussi rapidement résorbée que l'intraveineuse, peut rappeler certains modes d'administration traditionnels, comme le lavement qui est très utilisé dans de nombreuses ethnies, et bénéficier ainsi d'atouts majeurs.

Les gouttes, collyres et pommades ophtalmiques ne posent que peu de problèmes d'utilisation, mais leur conservation est généralement de courte durée, sauf peut-être les pommades.

Les aérosols et sprays sont parfois mal commodes et le gaz propulseur peut être dangereux.

Les injections parentérales constituent un mode d'administration très prisé en Afrique. Elles peuvent toutefois entraîner des risques de contamination lorsque les précautions nécessaires sont mal prises, ce qui est fréquent dans les pays en développement. La diffusion est variable selon la voie : de lente en sous-cutanée à presque immédiate en intra-veineuse. La voie intra-musculaire est considérée comme facile à pratiquer mais conduit, en Afrique, à de nombreux accidents neurologiques. La voie intradermique se traduit souvent par une injection sous-cutanée... Dans tous les cas, on évite le passage digestif. Mais les injections sont toutes agressives et entraînent des réactions psychologiques contrastées : efficacité, risque, douleur sont très souvent mis en avant par les patients.

Les implants sont d'apparition récente et très peu connus dans les pays en développement.

Usage externe

Souvent plus facilement accepté, l'usage externe n'empêche pas le risque d'événements indésirables, dont certains peuvent être graves. L'apparente simplicité et innocuité de ces produits peut conduire à une désinvolture dangereuse lors de leur commercialisation ou application (cf. les accidents survenus avec le talc Morhange).

Poudre, pommade, crème, lotion, gel, pâte, cataplasme et patch présentent des avantages et inconvénients respectifs en terme de facilité d'emploi, de rapidité et durée d'action, de conservation et de coût.

Usage collectif ou particulier

Les stratégies préventives collectives peuvent conduire à des utilisations particulières de produits toxiques dont il faudra évaluer la faisabilité (rapport coût/efficacité, par exemple), l'acceptabilité pour la population et/ou l'impact sur l'environnement.

L'utilisation d'appareils insecticides comme les pulvérisateurs, diffuseurs, plaquettes, ou spirales incandescentes peut provoquer des intoxications ou des allergies.

Les moustiquaires peuvent être rejetées à cause de la chaleur ambiante ou être difficiles à utiliser en fonction des habitudes de couchage. Il peut être opportun de les remplacer par des vêtements ou du linge de maison (rideaux, draps, couvertures) imprégnés d'insecticide dont on devra s'assurer qu'il est bien supporté par les utilisateurs.

Avant de traiter des eaux stagnantes contre les vecteurs d'origine aquatique (moustiques, crustacés ou mollusques), il est indispensable de s'assurer que celles-ci ne sont pas d'usage domestique ou que le produit utilisé est compatible avec une consommation alimentaire, comme le téméphos.

Dans l'ensemble, ces procédés ne sont pas assimilés par les populations à des médicaments, mais ils peuvent être perçus comme des polluants atmosphériques, voire comme des agents toxiques. C'est pourquoi leur usage doit être accompagné d'explications et de démonstrations soigneuses.

EFFETS NON PHARMACOLOGIQUES

Ils regroupent un ensemble de phénomènes liés davantage aux conditions dans lesquelles s'effectue le traitement qu'à l'action pharmacologique du produit lui-même (encadré 8). Ces différents effets ont été découverts lors d'études psychologiques le plus souvent. Les uns tiennent au sujet lui-même, qui accorde une importance variable à des facteurs extérieurs, les autres à l'investigateur, qui projette ses propres perceptions ou attentes sur le sujet qu'il observe.

Encadré 8
Effets non pharmacologiques

Effet placebo

Mécanisme déclenché par l'absorption d'une substance inactive ressemblant à un médicament et simulant ses effets. Très variable dans son expression, l'effet placebo peut être intense en cas de troubles fonctionnels et négligeable au cours des maladies organiques, infectieuses ou néoplasiques notamment (PHILIPON, 2003).

Cet effet se superposant à l'action pharmacologique des médicaments, il est indispensable de le prendre en compte lors des essais cliniques en incluant un groupe recevant le placebo ou, si des raisons éthiques le nécessitent, en comparant l'efficacité du nouveau médicament à un plus ancien. Toutefois, dans ce cas, il faut avoir conscience que l'effet placebo se dilue dans l'action pharmacologique et la réputation du médicament de référence.

L'imagerie médicale permet de confirmer la réalité anatomique de l'effet placebo, même si l'on ne sait pas encore l'expliquer.

Régression vers la moyenne

Pour un sujet sélectionné sur un critère pathologique, on peut observer une tendance à la normalisation du caractère pathologique se traduisant souvent par une régression apparente de celui-ci. Encore appelé **régression statique**, ce phénomène décrit une évolution générale des réponses dont l'intensité est inversement proportionnelle à la performance initiale.

Les raisons sont multiples : erreur initiale (dans ce cas, seuls les faux pathologiques seront révélés puisque les faux normaux sont exclus de l'étude et non revus), guérison spontanée ou sous auto-traitement, variation individuelle, mesure plus précise au moment du recrutement. Le phénomène s'accroît en fonction du délai séparant la sélection préalable et l'inclusion.

Effet Hawthorne

Effet indépendant des facteurs expérimentaux conduisant à une réponse significative allant généralement dans le sens attendu par l'expérimentateur. Il a été décrit lors d'une expérience sur les rendements ouvriers dans une usine du quartier de Hawthorne dans la banlieue de Chicago en 1925.

Cet effet semble lié à une mise en condition psychologique du sujet participant à l'expérience qui « devance » l'attente de l'investigateur.

Encadré 8 (suite)
Effets non pharmacologiques

Effet John Henry	Cas particulier de l' effet Hawthorne qui n'affecte que le groupe témoin. Ce dernier réagit comme s'il était sous l'effet du traitement expérimenté. Il est difficile à distinguer de l' effet placebo .
Effet testing	Conséquence du renouvellement d'une expérimentation, cet effet traduit la modification de la sensibilité des sujets d'une expérience qui biaise les observations ultérieures.
Effet Pygmalion	Il correspond à l' effet œdipien de la prédiction décrit par Karl Popper. Cet effet propre à l'observateur entraîne une confirmation secondaire du pronostic <i>a priori</i> , soit par un biais d'observation, soit par un mécanisme subtil et pervers.

Effets liés au sujet

Le plus connu – et sans doute le plus important – est l'effet placebo (du latin *placibo*, je plais) qui se traduit par une efficacité indépendante de l'action du médicament. On lui oppose l'effet nocebo qui, à l'inverse, conduit à éprouver des effets indésirables simulant ceux qui sont décrits lors de l'absorption du médicament.

Les effets Hawthorne et John Henry concernent une amélioration des résultats par mimétisme ou par effet de sympathie envers l'expérimentateur ou l'expérimentation. L'effet testing résulte de l'habitude prise par le sujet lorsque des épreuves se renouvellent ; il s'apparente à un apprentissage réduisant la réponse spontanée et naturelle.

Effets liés à l'observateur

La régression vers la moyenne, qui peut éventuellement être favorisée par le sujet, est une forme de normalisation des mesures, artificielle ou réelle, qui apparaît lors du déroulement de l'étude et de la répétition des mesures.

L'effet Pygmalion est de l'entière responsabilité de l'investigateur qui projette sur le sujet ses propres attentes et biaise inconsciemment l'observation.

CORRECTIONS DES EFFETS NON PHARMACOLOGIQUES

Le meilleur moyen est de masquer la prise du traitement en comparant l'effet du produit avec celui obtenu par une substance d'aspect identique. Il peut s'agir soit d'un placebo dépourvu d'activité pharmacologique, soit d'un traitement de référence, d'efficacité et de tolérance connues. On remplace désormais le placebo par un médicament de référence. L'objectif devient donc de mesurer la différence – ou la similitude – entre les deux traitements. Dans les deux cas, il reste indispensable de ne pas dévoiler au sujet quel traitement lui est administré, afin de s'affranchir des effets non pharmacologiques : c'est le traitement en aveugle ou sous insu.

Essai sous insu ou en aveugle

Une étude en simple aveugle se caractérise par un traitement donné à l'insu d'un seul protagoniste ; il s'agit le plus souvent du patient, mais ce peut aussi être l'investigateur. C'est un mauvais compromis car les « fuites » sont fréquentes. Une étude en double aveugle garantit, en principe, que les deux principaux protagonistes (patient et investigateur) ignorent la nature du traitement administré, ce qui est le cas le plus fréquent. L'étude en triple aveugle prévoit l'insu pour le patient, l'investigateur, le personnel de soin, le promoteur et le statisticien. L'analyse statistique est effectuée après que la levée des codes soit réalisée par une tierce personne indépendante de l'essai ; elle utilise des tests bilatéraux.

Une étude en aveugle intégral ajoute au triple aveugle la lecture des résultats par un médecin indépendant de l'investigateur.

L'étude en double aveugle peut être remplacée par une étude avec double investigateur qui consiste à répartir les tâches entre deux investigateurs indépendants. Le premier est aveugle ; il administre le traitement et recueille toutes les informations non discriminantes (qui ne présentent pas le risque de permettre l'identification du groupe traité) ; le second, qui n'est pas aveugle, traite l'information discriminante, par exemple les examens de laboratoire qui pourraient permettre d'identifier les groupes.

Modalités d'application de l'insu

La décision de conduire un essai en aveugle est prise avant le début de l'étude et ne doit pas être révisée en cours d'essai. Il faut bien distinguer la rupture de l'insu

(= erreur de procédure conduisant à l'identification de l'un des groupes par un acteur supposé aveugle) et la levée de l'insu, qui est une procédure prévue dans le protocole consistant à dévoiler le code de randomisation et à permettre de connaître l'appartenance du sujet à l'un des groupes de l'essai. Les motifs de levée de l'insu doivent être précisés avant le début de l'essai et coïncident généralement avec l'arrêt de l'essai. Des procédures d'urgence peuvent être mises en place pour éviter une levée d'aveugle intempestive en cas d'événement grave. Il s'agit d'informations individualisées à la disposition de certains acteurs, à n'utiliser que dans des conditions et sous une forme stipulées dans le protocole. La levée de l'insu peut être séquentielle (à la fin du traitement de chaque patient) ou unique (en fin d'essai pour tous les patients en même temps), ce qui est de loin préférable pour maintenir la motivation des acteurs et éviter les effets de suggestion. L'aveugle doit être validé en début d'étude et contrôlé au cours et à la fin de l'étude pour que l'on soit certain qu'il n'y a pas eu de « fuite ».

Essai libre (essai ouvert)¹⁰

Classiquement, il s'agit d'un essai sans témoin. L'absence de groupe témoin limite les possibilités de comparaison, ce qui revient à mesurer une différence d'état avant et après intervention, que l'on attribuera *a priori* à celle-ci. En pratique, il est rare que l'intervention soit isolée et de nombreux phénomènes – identifiés ou non – peuvent jouer un rôle dans l'évolution observée. Il est donc préférable d'éviter l'essai libre, sauf cas particulier. Son utilisation peut se justifier pour les études de compassion, l'étude pilote avec un critère de jugement objectif, une phase I avec recherche d'informations pharmacologiques, une étude d'efficacité dans une pathologie vitale, des conditions inhabituelles, des études de très longue durée, une pathologie chronique et/ou sévère, des études sur de grands échantillons, une phase IV ou des considérations éthiques bien définies. Il convient de préparer de sérieux arguments pharmacologiques, cliniques et épidémiologiques pour valider *a posteriori* le résultat.

Une telle décision doit tenir compte de l'insuffisance méthodologique que l'essai clinique va présenter et de l'absence de rigueur scientifique qui lui sera reprochée ensuite.

¹⁰ Pour certains auteurs (JENCEK et CLÉROUX, 1985), l'essai ouvert est un « essai thérapeutique ayant un nombre de participants non fixé au départ ». Par extension, il peut également désigner un essai dont les sujets sont inclus et randomisés au fur et à mesure de leur arrivée, même si leur nombre est décidé au départ.

Les différents types d'essais cliniques

ESSAI CONTRÔLÉ SIMPLE

Il s'agit des essais cliniques classiques définis par une étude comparative entre un groupe traité et un groupe témoin dans lesquels les sujets sont répartis de façon strictement aléatoire (randomisation).

L'effectif peut différer d'un groupe à l'autre pour des raisons méthodologiques ou éthiques. L'objectif est de confirmer la similitude (hypothèse nulle). En cas d'échec (hypothèse alternative), la démonstration qu'il existe une différence qui n'est pas due au hasard est considérée comme acquise.

Ce type d'étude est robuste si les groupes sont qualitativement homogènes et similaires au départ. L'inconvénient majeur est constitué par la variabilité entre les sujets, laquelle est inévitable mais doit être réduite au maximum par différentes techniques appropriées. Il faut trouver un compromis entre l'effectif important qui augmente la puissance de l'étude et le petit effectif qui favorise l'homogénéité des groupes.

ESSAI CROISÉ (ESSAI INTRA-INDIVIDUEL)

Dans ce type d'essai, chaque sujet reçoit les différents traitements à comparer. Ainsi, le sujet est son propre témoin.

Un essai croisé consiste à administrer deux traitements que l'on veut comparer à tous les sujets dans un ordre aléatoire (fig. 2). Les effets sont analysés simultanément, en fonction de l'ordre d'administration. Le plan est simple et permet de réduire l'effectif nécessaire en raison de la faible variabilité interne. La randomisation s'effectue sur deux groupes en deux temps : traitement *versus* témoin puis inversion, soit à un moment convenu à l'avance, soit à la survenue d'un événement, si possible déterminé à l'avance.

L'essai croisé réduit la variabilité des résultats. Il compare la variabilité intra-sujet et non la variabilité inter-sujets. L'effectif nécessaire est moindre et la puissance de l'analyse est augmentée. En revanche, l'essai croisé est peu robuste, d'où une grande importance du suivi des sujets, ce qui nécessite d'éviter les perdus de vue ou les défécations. De plus, il y a un risque non négligeable d'effet résiduel ou rebond du premier traitement, qui n'est pas toujours corrigé par une période de fenêtre thérapeutique (ou wash out) même prolongée (on utilise généralement 10 demi-vies). Enfin, la succession des traitements peut être la cause d'une altération de la perception de certains événements par le sujet lui-même : accoutumance réduisant l'intensité de la réponse ou apprentissage qui en modifie l'expression.

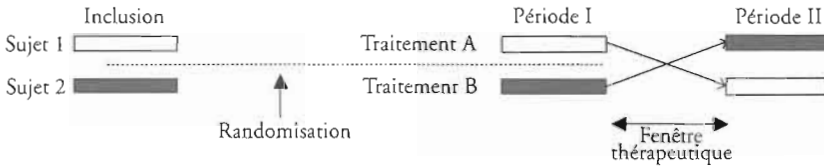


Figure 2
Organisation d'un essai croisé ou cross-over

D'autres plans, nettement plus complexes, sont utilisés pour comparer plusieurs traitements entre eux. Le carré latin est une situation particulière de l'essai croisé. Il nécessite un nombre de sujets qui soit un multiple du nombre de traitements à comparer. Chaque sujet, ou chaque groupe, reçoit chaque traitement dans un ordre aléatoire à des périodes successives déterminées à l'avance. L'organisation est complexe, d'autant plus que les contraintes méthodologiques sont importantes. La plupart des limites ou défauts de l'essai croisé se retrouvent dans le carré latin qui présente l'avantage de mieux prendre en compte l'interaction entre les périodes de traitements.

Au total, l'essai croisé est peu informatif car il expose à de nombreux biais et facteurs de confusion. Par exemple, entre les deux phases, l'évolution individuelle des patients peut modifier l'homogénéité des groupes (en raison du traitement, d'une évolution spontanée, d'autres traitements concomitants), surtout si le délai entre les traitements a été long, ce que la fenêtre thérapeutique tend à rendre nécessaire. En outre, les résultats du premier traitement peuvent rendre non éthique la seconde partie de l'essai dont le résultat perd toute validité interne. Enfin, le petit effectif limite souvent la validité externe des résultats.

Les essais intra-individuels sont généralement utilisés en cas de maladies rares, de préférence avec un traitement de courte durée. Ils nécessitent une disponibilité constante du sujet et une stabilité suffisante de son état pendant toute la durée de l'étude, ce qui est parfois rendu difficile par l'objet même de l'essai. Enfin, on n'est jamais à l'abri d'un effet intercurrent, d'autant plus pénalisant que le nombre de sujets est réduit. La régression vers la moyenne s'observe souvent entre deux périodes d'un essai utilisant les mêmes sujets (encadré 8, p. 78-79).

ESSAI AVEC APPARIEMENT DES SUJETS

Il consiste à administrer chacun des deux traitements à comparer à une paire de sujets constituée au préalable (fig. 3). La formation d'une paire réellement comparable est difficile et nécessite d'en définir les critères avec précision et parcimonie. La difficulté augmente de façon exponentielle par rapport au nombre de critères retenus. En outre, si ceux-ci sont insuffisants, on parvient à une fausse sécurité et la puissance de l'étude chute considérablement. La cohérence de l'essai est grandement améliorée si toutes les inclusions sont effectuées avant le début du traitement mais ce n'est pas indispensable et souvent rendu difficile par la nature même de l'essai (maladie rare, par exemple).

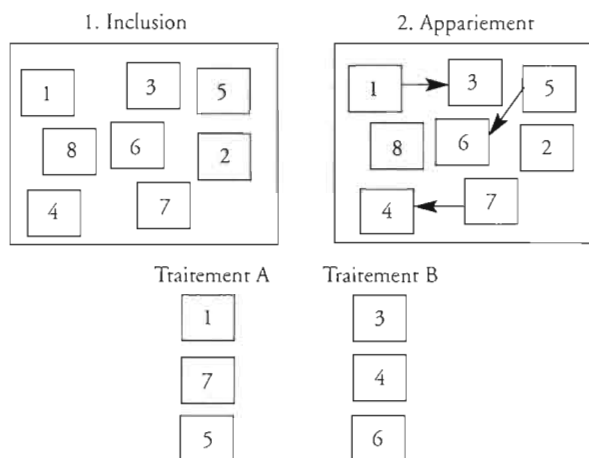


Figure 3
Essai avec appariement des sujets

L'appariement procure une bonne maîtrise de la disparité inter-individuelle. Il autorise donc une réduction des effectifs mais les contraintes sont fortes : la durée du recrutement peut se prolonger si l'appariement est complexe, ce qui entraîne inévitablement une évolution des cas qui perdent leur comparabilité. C'est pourquoi, si l'on est obligé pour différentes raisons de procéder rapidement au traitement, il peut être préférable de recourir à l'essai séquentiel (cf. « Études séquentielles », p. 88).

PLAN FACTORIEL

Organisation de l'étude qui permet d'étudier simultanément plusieurs traitements ou certains facteurs liés entre eux, notamment les associations médicamenteuses ou un régime, qui peuvent intervenir sur leurs effets (efficacité, tolérance). Parce qu'il combine plusieurs approches, notamment l'impact des facteurs concomitants sur le traitement, le plan factoriel réduit le nombre de sujets nécessaires. En revanche, la complexité de l'organisation et surtout de sa préparation (nombreux groupes comparables, allocations distinctes et indépendantes, présentations des produits et des placebos multiples) rendent sa réalisation particulièrement difficile et le risque d'erreur élevé.

Il est d'abord indispensable de fabriquer deux placebos reproduisant fidèlement chacun des deux médicaments. Les deux traitements A et B peuvent être administrés simultanément (traitements associés : fig. 4) ou séparément l'un de l'autre (traitements alternatifs : fig. 5). Bien entendu, on exclut les combinaisons où un produit et son placebo sont administrés simultanément ainsi que celles où deux traitements incompatibles sont donnés au même patient.

		Traitements			
		A	B	A + B	0
Placebo	A'	-	A' + B	-	A'
	B'	A + B'	-	-	B'
	A' + B'	-	-	-	A' + B'
	0	A	B	A + B	-

Figure 4
Plan factoriel de traitements associés

		Traitements			
		Non A	A	Non B	B
Placebo	Non A'	–	A	–	B
	A'	A'	–	A'	–
	Non B'	–	A	–	B
	B'	B'	–	B'	–

Figure 5
Plan factoriel de traitements alternatifs

ÉTUDE MULTICENTRIQUE

Il s'agit d'un seul essai clinique mené dans plusieurs endroits géographiquement distincts et, éventuellement, à des moments différents. Le protocole doit être parfaitement identique entre tous les centres afin de garantir la comparabilité de chaque étude et de pouvoir bénéficier d'une synergie.

Ce type d'étude exige une grande rigueur et une coordination scrupuleuse par un investigateur expérimenté. Les représentants du promoteur – l'assistant de recherche clinique notamment – seront si possible les mêmes pour tous les essais afin d'assurer une cohérence dans le suivi, le recueil et le traitement des données. Le contrôle de qualité et la supervision par un comité de surveillance, tous deux indépendants, sont indispensables.

Les essais multicentriques permettent de réduire le coût et la durée des études en favorisant le recrutement rapide d'un grand nombre de patients. Toutefois, il est préférable d'adopter un plan expérimental simple pour éviter les biais et les écarts qui en réduiraient la fiabilité et la puissance.

ÉTUDES PARTICULIÈRES

Études préventives

L'essai vaccinal se démarque de l'essai médicamenteux surtout parce qu'il concerne la prévention. La population d'étude est différente (non demandeuse *a priori*) et la

méthode d'évaluation est négative (on mesure un échec et non un succès). Il consiste, en effet, à administrer le produit avant l'apparition du symptôme ou de la maladie (= critère retenu) ; la décision est prise sur l'incidence ou le délai d'apparition du critère choisi. L'appariement est indiqué dans ce cas, avec les difficultés signalées plus haut. À l'heure actuelle, la tendance est de remplacer le critère négatif (apparition de cas) par l'immunogénicité si l'on dispose d'un titre d'anticorps fiable et dont le seuil de protection est connu ; il s'agit d'une variable de substitution (cf. « Variables de substitution », p. 235). Le protocole et l'analyse rejoignent alors ceux d'un essai clinique standard.

Certains essais cliniques de médicaments utilisés en chimioprophylaxie ou en campagne de distribution à large échelle s'apparentent à l'essai vaccinal.

Études séquentielles

Elles concernent les études pour lesquelles l'analyse est effectuée au fur et à mesure de son déroulement (à la fin de chaque traitement ou dès que le critère de décision est observé). Les sujets sont appariés en fonction du traitement reçu (par exemple nouveau traitement *versus* placebo) après randomisation. Le différentiel de traitement ($\Sigma \Delta$) est porté sur un graphique au fur et à mesure des observations, créant ainsi une ligne brisée représentative des résultats appelée « chemin » (fig. 6). Si la variable est quantitative, $\Sigma \Delta$ est la somme des différences calculées pour chaque paire. Pour une variable qualitative (le plus souvent supériorité d'un traitement sur l'autre, soit +1 ou -1, l'égalité n'étant pas acceptée), $\Sigma \Delta$ est la somme des scores respectifs de chaque paire. Le chemin tracé tend à être horizontal pour une équivalence entre les deux traitements ; dans ce cas, le nombre de paires pourra être très élevé et l'on peut convenir au préalable d'un effectif maximal. Le chemin s'écarte de l'horizontale lorsque l'un des deux traitement est meilleur que l'autre et franchit une limite ou « frontière ». Celle-ci est déterminée en fonction d'un risque α décidé au préalable (cf. « Notion de risque », p. 146) à partir de tables spéciales. L'essai s'arrête dès que l'une des frontières est coupée.

Les règles de décision et d'arrêt doivent être établies à l'avance et rigoureuses. L'utilisation de sujets appariés est vivement recommandée, avec les problèmes qui ont été signalés pour la constitution des paires. Les patients sont recrutés l'un après l'autre et inclus après la sortie de l'étude du patient précédent. Les principaux avantages sont la réduction du coût de l'étude, sa rapidité et le petit nombre de patients inclus, ce qui

peut s'avérer utile au plan éthique. En revanche, elle peut se prolonger et rendre l'interprétation difficile en raison, d'une part, des artifices expérimentaux que l'on s'autorise et, d'autre part, de l'impossible maintien de l'aveugle dans un tel plan. On réservera ce type d'étude pour des traitements très efficaces, des maladies sérieuses et rares, des problèmes éthiques importants ou des critères de décision objectifs et simples.

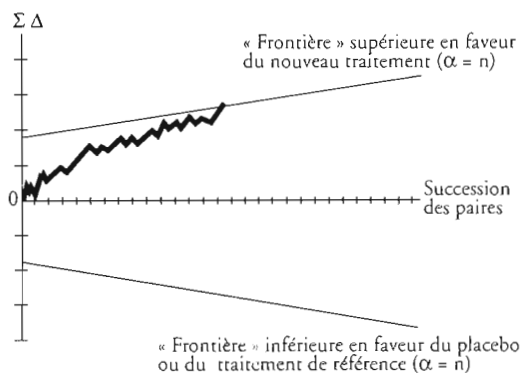


Figure 6

Graphique ou « chemin » résultant d'une analyse séquentielle

Témoins historiques

Bien que très controversés, ils s'avèrent parfois indispensables. L'utilisation d'un témoin historique consiste à comparer les sujets d'une étude à des sujets répondant à des critères similaires mais ne faisant pas partie de l'étude en cours et n'ayant pas reçu le traitement. Ils remplacent le témoin dans les études où il ne serait pas possible ou éthique d'en désigner un (absence de traitement de référence, maladies graves ou traitements urgents). L'appariement entre sujet de l'étude et témoin historique est rétrospectif. Le recrutement des témoins historiques doit se faire à partir d'une base de données très complète et documentée afin d'utiliser autant de facteurs que possible. Les avantages sont logistiques, financiers et surtout éthiques. Les inconvénients sont nombreux. Le recrutement, même très rigoureux, n'évite jamais les différences entre sujets et patients. La documentation historique est souvent limitée et parfois de fiabilité réduite. Le monitoring entre les deux groupes est toujours différent. Enfin,

l'évolution des pratiques et des connaissances au cours de la période séparant les deux groupes est difficile à évaluer.

Études de marketing

Elles sont dissociées des essais thérapeutiques et se déroulent par définition après la mise sur le marché du produit. Elles visent à mieux connaître la perception du prescripteur et des utilisateurs pour augmenter les ventes. Il ne s'agit pas de recherche clinique et elles doivent être dissociées d'une phase IV, ce qui n'enlève pas leur intérêt.

Études concentration-réponse (ou dose-effet)

Elles cherchent à établir une relation de proportionnalité entre l'efficacité et la dose. Cette relation peut être linéaire, exponentielle ou correspondre à un effet seuil qui détermine l'efficacité ou la toxicité (encadré 9). Ces études sont essentielles pour déterminer la posologie et la dose limite ; elles correspondent, en principe, à une phase I s'il s'agit d'identifier la dose toxique ou à une phase II pour préciser les posologies. On peut utiliser une dose fixe pour tous les patients et comparer la concentration plasmatique au résultat thérapeutique. On peut aussi utiliser des doses croissantes jusqu'à l'obtention d'une concentration plasmatique donnée et mesurer la réponse clinique à ce stade pour la comparer à la dose administrée.

Études d'équivalence

Elles consistent à démontrer l'équivalence entre deux traitements. L'hypothèse nulle est la non-équivalence (ou inégalité). La différence observée doit être extérieure à l'intervalle de confiance. L'hypothèse alternative est l'équivalence. La différence appartient à l'intervalle de confiance. On utilise deux tests bilatéraux pour évaluer respectivement une différence supérieure ou inférieure à l'intervalle.

Ce type d'études est controversé. Son intérêt est admis si la différence entre les deux traitements est importante pour au moins un critère pertinent (efficacité, coût, tolérance, acceptabilité). L'aveugle n'est pas toujours nécessaire dans la mesure où il favorise la conclusion d'équivalence. De même, toute approximation méthodologique ou tout biais induit une uniformisation des résultats qui conforte la conclusion d'équivalence. Il en découle la nécessité d'une grande rigueur méthodologique.

Encadré 9
Évaluation de la dose utile

MÉTHODE	PROCÉDURE
Relation dose/effet	On procède par administration d'une même dose à tous les sujets d'un même groupe et par doses croissantes aux différents groupes. Les moyennes observées dans chaque groupe sont comparées entre elles.
Doses croissantes	On administre des doses croissantes par paliers successifs chez un même sujet : <ul style="list-style-type: none"> ■ le titrage forcé utilise des paliers progressifs, mais comporte un risque d'effets résiduels ; ■ le titrage non forcé répond à des règles de changement de doses déterminées au préalable et variables selon le type de produit.
Doses ajustées	Les doses sont administrées en fonction de critères particuliers (concentration sanguine, taille, poids, surface corporelle, critères biologiques ou cliniques).

MÉTA-ANALYSE

La méta-analyse est une analyse rétrospective d'études antérieures publiées sur un même sujet et qui permet d'en tirer des conclusions pertinentes. On peut faire appel à elle pour documenter un événement (efficacité d'un traitement, fréquence et gravité d'un événement indésirable) afin d'en obtenir plus de précision, en vue soit de préparer une étude plus fine, soit de constituer le dossier d'enregistrement d'un médicament (pour une nouvelle indication ou présentation).

Elle présente l'avantage d'être rapide et peu coûteuse. Comme l'analyse multicentrique dont elle se distingue nettement par ailleurs, ne serait-ce que par sa simplicité, elle possède une grande puissance et une bonne précision, sous réserve que l'événement soit important et qu'il soit largement et correctement étudié.

En revanche, la méta-analyse comporte de sérieuses contraintes qui, pour l'instant, limitent son emploi en Afrique.

Le principal obstacle est la nécessité d'une recherche bibliographique exhaustive. Les études menées en Afrique sont rarement publiées et, lorsqu'elles le sont, il s'agit le plus souvent de revues, comptes rendus de séminaires, mémoires ou de rapports à faible diffusion, mal ou non indexés par les principales banques de données et difficiles à trouver *in extenso*. Il peut parfois être nécessaire d'avoir recours aux données individuelles brutes, non publiées, mais détenues par les investigateurs ou les promoteurs d'études antérieures. Par ailleurs, les résultats ne sont pas traités équitablement : trop fréquemment, les résultats négatifs ne sont pas publiés, ce qui retire une grande part d'objectivité à la méta-analyse. Plus grave est la rareté des études menées en Afrique, surtout celles dont la méthodologie est suffisamment rigoureuse pour qu'elles soient exploitées dans ce type d'étude. Enfin, il faut également rappeler que l'Afrique est vaste et qu'elle est très hétérogène à plus d'un titre (climatique, ethnique, socioéconomique, épidémiologique) ; toute généralisation revêt donc un danger certain.

Lorsque l'on veut effectuer une méta-analyse, il est indispensable de suivre une méthodologie parfaitement rigoureuse pour ne pas influencer la décision finale, ni aggraver d'éventuelles erreurs déjà présentes dans les études exploitées.

Avant de commencer, les objectifs de la méta-analyse doivent être clairement et totalement exposés. Un protocole sera rédigé en deux parties.

■ La première partie décrit la méthode expérimentale – c'est-à-dire l'essai clinique lui-même – qui, idéalement, devrait être conduite pour parvenir aux résultats recherchés. Seront précisés les différentes hypothèses, notamment l'hypothèse nulle, les techniques statistiques (risques d'erreurs, effectifs, intervalles de confiance), les critères et procédures d'inclusion des sujets, l'identification des biais et facteurs de confusion, les définitions des variables observées, les critères de jugement, l'analyse d'homogénéité des études entre elles, les plans d'analyse et les tests de comparaison pertinents.

■ La seconde partie détaille les différentes étapes de la méta-analyse, depuis la recherche bibliographique, étape essentielle, jusqu'à la conclusion, dont les critères seront soigneusement détaillés. Il est recommandé de faire vérifier l'adéquation de chaque étude avec le plan expérimental proposé par un investigateur différent de celui qui effectue l'analyse. En outre, une critique scrupuleuse de chaque étude permettra d'en envisager les insuffisances au cours de l'exploitation finale.

La conclusion sera particulièrement prudente, mettant l'accent sur les lacunes et failles de ce type d'analyse ainsi que sur les éventuelles hypothèses laissées sans réponse.

L'essai clinique est un cas particulier des études cliniques et fait partie de l'épidémiologie expérimentale. Il s'intègre dans le développement du médicament qui s'étend des études expérimentales – chimiques *in vitro* et pharmacologiques chez l'animal – jusqu'à la distribution du médicament dans la communauté en incluant la pharmacovigilance. Ainsi, l'essai clinique se présente comme une période de transition expérimentale entre l'étude chez l'animal d'un médicament et son utilisation chez l'homme avec la sécurité voulue. Le type d'essai et le protocole seront déterminés par les objectifs et les conditions de réalisation – faisabilité et acceptabilité – de l'expérimentation (fig. 7). L'essai clinique cherche à valider définitivement une molécule avant qu'elle ne devienne un médicament. À ce titre, il doit successivement démontrer son innocuité, mesurer son efficacité et évaluer sa tolérance.

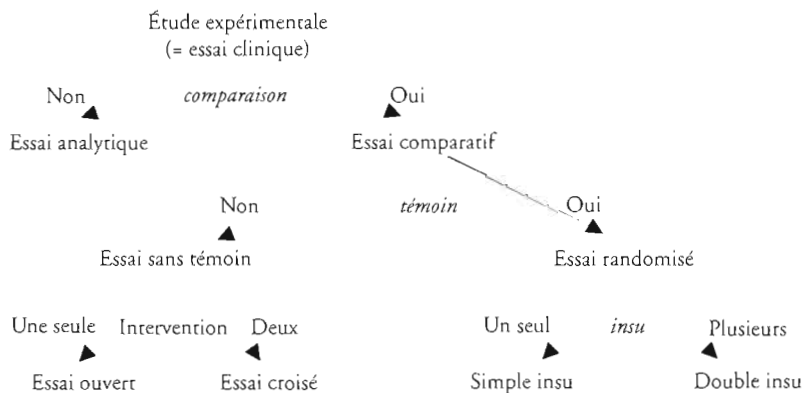


Figure 7
Algorithme de choix d'un plan expérimental

Les procédures se doivent d'être rigoureuses pour aboutir à des conclusions fiables, progressives pour limiter les risques, et entreprises par un personnel qualifié, compétent et responsable.



Éthique

Fondements biologiques et culturels de l'éthique

L'éthique est un ensemble de paradigmes permettant de mettre en conformité un comportement avec une morale. Parce que l'humanité s'est construite contre la nature, la culture, fondement de la civilisation, nous oppose à l'animalité. Le postulat de départ est qu'aucune société ne peut survivre sans un code qui précise les relations entre ses membres et qui dicte leur conduite face aux adversités de la vie quotidienne. Le développement de la société entraîne une complexité progressive de ce code.

Le comportement des animaux est inné et déterminé par le code génétique. Il assure la protection de l'espèce au travers de celle de l'individu. Tant qu'il est strictement biologique, il exclut le choix raisonné, même si l'expérience peut conduire les animaux supérieurs à moduler leurs réactions dans certaines situations particulières. Ainsi chez l'animal, l'acte est aléatoire ou conditionné par certains stimuli. Les exemples de comportements sociaux abondent dans plusieurs groupes zoologiques, des insectes aux primates ; ils montrent des organisations collectives complexes, toutes vouées à la communauté et non à l'individu.

Encadré 10 Manifestations biologiques de l'éthique (RUSE, 1993)	
Altruisme biologique	Acte exposant l'individu pour protéger sa descendance, directe ou non. Cela conduit à la protection de l'espèce, parfois au détriment de l'individu. Il s'agit d'un phénomène biologique très répandu dans de nombreuses espèces animales considérées comme « sociales », notamment chez les insectes.
Sélection de parentèle de Hamilton	Visé à une amélioration des caractères génétiques en favorisant la reproduction d'individus distincts plutôt que la leur propre. Cela induit l'idée de coopération.

L'altruisme biologique n'est pas un sacrifice résultant d'une conviction ou d'une déduction logique, ni même d'un conditionnement psychosociologique. L'altruisme

biologique comme la sélection de parentèle d'Hamilton répondent à des pulsions, non à un raisonnement (encadré 10). Chez l'homme, de tels comportements correspondent à des stratégies réflexes dont le résultat peut être modifié par un choix intermédiaire (RUSE, 1993), même lorsque le nombre d'options qui s'offrent est limité. Le caractère systématique et prévisible du comportement animal le sépare nettement de la diversité des attitudes que l'homme manifeste dans chacune des circonstances qu'il rencontre (CELA-CONDÉ, 1997). L'animal n'a pas d'éthique : il n'est pas immoral, il est amoral.

Il faut néanmoins se garder de réfuter l'origine biologique de l'éthique parce qu'elle constitue une pièce incontournable du débat sur l'universalisme de l'éthique.

L'homme a su développer une approche originale, voire contradictoire, en introduisant le raisonnement, ce qui n'exclut ni la contribution d'un « reliquat » de code biologique, ni la part de l'apprentissage social. Entre l'inné et l'acquis, dont les proportions relatives restent controversées, il y a place pour l'apprentissage et le raisonnement.

La dissociation entre l'interprétation ou la compréhension et la décision correspond à des sièges anatomiques distincts, comme l'a parfaitement montré l'étude de cas pathologiques par DAMASIO (1993). La base anatomique du comportement n'est pas la preuve de l'universalité de l'éthique, ni de son besoin et encore moins de son contenu. Il n'en est pas de l'éthique comme du goût, de l'odorat ou de la vision, même si, au-delà de leurs substrats anatomique, chimique et électrique, ils sont fortement dépendants de la culture et de l'expérience.

Il est vraisemblable que l'origine génétique du comportement est partagée par tous les humains en l'état actuel de l'espèce. En revanche, l'apprentissage et les expériences collectives ou individuelles sont très différents selon les civilisations et façonnent des morales originales.

Des codes comportementaux existent dans toutes les sociétés humaines. Tacites et véhiculés par la tradition orale au départ, ils sont traduits et illustrés par des contes ou proverbes, à la fois explicatifs et normatifs, puis ils sont formalisés par des textes religieux ou philosophiques, enfin par des actes législatifs et réglementaires. Leur énoncé par écrit ne révèle en rien un niveau de développement. Ce dernier se manifesterait davantage par l'adhésion de la communauté aux règles elles-mêmes et, à plus forte raison, par sa capacité à les faire respecter.

Alors que le conte est une explication du monde, comme pour le domestiquer, sa structuration suggère qu'il est aussi la traduction d'une éthique dont il constitue une

ébauche de formalisation. Il en est de même, selon GIBBARD (1993), pour le jeu. Leur objet premier est une réponse aux peurs à l'égard du milieu et de la précarité de l'existence : c'est une tentative d'appropriation de l'univers perçu. Leur corpus est lié à l'histoire et à l'expérience collective de la communauté. C'est le niveau méta-éthique (RUSE, 1993).

Par la suite, la formalisation de ces codes, oraux ou écrits, s'apparente à un « contrat social ». Très vite, ils sont exprimés en fonction d'intérêts plus ou moins conscients et acceptés par l'ensemble des membres de la société ou seulement par ceux qui détiennent le pouvoir. On peut espérer, toutefois, que l'aspect consensuel domine et que les avantages de chacun sont, autant que faire se peut, préservés. En revanche, les textes législatifs ou réglementaires n'ont plus rien d'explicatif : ils ne sont que normatifs, ce qui ne va pas sans une certaine réduction de leur sens. L'éthique normative distingue la déontologie et l'éthique, ou morale sociale. La première définit le code corporatiste qui intéresse l'acte contractuel ou professionnel effectué par les membres du groupe qui en sont chargés. La seconde renvoie aux relations quotidiennes et concerne l'ensemble de la communauté. L'éthique normative est traditionnellement soumise à une autorité incontestable qui s'exerce au sein d'une société dont les contours sont définis et acceptés par ses membres. Elle est, par définition, illégitime dans toute autre société.

L'éthique est donc un code adapté aux contextes particuliers et évolutifs d'une société, construit à partir de sa vision du monde, de ses angoisses naturelles et de son histoire. On aurait tort de penser que l'accord reflète exclusivement les positions du groupe dominant : il est nécessairement le résultat d'un consensus entre tous les corps sociaux et témoigne de la recherche d'une difficile équité. L'absence de document écrit n'implique pas l'absence d'éthique. Il existe, dans les sociétés communautaristes, une tradition orale qui remplace le code écrit des sociétés industrialisées. Ce dernier ne traduit d'ailleurs pas le développement d'une société mais renvoie aux contraintes qu'elle rencontre lors de sa transformation d'une structure collectiviste, où le devoir domine et où le pouvoir est concentré, à une structure individualiste, où le droit prévaut et où le pouvoir est partagé, voire démocratique. Dans cette dernière, les objectifs personnels sont privilégiés, ce qui implique une hétérogénéité de jugement et se traduit par le concept de « tolérance ». En revanche, les sociétés traditionnelles hiérarchisées favorisent les buts partagés et le raisonnement social apparaît plus homogène (TURIEL, 1993).

Il n'y a pas d'échelle de valeurs entre les éthiques. À l'évidence, aucune éthique n'est idéale ; son amélioration est constante et répond aux épreuves du quotidien, moins pour un aboutissement illusoire que pour rassurer à la fois la personne et la communauté dont elle dépend. Toutefois, il ne peut y avoir d'éthique supérieure à celle qui est adaptée au contexte ayant conduit à sa création et qui est acceptée par ceux qui l'ont construite.

Élaboration de l'éthique occidentale

L'art de soigner est probablement inhérent à l'homme, peut-être même à l'animal si l'on en croit certaines études éthologiques récentes sur les primates évolués (encadré 11). La période et les circonstances de l'homínisation sont mal connues. Elle a vraisemblablement été déterminante dans l'acquisition d'une éthique et on peut considérer qu'elle est commune à toutes les sociétés humaines.

Encadré 11

La pharmacopée des animaux

(HUFFMAN, 1995 ; WHITEN et BOESCH, 2001)

Les études éthologiques modernes montrent que les animaux consomment des plantes pour se protéger ou se soigner. Il est désormais admis que le choix est, sinon raisonné, du moins sélectif et qu'il ne doit rien au hasard.

Les travaux menés notamment chez les chimpanzés confirment la capacité d'identification de l'espèce végétale par les individus adultes, puis les modalités particulières de consommation, variables selon les plantes mais reproduites systématiquement pour chacune d'entre elles. L'analyse pharmacologique de la partie absorbée révèle presque toujours une action médicinale spécifique. Il a été établi récemment que cette connaissance est enseignée aux jeunes par les femelles.

Dans l'Antiquité, l'éthique médicale est davantage une déontologie de la pratique thérapeutique qu'une éthique de la recherche. Avec l'écriture apparaissent les premiers traités de médecine. La médecine babylonienne est pragmatique et n'établit aucune correspondance entre des observations anatomiques ou physiologiques et le traitement. Les Chinois et les Égyptiens, indépendamment, ont introduit une physiologie, ce qui suppose au minimum une observation et peut-être une certaine forme d'expérimentation qui autorise une théorisation. Dans notre civilisation, la morale a longtemps interdit l'expérimentation humaine, notamment la dissection du corps humain, ce qui a retardé le développement de nos connaissances médicales et thérapeutiques (encadré 12).

Encadré 12

Dissection, vivisection et expérimentation humaine

Hippocrate exclut les causes surnaturelles et rationalise l'étiologie et l'évolution des maladies. Pour lui, le raisonnement doit se défier des sens, donc de l'observation immédiate, même si elle constitue la base du raisonnement : la démarche est empirique mais se garde des impulsions trompeuses. Cette « expérimentation empirique » est rétrospective et non prospective (BERNARD, 1865).

À la fin du Moyen Âge apparaissent la dissection des cadavres et la vivisection des condamnés qui se développeront après la Renaissance. Elles ouvrent la voie à des applications médicales et thérapeutiques.

Bernard, en 1865, justifie l'expérimentation humaine dans un but thérapeutique et la réprouve en l'absence de bénéfice direct, sauf chez le condamné à mort. Pasteur rejoint cette opinion, tout en étant plus permissif. Nicolle introduit la notion de consentement, c'est-à-dire le concept d'autonomie du sujet, notamment à propos du témoin qui ne retire aucun bénéfice direct de l'expérimentation. Ce dernier joue, toutefois, un rôle essentiel au plan méthodologique puisqu'il confirme et valide la démonstration.

Si le débat à propos de l'autonomie remonte à la fin du XIX^e siècle, la notion et la forme du consentement se forgent à partir de 1900 et se précisent après la Seconde Guerre mondiale.

Le développement de l'éthique normative actuelle est le produit de l'idéologie et de la culture occidentales depuis l'Antiquité.

Sans détailler l'évolution des paradigmes moraux, dont l'importance pour la compréhension de ce qu'est devenue l'éthique moderne est évidente, il faut en rappeler les grandes lignes et, notamment, l'apport de la religion chrétienne. Les morales pré-chrétiennes sont hétéronomiques, c'est-à-dire qu'elles situent l'homme dans un environnement naturel et social qui fonde ses devoirs et, dans une moindre mesure, ses droits. La religion chrétienne élargit à l'extrême le concept judaïque de l'homme fabriqué à l'image de Dieu et institue « l'amour du prochain ». L'unité de l'humanité et l'égalité des hommes y sont conçues comme une fin et non comme un postulat et moins encore comme une réalité. L'esprit missionnaire et, plus tard, la colonisation tirent de cela l'une de leurs principales justifications. L'un et l'autre ont en commun d'apporter à celui qui n'en bénéficie pas encore les bienfaits d'une civilisation considérée explicitement comme supérieure. La contribution des pères de l'Église, qui ont établi le péché originel et placé l'homme naïf en coupable jusqu'à la Rédemption par

la grâce divine, n'est sans doute pas à négliger. Parallèlement apparaît le paradigme de la « personne ». Saint Augustin découvre le soi et la responsabilité individuelle. Thomas d'Aquin, près d'un millénaire plus tard, reconnaît le libre arbitre, même si fondamentalement la référence à Dieu subsiste. La Renaissance découvre l'Univers et l'Infini, obligeant l'homme à se situer dans un nouvel environnement et à se forger de nouveaux repères. La morale chrétienne demeure hétéronomique, l'homme ne devant sa position qu'à Dieu.

Le XVIII^e siècle et les découvertes scientifiques éclairent l'éthique sous un nouvel angle : l'ordre de la Nature prouve que le Bien est lui aussi naturel et que l'éthique y puise sa source. Cette vision optimiste, voire angélique, subsiste dans certaines théories relativistes défendant *a priori* la supériorité des cultures locales, non perverties par l'idéologie occidentale et l'économie moderne.

Le passage à l'autonomie est franchi avec Kant, pour qui la dignité de la personne se déduit de la motivation et de l'universalité de l'acte. Dans *Fondement de la métaphysique des mœurs* (1785), il fait valoir que seule la motivation, et non les conséquences, permet de juger la moralité d'un acte. La motivation elle-même est dictée par le devoir qui se fonde sur un principe général, juste par essence. Pour Kant, l'acte est soumis à des contraintes circonstancielles indépendantes de la volonté et des moyens mis en œuvre pour sa réalisation, ce qui en modifie le résultat. L'éthique doit considérer la motivation de l'action et non ses effets : « Agis pout que le principe de ton action puisse être élevé en règle universelle ». Cette règle inconditionnelle est appelée l'impératif catégorique. Kant considère que l'on doit traiter autrui « en toute circonstance comme une fin et jamais seulement comme un moyen », ce qui fonde le consentement exigé aujourd'hui lors de tout essai clinique. Une telle éthique porte en elle-même la justification de son universalité : la personne est digne et libre partout et toujours...

Ce fondement philosophique de l'éthique moderne a connu d'importants amendements... Rousseau érend cette thèse aux rapports sociaux et développe la responsabilité réciproque du citoyen et de l'État. Hegel réfute l'apport du contrat social et élargit la thèse kantienne du principe catégorique. Avec lui, il apparaît que les éléments extérieurs, plus ou moins contrôlables, interviennent sur la raison pour restreindre liberté, autonomie et jugement. L'éthique s'élabore à partir d'un développement naturel au sein de la famille qui devient la nouvelle échelle sociale et la référence moderne.

La théorie darwinienne de l'évolution renforce l'hypothèse d'une éthique purement naturelle qui se serait construite à la faveur de l'évolution, impliquant qu'elle est consacrée à l'épanouissement de l'homme. Kierkegaard, créateur de l'existentialisme, s'oppose à la thèse platonicienne selon laquelle le Bien est le même pour tous. Dans son *Journal*, il considère que l'homme trouve un sens à sa vie au travers de sa propre expérience. L'existentialisme développe le concept de liberté de choix, principe fondamental de l'humanité et justification de l'engagement. De façon claire, la responsabilité de l'acte revient à son auteur. Indépendamment des thèses extravagantes, parfois contestables comme le nihilisme de Nietzsche ou l'anarchisme de Kropotkine, que cela a engendrées, l'évolutionnisme en anthropologie a bien établi la valeur relative des concepts du bien et du mal ou du vrai et du faux dans différentes sociétés, ce qui est à l'origine du relativisme éthique.

Le comportementisme s'est forgé contre la psychologie de l'instinct et a fondé son système sur l'acquis, allant jusqu'à nier la part du génome. Il ne s'intéresse qu'aux entités mesurables, probablement par scientisme excessif, et veut faire accéder la psychologie au rang de science. Le retour de la psychologie organique et son développement sur des bases scientifiques ont été retardés par le comportementisme, mais, en revanche, ce dernier a permis de nuancer la part de l'organique dans la psychologie.

« L'existence précède l'essence », écrit Sartre, ce qui condamne inéluctablement l'homme à choisir. L'éthique, en tant que démarche civique, sort du cercle confiné des philosophes pour intéresser l'ensemble de la société.

C'est sur ce terreau que l'éthique médicale se développe depuis deux décennies.

La nécessité d'en définir les règles est apparue récemment, probablement accentuée par l'irruption de plus en plus rapide des découvertes scientifiques. En effet, les découvertes de l'après-guerre bouleversent le quotidien, plus que ne l'ont sans doute fait celles de la Renaissance, du XVIII^e siècle ou le darwinisme : contraception, insémination artificielle, transplantation d'organes, génie génétique, procréation médicalement assistée, etc.

L'éthique moderne se fonde autant sur des scandales historiques (encadrés 2 et 6 p. 34 et p. 51-52-53) que sur le développement formidable de la biologie moderne, peut-être aussi parce que celui-ci peut mener à des affaires (thalidomide ou clonage) qui engendrent l'indignation. Le danger est bien de voir l'affectif et l'émotionnel prendre la place du rationnel.

Le nazisme a fait découvrir l'horreur de l'exploitation de l'homme sous couvert de pseudo-science. Selon PARIENTE-BUTTERLIN (2000), on ne peut considérer que les

nazis étaient dans un contexte expérimental, puisque leur projet scientifique n'était pas pertinent et que l'objectif n'en était pas le traitement des patients ou même l'amélioration du traitement en général. Pour autant, l'exploitation *a posteriori* des travaux effectués dans les camps de concentration demeure, au moins dans l'esprit de quelques-uns, à l'ordre du jour. Vingt ans après la fin de la guerre, certaines équipes fondaient encore leurs recherches sur les résultats obtenus par les nazis (encadré 6, p. 51-52-53). L'argument selon lequel une expérimentation non éthique ne saurait avoir de validité scientifique, pour généreux qu'il soit, est incantatoire. Il est donc indispensable de disqualifier au préalable toute expérimentation qui ne serait pas éthique sans se préoccuper de son éventuel intérêt scientifique, ce qui n'empêche pas de tenter d'en interdire toute valorisation ultérieure si, malgré toutes les précautions, elle devait avoir lieu.

Le code de Nuremberg (1947) a été la réplique à l'infamie nazie, raison pour laquelle il a donné la priorité au consentement volontaire (annexe 2). Le fait que l'apogée de l'existentialisme se situe dans cette période d'après-guerre n'est probablement pas étranger à l'importance donnée au libre arbitre.

L'affaire emblématique de Tuskegee (encadré 6, p. 51-52-53) a sans doute fortement inspiré la révision de la déclaration d'Helsinki (1975), dont la priorité est le respect du sujet d'expérience. Elle affiche clairement la nécessité de protéger le droit de quiconque à échapper au risque de recherches non bienfaisantes. Il y a d'ailleurs une contradiction avec l'esprit du code de Nuremberg. La déclaration d'Helsinki confère une légitimité à l'expérimentation si le rapport risque/bénéfice est favorable au sujet (encadré 13 ; annexe 2). L'accord de ce dernier devient alors contingent. Il est intéressant de noter que ce principe légitime la revendication à participer aux recherches pour en bénéficier plus rapidement (ESER, 1998 ; MARINER, 1993). Historiquement, le concept d'indépendance protégeait le droit des sujets à éviter le risque entraîné par les recherches. C'est le cas des femmes, théoriquement exclues en raison d'un éventuel danger pour le fœtus en cas de grossesse pendant l'expérimentation. Par extension, les homosexuels demandent aujourd'hui à participer en priorité aux essais de traitement contre le sida à cause de leur plus grand risque d'infection par le VIH. Il ne s'agit plus pour eux de profiter d'une protection contre le risque d'un essai thérapeutique mais de bénéficier en premier des avantages potentiels d'un nouveau traitement, sans même avoir de certitude quant à sa supériorité. Ces textes ont également conduit à énoncer des recommandations à l'intention des communautés marginales, des populations « vulnérables » et des pays en développement, étendant le souci de protection individuelle à la protection de la communauté.

Encadré 13

Lecture critique de la déclaration d'Helsinki (2000)

Art. 5	Les intérêts de la société ne doivent pas prévaloir sur ceux de la personne. Cette vision individualiste néglige certains aspects de la santé publique (principe appliqué au VIH, dont le dépistage est volontaire, mais pas au SRAS, pour lequel il a été imposé dans certains aéroports lors de l'hiver 2003) ainsi que certains concepts communautaristes (très présents en Afrique bien qu'en voie de réduction avec l'urbanisation, la mondialisation et la perte des repères culturels traditionnels).
Art. 8 (nouveau)	Introduction de la notion de vulnérabilité économique, notamment dans les pays en développement.
Art. 11	Impose la connaissance préalable du sujet et une expérimentation animale appropriée, ce qui constitue une contrainte parfois difficilement réalisable en Afrique ; il pose, de plus, le problème de l'éthique et des règles de l'expérimentation animale.
Art. 15	Qualification du personnel (encore difficile à réaliser en Afrique).
Art. 16 (nouveau)	Les volontaires sains ne sont plus exclus (utilisation pour les phases autres que la phase I où ils sont rémunérés, ce qui est un autre concept).
Art. 19	Applicabilité des résultats de la recherche conduite sur les populations où la recherche est effectuée.
Art. 22 (nouveau)	Mise en garde contre les conflits d'intérêts (encadré 23, p. 131).
Art. 27	Publication des résultats, y compris les négatifs.
Art. 28 (nouvelle formulation)	Une étude doit être justifiée par un intérêt diagnostique, thérapeutique ou préventif ; il y a d'ailleurs une divergence entre les versions anglaise (= <i>method</i>) et française (= traitement), ce qui risque d'empêcher les études étiologiques ou comportementales.

Encadré 13 (suite)
Lecture critique de la déclaration d'Helsinki (2000)

Art. 29
(nouveau et
controversé)

Comparaison avec le meilleur traitement, ce qui n'empêche pas l'utilisation d'un placebo mais en limite l'usage ; la controverse concerne essentiellement la validité de la comparaison qui est fonction de la valeur du témoin (LEWIS *et al.*, 2002) ; outre les considérations méthodologiques, il n'est pas sûr que l'éthique tire bénéfice d'une telle recommandation en raison de l'augmentation des effectifs et de l'allongement des essais cliniques que cela entraîne. Un autre point doit être soulevé, c'est l'obligation d'utiliser la meilleure méthode dont le coût peut être prohibitif et l'applicabilité impossible, ce qui en disqualifie l'usage dans les pays en développement. Il était initialement proposé de spécifier le meilleur traitement « disponible » et non « en usage » (LURIE et WOLFE, 1999 ; FOËX, 1999).

La controverse porte sur la distinction entre recherche thérapeutique et expérimentation, d'une part, et le refus d'un double standard (dont un serait applicable aux pays en développement) pour éviter une exploitation des populations du Sud (qui ne bénéficient pas des mêmes protections que les patients du Nord), d'autre part. Il y a donc trois niveaux à ce débat : scientifique (intérêt du placebo pour démontrer l'efficacité), économique (coût de la recherche et risque d'empêcher des initiatives utiles) et éthique (dilemme entre « bénéfice » du patient et ne pas lui nuire).

L'éthique est alors rattrapée par le politique. L'urgence du problème incite à légiférer dans la hâte pour tenir compte de l'actualité. Elle entraîne fatalement une erreur, non seulement en raison des développements scientifiques qui rendent la loi obsolète avant son application, mais aussi parce que celle-ci est fondée sur un concept restrictif de l'éthique et une réflexion trop circonstancielle et trop dépendante d'un modèle limité.

Principes fondamentaux des règles éthiques occidentales

L'éthique occidentale fait implicitement référence à Kant, pour qui les principes fondamentaux correspondent à une exigence indépendante de tout contexte ou situation. L'homme est au centre d'une éthique universelle dont la garantie est apportée par une législation internationale, justifiant même le droit d'ingérence.

En se plaçant dans la perspective particulière de l'essai clinique, il faut avoir conscience de ne considérer qu'un cas particulier de l'expérimentation humaine, avec ses objectifs propres et sa spécificité méthodologique. Dans ce cadre, l'éthique occidentale pose ses principes à deux niveaux, le premier d'ordre social et le second d'ordre individuel : d'une part, la justification rationnelle de l'essai clinique qui conduit à son autorisation sous conditions, et, d'autre part, la protection du sujet sur lequel s'exerce l'expérimentation.

Le Congrès des États-Unis d'Amérique avait demandé en 1974 à une commission de définir les principes éthiques inspirant les recherches sur les personnes humaines (LEVINE, 1991). On peut voir dans l'universalisation de l'éthique américaine aussi bien un impérialisme intellectuel qu'une incapacité – ou une paresse – des gouvernements des autres pays, européens notamment, à légiférer. Il est désormais établi que ces principes, au nombre de trois – élargis à quatre pour certains auteurs –, sont hiérarchisés et doivent s'adapter au contexte : autonomie, bienfaisance et justice. Pour autant, leurs modalités d'application sont laissées à l'appréciation de chacun, ce qui alimente bien des controverses.

RESPECT DE L'AUTONOMIE

Ce premier principe laisse au sujet son libre arbitre face à la décision de participer ou non à l'essai clinique, avec deux conséquences : le consentement individuel pour les sujets disposant de la capacité de le donner et la protection pour les autres. La capacité du sujet est soumise à sa compétence légale, à une information suffisante et à sa

totale indépendance, notamment par rapport aux investigateurs et à l'étude elle-même. Ce choix suppose que l'information préalablement fournie au sujet est sincère, objective, accessible et complète. Cela suggère également le respect de la confidentialité des informations et de l'intimité du sujet. Ce principe implique un protocole de qualité et des procédures strictes pour offrir les garanties techniques de réalisation de l'étude. Toujours dans la perspective de protéger le sujet, la compétence légale et scientifique des investigateurs confère à l'essai clinique une rigueur méthodologique et une validité scientifique rassurantes.

Encadré 14
Validité des recommandations et déclarations
(FAGOT-LARGEAULT, 2000)

Il s'agit de recueils de textes normatifs. La dénomination ne doit pas faire illusion : ils n'ont pas force de loi et ne présentent aucune légitimité démocratique. Ces textes peuvent être interprétés et aucune sanction n'est encourue, en dehors d'une perte de reconnaissance de résultats (refus de publication) en cas de non-respect des recommandations. Toutefois, fondés sur une réaction à un problème et consensuels (surtout en fonction de la notoriété des rédacteurs), ils anticipent et préparent les textes de lois.

La notion de « colloque singulier », également nommée « rencontre singulière », que le médecin entretient avec son patient, héritage de la médecine hippocratique, est progressivement remplacée par un contrat de nature juridique qui, dans le droit anglo-saxon, garantit davantage l'autonomie et la responsabilité du sujet. Il peut, en effet, être reproché à la relation ambiguë qui s'instaure entre le médecin et son patient de favoriser le paternalisme, étranger à la rigueur et à l'objectivité scientifique. Il est vrai que l'art médical était naguère un savoir-faire ou une intuition qui ne laissaient que peu de place à la rationalité de l'expérimentation. Fondée sur l'expérience, voire sur l'empirisme, la médecine accepte difficilement le consensus issu du partage de l'expérimentation.

Pour certains, le principe d'autonomie est considéré comme prioritaire, alors que d'autres tendent à le subordonner au principe de bienfaisance. Cette dualité est issue de la contradiction entre le code de Nuremberg, rédigé par des juristes, et la déclaration d'Helsinki, écrite par des médecins (encadré 13 ; annexe 2).

PRINCIPE DE BIENFAISANCE : INTÉRÊT ET BÉNÉFICE DE LA RECHERCHE

Héritage de l'art de soigner, le principe de bienfaisance vise à améliorer l'état du patient et à répondre sans condition à sa demande. Ce concept a été étendu à la communauté, et l'on distingue aujourd'hui le bénéfice direct individuel et celui de la société, voire de la science, avec ou sans bénéfice pour le sujet. Cette distinction est importante dans le cas des essais cliniques, car un bienfait pour la communauté peut être inacceptable au niveau individuel et, malheureusement, inversement.

Le principe de bienfaisance revêt une difficulté particulière dans le cas d'un essai clinique car, s'il impose d'agir dans l'intérêt du sujet, il est porteur de contradictions : dans le cas d'une phase I (vérification de l'innocuité), il semble difficile de donner un produit potentiellement toxique à un sujet en parfaite santé, et dans toutes les autres phases (essai de traitement sur un malade) utilisant un placebo ou un traitement de référence dont on veut prouver qu'il est inférieur, on refuse au patient, qui en a besoin et qui le sollicite, le traitement considéré comme le meilleur... Il faut donc s'accommoder d'une interprétation assez large de ce principe, ce qui en restreint l'application.

Certains distinguent le principe de non-malfaisance (*primum non nocere*), qui est tout aussi difficile à interpréter ou à appliquer que son corollaire, le principe de bienfaisance. L'équilibre bienfaisance/non-malfaisance renvoie à l'évaluation du rapport risque/bénéfice (efficacité/effets indésirables). On a voulu y voir, entre l'engagement actif (bienfaisance) et le revers passif (non-malfaisance), non une complémentarité mais une dérobade (ANDORNO, 1997).

PRINCIPE DE JUSTICE

Le principe de justice requiert une répartition égale des ressources et des charges et ne répond à aucune définition commune, ni même consensuelle. Il fonde la sélection des sujets sur une égale répartition des contraintes et des bénéfices. Il implique donc de conduire les recherches sur des personnes concernées par celles-ci ou, au moins, sur des sujets représentatifs de ces personnes et qui pourront en tirer un avantage. La règle de non-exploitation (cf. encadré 15) en découle.

Encadré 15
Personnes susceptibles

Groupe à risque	Personnes dont la susceptibilité face à un risque morbide (contamination, complication ou effets indésirables) est plus grande ; ce concept renvoie à une sensibilité ou une exposition particulières (femmes enceintes, donc par extension toutes les femmes en âge de procréer que l'on peut être amené à placer sous contraception).
Groupe vulnérable	Personnes ne disposant pas de toute leur autonomie, c'est-à-dire n'ayant pas la capacité mentale, physique, ou légale de donner leur consentement. Propriété assez générale qui s'applique à un groupe large ou mal défini (la population des pays en développement est globalement vulnérable, cf. article 8 de la révision 2000 de la convention d'Helsinki) ou à un groupe sur lequel il est facile d'exercer une pression quelle que soit l'étude et indépendamment de son objet (les prisonniers constituent un groupe vulnérable si l'on propose une remise de peine en échange d'une participation à un essai clinique).
Groupe exploitable	Personnes utilisées sans bénéfice direct dans un essai clinique à la place d'une autre population qui en tire un avantage ; il fait référence à l'intérêt et au bénéfice d'une étude précise ou à un mode de recrutement. Il s'applique généralement à une population non vulnérable, disposant de son autonomie, mais dont l'utilisation est inadaptée du fait du promoteur ou de l'investigateur (MARINER, 1993).

Il a été proposé de remplacer ce concept par celui de justice distributive ou d'équité, introduit par la déclaration d'Ixtapa en 1994 qui, d'une part, rend compte de l'inégalité des bénéficiaires et, d'autre part, humanise la justice. L'équité veut que l'on se soucie des modalités de répartition du bénéfice ; elles sont conditionnées par l'urgence et les priorités, ainsi que par la faisabilité et l'acceptabilité des mesures, notions plus qualitatives et pragmatiques que quantitatives et égalitaires (VEATCH, 1997). Cette conception de la justice, ou cette rectification du droit, demeure plus la résultante d'une perception et d'un arrangement que l'expression de règles écrites. L'équitable sélection confirme que les sujets retenus pour l'étude sont nécessaires et appropriés pour obtenir l'information recherchée.

La gratuité de la participation des sujets à une expérimentation fait l'objet d'un consensus minimal qui échappe difficilement à une controverse. Ce double héritage hippocratique (gratuité, ou au moins « juste » rétribution, des soins) et kantien (opposition entre le prix de l'objet et la dignité de la personne) conduit à rejeter la rémunération pour lui substituer l'indemnisation, du moins dans la loi française. La marchandisation du corps humain, sous toute ses formes, est interdite dans certains pays, tolérée dans d'autres et parfois autorisée légalement. Par exemple, la commercialisation d'organes, dont le sang, en vigueur dans de nombreux pays, est interdite en France.

Encadré 16

Exigences universelles des essais cliniques (EMMANUEL *et al.*, 2000)

Valeur (intérêt) sociale.
Validité scientifique.
Équitable sélection des sujets.
Rapport risque/bénéfice favorable.
Revue et contrôle indépendants.
Consentement informé.
Respect des sujets potentiels et inclus.

Pluralité de l'éthique

L'éthique occidentale donne donc la prééminence à la morale kantienne, objectiviste (ou universaliste) et individualiste ; l'individu prime aussi bien sur la nature que sur la collectivité. À cette logique étayée et légitimée par un ensemble considérable de textes religieux, philosophiques et juridiques sur lesquels s'appuie le promoteur de l'essai s'oppose celle des sujets participant à l'essai lorsqu'ils n'adhèrent pas à cette morale et à l'idéologie qui en découle.

Contrairement à la morale occidentale, la morale africaine n'est pas écrite. Elle existe néanmoins et s'exprime dans les contes et les proverbes... En conséquence, est-il légitime de fonder les essais cliniques en Afrique sur une éthique reposant sur l'idéologie judéo-chrétienne et sur l'histoire de quelques pays industrialisés, quand bien même ils détiendraient la plus grande partie des richesses du monde ? La seule justification de cette conduite résiderait dans l'absence de texte à opposer à cette démarche autoritaire.

Encadré 17
Niveaux éthiques (ATLAN, 1997)

Niveau biologique	Il est déterminé par la physiologie : par exemple, le plaisir ou la douleur qui sont liés à la perception et à la sensation. Elle entraîne une réaction et il en reste un souvenir.
Niveau culturel	C'est celui de la transformation des sensations en expérience. Cela correspond à une appropriation cognitive avec une délocalisation dans le temps et l'espace, puis le développement de stratégies pour différer l'acte qui font appel à la mémoire et à l'imagination. La définition et la création de normes propres à la société selon diverses voies (religieuses le plus souvent, puis éventuellement en opposition au sacré).
Universalisation	Il correspond à celui de la comparaison et du jugement des différentes normes morales ; c'est le chemin vers l'universalisme.

INFORMATION DU SUJET ET CONSENTEMENT

En Afrique, le respect de l'autonomie est confronté à trois difficultés majeures : la perception de l'autonomie individuelle, qui s'inscrit dans un contexte culturel complexe et diversifié, la compréhension de l'information fournie par le promoteur et l'investigateur, et la formalisation du recueil du consentement.

Autonomie de la personne dans une société communautariste

En Afrique, l'autonomie se construit sous une forme originale qu'il convient de respecter : le « *Cogito, ergo sum* »¹¹ fait place au « *Sumus, ergo sum* »¹² (CULLINAN, 1997). Chez les Wolof du Sénégal, par exemple, « le *nous* passe avant le *moi* » (SYLLA, 1994 : 170, souligné par l'auteur), ce qui se traduit par un sentiment de « mutilation » lorsque la personne est isolée de son entourage. Selon TEMPELS (1965), l'homme n'est jamais isolé, ni indépendant. Il constitue un chaînon, actif et passif, indissociable de sa lignée ontologique. Le consentement, qui lui est conditionné, se décline dans la perspective de l'homme par rapport à la communauté, parfois de sa place dans l'environnement, mais non dans l'absolu (PARIENTE-BUTTERLIN, 2000). Or, comme le rappelle OSUNTOKUN (1993 a), les règles d'indépendance sont modifiées en Afrique.

Face aux difficultés matérielles et culturelles rencontrées dans les pays en développement pour l'obtention d'un consentement, certains ont proposé de remplacer le consentement individuel par un consentement collectif. Ce dernier est obtenu soit lors d'une audience avec le responsable traditionnel ou social, qui détiendrait le véritable pouvoir (TAYLOR, 1979 ; ANGELL, 1988), soit au cours d'une discussion avec la population ou un groupe focal. La valeur d'un tel consentement n'est pas sans soulever des objections. D'une part, la représentativité du responsable communautaire (IJSSELMUIDEN et FADEN, 1992), dont la légitimité provient rarement d'un choix démocratique mais plutôt d'une désignation, ce qui limite son indépendance, et,

¹¹ Je pense, donc je suis.

¹² Nous sommes, donc je suis.

d'autre part, l'adhésion de la population (LEVINE, 1991) constituent des difficultés objectives majeures. En outre, le consentement collectif, quelle que soit sa forme, ne dispense pas l'investigateur du consentement individuel (OSUNTOKUN, 1993 a). Inversement, sans récuser la notion de consentement individuel, cette dépendance des personnes relativise l'accord ou, du moins, doit être prise en compte lors de son obtention (LANGLOIS, 2000). Il est actuellement admis que, dans les pays en développement, le recueil du consentement s'effectue aux deux niveaux : communautaire puis individuel. Cela apparaît pertinent pour ce qui concerne les essais cliniques : d'une part, pour rassurer le sujet fragilisé par la maladie et, d'autre part, pour conforter les exigences de la hiérarchie sociale. Cet engagement collectif conduit à un partage de la responsabilité du choix en élargissant et diversifiant les avis, ce qui fonde la décision (SYLLA, 1994). Toutefois se pose de façon indirecte et implicite le problème de la confidentialité, qui devient illusoire dès que la participation du sujet est connue de tous. Observé dans le cas d'essais cliniques de médicaments prescrits dans le cadre du sida, cet aspect est encore trop souvent sous-estimé, voire éludé.

Le traitement d'une maladie oppose les conceptions occidentales et traditionnelles au double niveau de l'étiologie et de la thérapeutique : dès lors, la prise en charge est communautaire et le thérapeute doit être investi d'un pouvoir, plus encore que d'un savoir ou d'une compétence technique (OSUNTOKUN, 1993 b). La notion de risque thérapeutique, qui fonde la demande de consentement, n'est pas intégrée en Afrique. Elle concerne pour la médecine occidentale le difficile équilibre entre l'efficacité du produit et les événements indésirables. Pour les médecines traditionnelles, un médicament possède une efficacité intrinsèque et l'évolution de la maladie dépend non de facteurs propres, mais d'un ensemble de phénomènes indépendants, plus ou moins naturels. Dans ces conditions, le sujet comprend mal les précautions prises par l'investigateur pour justifier l'essai, vérifier – donc suspecter – l'efficacité du produit et évoquer des risques. Le tirage au sort ne peut que renforcer le trouble. En conséquence, la demande d'un consentement perturbe le sujet et son entourage. D'une part, ils s'étonnent qu'on leur demande une permission pour un acte habituellement décidé autoritairement par le médecin qui est censé savoir ce qu'il fait ; la remise en cause de cette autorité leur paraît incongrue, sans parler des exigences concernant la marque de leur accord. D'autre part, les explications qui sont données leur paraissent davantage masquer un nouveau problème que résoudre celui qui les a provoqués.

Des règles d'indépendance individuelle radicalement différentes des règles occidentales devraient nous inciter à rester vigilants sur la valeur d'un consentement acquis

en dehors d'une adhésion collective. Dans une communauté fortement structurée, le particulier ne peut se dissocier sous peine de briser la cohésion du groupe. Au-delà de ces considérations, il n'échappe à personne que l'individu ne peut s'affranchir du clan dont il dépend – même s'il le souhaite – sans prendre le risque d'une exclusion qu'il ne pourrait assumer. Selon REN-ZONG-QIU (1993), « dans une perspective communautaire, les droits et les intérêts des individus sont protégés par un réseau de coopération sociale dans lequel droits et devoirs s'équilibrent ». Il compare l'homme au sein de la société à la goutte d'eau qui, seule, s'évapore, mais qui, associée à une multitude, forme l'océan éternel. Dans une société fortement hiérarchisée et exprimant la forte dépendance de ses membres, entre eux et vis-à-vis du groupe, on doit s'interroger sur l'autonomie et la validité d'un consentement individuel : quelle marge de manœuvre reste-t-il à la femme lorsque le chef de village, le père ou le mari – quand ce n'est pas le frère, voire le fils – a donné un accord ferme et définitif ? Il y aurait une grande naïveté – et une certaine inconscience – à croire qu'un tel consentement garantit la dignité de la personne. Des pressions extérieures s'exercent rapidement pour rejeter l'initiative individuelle au nom de l'unité du groupe. L'expression « personne fractale » a été employée pour signifier que l'individu est une fraction indissociable de la communauté à laquelle il appartient (TAYLOR, 1990). Cette question renvoie à la capacité du sujet, tant en termes légaux qu'éthiques. Renoncer à la hiérarchie sociale en matière de consentement serait placer le sujet dans une situation d'illégitimité qui invaliderait de fait son accord et entraînerait son retrait, voire son isolement. Il n'y a pas rupture de contrat, celui-ci n'existant pas puisque la personne n'a pas la capacité de l'accepter. Pour autant, cela n'affranchit pas l'investigateur de l'accord du sujet : il lui faut recueillir tous les consentements, chacun ayant sa validité intrinsèque (OSUNTOKUN, 1993 a).

Compréhension de l'information

Le recueil du consentement nécessite une explication préalable qui doit être sincère, complète et accessible aux sujets sollicités (BANKOWSKI et LEVINE, 1993). Ce dernier aspect est bien souvent problématique dans un contexte culturel et linguistique pluriel. Certains auteurs ont souligné l'importance des concepts de maladie, de prévention et de traitement, auxquels on peut ajouter ceux d'expérimentation, de placebo ou de tirage au sort, implicites en Occident et absents de la culture traditionnelle africaine. Les explications sont néanmoins possibles et compréhensibles par des populations illettrées sous réserve de bonne volonté et de confiance réciproques. Les

écueils ne doivent pas masquer les autres niveaux de difficultés, ni servir d'alibi ou de leurre pour les contourner.

Une des principales difficultés rencontrées est d'ordre linguistique – ou sémantique –, dans la mesure où le texte du consentement est traduit, voire adapté. Les référents culturels véhiculés par les mots choisis par le promoteur et les investigateurs, généralement de culture occidentale, sont différents des référents culturels du personnel de santé qui explique le protocole et, *a fortiori*, de ceux du sujet et de son entourage. Le texte du consentement peut même, dans son souci du détail, conforter la suspicion. Alors que chaque terme, dans l'esprit du législateur occidental, vise à conclure un contrat aussi précis que possible permettant à chacune des parties de se sentir protégée, ce texte induit un trouble chez les sujets africains, qui peuvent y voir un artifice pour dissimuler la réalité. Ce phénomène est bien connu dans les pays industrialisés. Étudiant 812 essais cliniques, EDWARDS *et al.* (1998) ont montré que le volume de l'information et le délai de réflexion étaient corrélés au nombre de refus. L'une des raisons pourrait être la réduction de compréhension du texte entraînée par sa mauvaise lisibilité (KENT, 1996). LYNÖE *et al.* (1991) ont également montré à partir d'essais multicentriques que le présentateur de l'information influait fortement sur sa perception, d'où la nécessité de disposer d'un texte qui fait référence. Sans aucun doute, l'abondance d'informations et de précautions peut entraîner de nombreux refus. Toutefois, une fois acquise, l'adhésion des sujets est robuste et limite le risque d'attrition.

PRÉZIOSI *et al.* (1997) ont comparé la compréhension du protocole ainsi que les taux de recrutement et de retrait de l'étude dans deux groupes de sujets au cours d'un essai vaccinal mené au Sénégal. Le message a été mieux perçu lorsque l'information était diffusée directement auprès des mères, d'abord au cours de réunions focales réunissant les femmes du village, puis lors d'un colloque singulier avec l'investigateur, plutôt que par l'intermédiaire des chefs de village. Les auteurs ont mentionné que la compréhension de notions abstraites comme le placebo, le double insu et le tirage au sort était parfaitement intégrée, de même que le concept de prévention associé à celui de vaccination. Ces résultats ont été confirmés lors d'une étude de supplémentation alimentaire menée dans la même zone d'étude (DIALLO *et al.*, 2003). LEACH *et al.* (1999), au cours d'un essai mené en Gambie, parviennent à la même conclusion, bien que 90 % des parents n'aient pas compris le concept du placebo. Le critère retenu pour affirmer que le consentement était libre, autonome et informé était la faible fraction des parents (1 %) ayant sollicité l'avis d'un chef traditionnel ou reli-

gieux. Ces études tendent donc à privilégier le consentement individuel. Leurs conclusions peuvent paraître, toutefois, spéculatives et tautologiques, dans la mesure où elles renvoient au conformisme d'une population sur laquelle pèsent des pressions multiples d'ordre moral et économique.

Recueil et formalisation du consentement

Dans la culture traditionnelle, essentiellement orale, la parole donnée scelle l'accord. Il faut se souvenir qu'en France, la signature apparaît par ordonnance royale en 1554 pour les actes notariés. La signature a été introduite en Afrique par le pouvoir colonial dans un contexte particulier, strictement juridique, inapproprié dans une consultation médicale où la relation est fondée sur la confiance, voire la foi, envers le thérapeute. Cette incongruité est encore renforcée par l'exigence du promoteur d'obtenir une « vraie » signature, comme cela est demandé par la Food and Drug Administration américaine. Il peut paraître choquant que le promoteur impose la formalisation qui lui convient et qui sied à la juridiction de son pays, et non à celle de la communauté où se déroule l'essai. Dans certaines études, pour pallier l'illettrisme du sujet ou son incapacité, il est demandé à un témoin de signer à sa place. Cette pratique peut également apparaître comme discutable : le témoin ne reçoit pas la même information que le sujet, surtout s'il a été requis dans un second temps pour confirmer *a posteriori* l'accord du sujet ; il apporte un avis propre, distinct, parfois contradictoire, relançant le débat et conduisant à un refus secondaire alors que le consentement avait déjà été acquis. En outre, plus encore que lors du recueil du consentement collectif, il devient de plus en plus difficile de garantir le respect de la confidentialité quand un intermédiaire est informé d'une grande partie du dossier. À cela s'ajoute le fait que le consentement ne doit pas être interprété comme une décharge de responsabilité de la part de l'investigateur ou du promoteur, ce qui d'ailleurs serait illégal (DUTERTRE *et al.*, 1993).

Une autre difficulté, soulignée par DIALLO *et al.* (2003), concerne l'expression du refus, soit que l'accord communautaire limite l'autonomie individuelle, soit qu'en raison d'une pratique culturelle, le déni soit interdit face à un représentant de l'autorité. Il conviendra donc d'anticiper les conséquences d'une acceptation forcée à laquelle le sujet cherchera une échappatoire à tout prix, transformant son refus en abandon. Si, pour l'investigateur, le résultat ne présente pas une grande différence, il en va très différemment au plan de l'éthique.

BÉNÉFICE ET AVANTAGE DU SUJET

Le rapport risque/bénéfice est soumis à un référentiel culturel et éducatif complexe. D'une part, la perception de la maladie et le seuil de sensibilité sont différents dans les cultures non occidentales, africaines notamment, où l'on distingue l'origine de la maladie, généralement surnaturelle, de sa cause (MBUYI-MUAMBA, 1993 ; SAI, 1997 ; PAYS, 1995). Savoir que le paludisme est dû à un parasite transmis par un moustique n'explique nullement la raison pour laquelle tel enfant en est aujourd'hui atteint. Il en découle deux niveaux d'interprétation qui relèvent de traitements distincts. D'autre part, le recours aux soins et la relation avec le thérapeute répondent à des critères individuels ou collectifs dont la hiérarchisation est variable (BANKOWSKI, 1996). Dans les cultures traditionnelles, les contraintes sont souvent davantage considérées que les risques, les premières étant immédiates et identifiées, les seconds retardés et incertains, voire hypothétiques. Des examens couramment pratiqués dans les pays industrialisés (analyse de selles ou d'urine, prise de sang) sont jugés dans d'autres sociétés intolérables, et pourront être refusés malgré un intérêt explicite. En revanche, les événements indésirables, même sévères, peuvent être attribués à une cause surnaturelle ou associés à la maladie et, par conséquent, acceptés, voire ignorés.

Dans les pays en développement, plus encore qu'ailleurs, les bénéfices individuel et collectif sont considérés séparément. Le premier, loin d'être accessoire, peut être relativisé par rapport au second. Beaucoup de sujets acceptent de participer à un essai clinique pour profiter de la prise en charge médicale pendant la durée de l'essai. D'autres y sont poussés par le bénéfice collectif représenté par l'amélioration des équipements ou des stratégies de santé publique et constituant une contrepartie de l'essai clinique. Pour de nombreuses communautés africaines, rurales notamment, le bénéfice collectif se substitue au bénéfice individuel direct dans une perspective d'équité : ce qui rapporte au groupe intéresse chacun de ses membres. Si cette perception permet de régler à bon compte la difficulté du bénéfice d'un essai clinique, elle n'en constitue pas moins une pression s'exerçant sur le groupe et pouvant induire une dépendance complexe entre promoteur, investigateur et sujets participant à l'essai. En d'autres termes, le principe de bienfaisance serait satisfait, mais celui du respect de l'autonomie ne s'y retrouverait pas !

Le décalage entre le budget des essais cliniques et la pauvreté des participants dans les pays en développement a souvent été souligné (MBUYI-MUAMBA, 1993). En outre,

l'essai clinique s'inscrit dans une perspective économique beaucoup plus vaste, celle du marché du médicament, qui peut fortement influencer des choix stratégiques qui dépassent les investigateurs et les populations concernées (CHIPPAUX, 2001 a). Ainsi, il arrive que certains comités d'éthique remplacent le consentement par une détermination du rapport risque/bénéfice qui justifie la recherche (MARINER, 1993).

JUSTICE ET ÉQUITÉ

L'équité est un raisonnement très bien accepté, peut-être parce qu'il fait directement référence à la répartition de faibles ressources au sein d'une communauté.

Ce principe conduit à une question, récurrente en Afrique, sur le choix des populations d'étude, chacune réclamant, non sans une certaine contradiction, à la fois de ne pas subir seule les expérimentations et de pouvoir bénéficier au même titre que les autres, voire en priorité en raison d'une hypothétique exposition plus élevée, des nouveaux médicaments. La difficulté reste de définir les limites auxquelles ce choix renvoie et que l'on pourrait assimiler à son domaine de définition : de la famille proche à l'ethnie, voire à la nation, l'accord est toujours possible. Au-delà, c'est-à-dire en faveur de populations lointaines ou de nationalités différentes, la répartition des ressources et plus encore des éventuels bénéfices devient plus compliquée.

ADÉQUATION SCIENTIFIQUE AVEC LES BESOINS DU PAYS OU DU DÉVELOPPEMENT

Cet aspect, qui vise à justifier le fait que l'étude se déroule dans un pays en développement, complète la problématique exprimée dans les pays industrialisés sur la validité scientifique du protocole et sur la compétence des investigateurs. Deux problèmes apparaissent : d'une part, les objectifs réels de l'étude, qui sont rarement énoncés avec précision et, d'autre part, les facilités objectives que l'on peut rencontrer dans les pays dont la réglementation est mal formalisée et la surveillance mal organisée.

Le principe généralement admis, notamment depuis la déclaration de Manille et les suivantes du CIOMS, est que le protocole doit avoir une rigueur scientifique équivalente à celle qui serait exigée dans le pays du promoteur de l'essai clinique et qu'il doit être approuvé par un comité d'éthique de ce même pays avant d'être soumis au comité d'éthique du pays où doit se réaliser l'essai clinique. En outre, certains auteurs soulignent que la recherche doit intéresser le pays où elle se déroule (ABDUSSALAM, 1993) et qu'elle ne saurait y être menée pour des raisons économiques ou d'opportunisme politico-administratif. Il faudrait ajouter qu'elle doit être en adéquation avec la politique menée dans le pays où elle se déroule et pertinente pour la population qui y contribue. Évaluer un traitement contre une maladie fréquente, voire prépondérante dans un pays en développement, sans tenir compte de la politique sanitaire, du mode de distribution des médicaments ou du coût probable du traitement constituera un handicap sérieux sinon définitif à son utilisation dans le pays (CHIPPAUX *et al.*, 2003). Enfin, il faut éviter l'exploitation des sujets (MARINER, 1993), c'est-à-dire leur utilisation comme substituts pour une recherche concernant d'autres populations (encadré 15, p. 112).

VALORISATION DES RÉSULTATS DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

L'utilité et le rendement d'un médicament dépendent de la maladie qu'il traite, de l'importance épidémiologique et la gravité de celle-ci notamment, ainsi que de sa capacité à la traiter. L'un des objectifs de l'essai clinique est de mesurer l'efficacité du produit. L'importance de l'affection visée, fondée sur la fréquence et la sévérité, est bien souvent établie en fonction de critères partiels et partiels. On ne peut exclure que certains d'entre eux soient déterminés en fonction de la perception exprimée par un public solvable ou un groupe de pression.

L'intérêt du traitement évalué pour la population relève d'une analyse qui concerne à la fois la politique sanitaire du pays et l'applicabilité du traitement dans le contexte de santé publique, et qui prend en compte sa faisabilité et son acceptabilité. La politique sanitaire s'appuie sur des stratégies pragmatiques comme la prévention, le traitement à large échelle, le dépistage systématique ou la déclaration obligatoire de maladies infectieuses jugées prioritaires. Dans une telle perspective, on privilégiera la tolérance, en raison des difficultés de surveillance des événements indésirables, la simplicité d'ad-

ministration (voie orale plutôt que parentérale à cause des risques liés aux injections) et les potentialités opérationnelles (prise unique de préférence aux prises répétées).

Encadré 18

Polémique autour des essais cliniques du sida en Afrique

(ROTHMAN, 2001 ; CHEVASSUS-AU-LOUIS, 2001)

Étude	Critique	Justification
<p>Essai du cotrimoxazole (Bactrim®) contre placebo pour traiter les infections opportunistes du sida en Afrique</p>	<p>Le traitement est connu dans les pays industrialisés, ce qui a conduit à s'interroger sur l'intérêt d'une telle étude, surtout contre placebo, en Afrique.</p>	<p>Il s'agit de tester l'intérêt d'une prescription systématique ou présomptive dans le contexte africain, d'une part, parce que les infections opportunistes ne sont pas les mêmes et, d'autre part, parce que la tolérance doit être validée dans un contexte sanitaire différent. Il faut souligner le rôle des associations de malades dans cette controverse.</p>
<p>Essai de l'AZT contre la transmission du VIH à l'enfant d'une femme séropositive lors de la grossesse ou de l'accouchement</p>	<p>L'utilisation d'un placebo dans les essais de traitement court par l'AZT pour en démontrer l'efficacité intrinsèque était jugée non éthique (ANGELL, 1997 ; LURIE et WOLFE, 1999) et aurait dû être remplacée par un traitement long tel qu'il est validé dans les pays industrialisés.</p>	<p>Le choix du placebo était justifié par le coût élevé du traitement long, par la surveillance médicale lourde, voire impossible dans certains pays où les essais se déroulaient, par le fait que le traitement long peut être dangereux pour des patients en mauvaise santé et par une plus grande rapidité d'obtention des résultats. On peut y ajouter l'applicabilité (au sens large, c'est-à-dire économique, acceptabilité par les populations et le système de santé) du traitement court à la différence du long, ce qui rendrait inéquitable l'emploi du long dans une population qui ne pourrait plus en bénéficier par la suite.</p> <p>Ce débat a été à l'origine de la résurgence des arguments en faveur de l'éthique relativiste ou culturaliste : les études dans les pays en développement ne doivent pas être dictées par les principes applicables au Nord.</p>

L'accessibilité du traitement, qui dépend de son coût et de sa disponibilité, mérite que l'on revienne sur certaines considérations. Le prix d'un médicament est dépendant de nombreux facteurs, pour la plupart confidentiels : fabrication et présentation s'ajoutent aux frais de recherche et développement, totalement dépourvus de transparence. Il faut également rappeler que la propriété industrielle octroie un monopole de fait au fabricant dans un domaine particulièrement sensible. Enfin, la disponibilité du produit est déterminée par des considérations industrielles, dans la mesure où les priorités de fabrication sont dépendantes de stratégies commerciales, qui analysent les ventes potentielles, par le biais de réseaux de distribution et d'officines, et par des considérations politiques, dans un contexte de législations et de réglementations parfois confuses.

L'exemple des essais cliniques du vaccin contre l'hépatite B menés à la fin des années 1970 au Sénégal, où il ne sera jamais utilisé à large échelle par la suite en raison de son coût élevé, reste encore très présent dans l'esprit du public vingt ans après. Il ne faudrait pas commettre une erreur similaire avec le vaccin contre le VIH qui concerne davantage les pays en développement que les pays industrialisés, où la prévention est plus efficace qu'en Afrique (encadré 18). L'arrêt du développement du vaccin conjugué contre la méningite due au méningocoque (CHIPPAUX, 2001 a) illustre ce propos (encadré 19). L'opposition entre intérêt scientifique – défendu ici au nom de la santé publique – et intérêt commercial s'exacerbe dans les pays en développement, en raison du décalage considérable entre les enjeux industriels du médicament et la pauvreté de ces pays (MBUYI-MUAMBA, 1993).

Encadré 19

Essais de vaccins contre les méningites au Niger

Les méningites représentent, surtout chez les enfants, un problème important de santé publique dans toute la zone de savane africaine. Plusieurs bactéries peuvent être responsables de méningite, les formes épidémiques étant dues au méningocoque et les formes sporadiques à d'autres germes (hémophile chez le nourrisson, pneumocoque chez l'enfant et le sujet âgé, pour les plus fréquents). Des essais cliniques ont été menés au Niger sur le vaccin anti-hémophile pour déterminer un calendrier vaccinal réduit, afin de diminuer le coût de la vaccination qui est élevé (CAMPAGNE *et al.*, 1998). Par ailleurs, le vaccin existant contre les méningites dues au méningocoque, très efficace chez l'enfant et l'adulte, immunise mal le nourrisson. Des essais cliniques ont donc également été menés avec un nouveau vaccin récemment mis au point assurant une protection chez le nourrisson (CAMPAGNE *et al.*, 1999 ; CHIPPAUX *et al.*, 2004).

Encadré 19 (suite)
Essais de vaccins contre les méningites au Niger

Les objectifs de ces essais étaient de vérifier l'innocuité, mesurer la tolérance et l'efficacité, préciser la posologie et le calendrier vaccinal.

Le vaccin contre l'hémophilie n'est que faiblement utilisé en Afrique en raison de son prix toujours aussi élevé. Il n'est d'ailleurs pas certain qu'il le sera en suivant le calendrier préconisé à la suite des essais cliniques menés au Niger, le schéma européen restant le plus employé. Le développement du vaccin contre le méningocoque a été arrêté unilatéralement par le promoteur, pour des raisons de stratégie industrielle et commerciale (CHIPPAUX, 2001 a). En outre, l'utilisation de ce vaccin est conditionnée par un choix de santé publique. Deux stratégies de contrôle des épidémies de méningite s'opposent : la vaccination de circonstance, qui consiste à ne vacciner qu'après la déclaration de l'épidémie pour circonscrire le foyer épidémique, et la vaccination préventive, qui vise à protéger l'ensemble de la population à risque en organisant une vaccination de routine en dehors des épidémies. Ces stratégies correspondent à des choix politiques et à des options industrielles différents. Nous avons montré par ailleurs comment et avec quels arguments s'affrontaient les groupes de pression (CHIPPAUX, 2001 b).

C'est dans ce contexte que doit être effectuée la valorisation de l'essai clinique, à la fois scientifique, économique et éthique, pour répondre aux ambitions ou sollicitations de ses trois principaux acteurs, l'investigateur, le promoteur et la population.

LÉGISLATION DES PAYS, RÔLE ET COMPÉTENCE DU COMITÉ D'ÉTHIQUE ET AUTORISATION ADMINISTRATIVE

La législation du médicament est encore mal structurée dans la plupart des pays africains. La reconduction automatique des textes hérités de l'époque coloniale, auxquels ont été intégrés des ajouts systématiques ou circonstanciels, ne s'appuie pas sur des moyens financiers et juridiques – préventifs ou répressifs – adaptés. Ce vide juridique

laisse la place à un emploi incontrôlé de la pharmacopée traditionnelle, d'ailleurs mal évaluée, ou à une utilisation abusive et dangereuse des médicaments modernes. Le risque majeur est de voir se maintenir la dépendance de la recherche clinique – comme celle de la recherche scientifique en général – qui conduit les pays en développement à élaborer des lois, au minimum calquées sur celles des pays industrialisés, au pire dictées par les groupes de pression des pays riches. Industries, organismes publics ou non gouvernementaux pourraient être tentés d'imposer leurs technologies et leurs conceptions par simplicité ou par intérêt, ce qui constituerait dans tous les cas un hégémonisme inacceptable.

Encadré 20

Essais de l'ivermectine dans le traitement de la loase

La loase est une filariose, dont les larves sont sanguicoles, transmise par un raon. Cette endémie est limitée au bloc forestier d'Afrique centrale, du Nigeria à la République démocratique du Congo. La maladie est plus gênante que sévère et l'on ne lui impute aucun décès direct. Elle détermine des œdèmes, des prurits intenses simulant une allergie tenace.

L'ivermectine, issue de la médecine vétérinaire, s'est révélée très efficace contre les microfilières. Des essais de traitement à large échelle visant à réduire la morbidité autant que la transmission ont été entrepris. Le promoteur des essais était le ministère de la Santé publique du Cameroun grâce à des financements de l'IRD ; le médicament était fourni gracieusement par le fabricant. Les premiers essais ont confirmé l'efficacité du médicament. Il a donc été proposé de mener des études pour évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un traitement de masse réduisant la transmission du parasite.

Très rapidement, alors qu'une diminution significative de la transmission apparaissait (CHIPPAUX *et al.*, 1998) des effets indésirables graves ont été signalés (CHIPPAUX *et al.*, 1996). L'hypothèse d'une erreur d'interprétation a d'abord été émise par le fabricant qui défendait l'innocuité de son produit attestée par une large utilisation dans de nombreux pays et contre plusieurs autres affections parasitaires. Des études cliniques menées en milieu hospitalier sous l'égide du ministère de la Santé publique et financées par l'OMS ont permis de montrer le rôle déterminant de l'ivermectine dans la genèse des effets indésirables (DUCORPS *et al.*, 1995). Ce résultat entraîne une contrainte supplémentaire lors du traitement à large échelle contre l'onchocercose dans les régions où les deux filarioses sont présentes simultanément.

Les comités d'éthique se mettent en place dans les pays en développement avec lenteur mais détermination (EFFA *et al.*, 2003 ; annexe 4). Au Sénégal, par exemple, le Conseil de l'Ordre des médecins a joué officieusement le rôle de comité national d'éthique jusqu'à la fin des années 1990. Après une courte période au cours de laquelle le comité d'éthique de l'Institut Pasteur de Dakar l'a remplacé, le ministère de la Santé du Sénégal s'est doté d'un comité national d'éthique en 2001 (annexe 4). Leur rôle et leurs méthodes de fonctionnement ne sont pas fixés (encadré 21) ; bien rares sont les comités qui disposent d'une grille de lecture des projets qui leur sont soumis. Cette approche, en cours dans les pays industrialisés essentiellement pour répondre à la charge de travail des comités (PARIZEAU, 2000), doit avoir une autre finalité dans les pays en développement, où une démarche épistémologique (FAGOT-LARGEAULT, 2000) s'avère indispensable. Elle doit associer l'étude de l'émergence des normes en fonction des essais cliniques menés dans les pays en développement et l'analyse de l'influence des normes, y compris celles provenant du Nord, sur les pratiques.

Ainsi, l'émergence des comités d'éthique ne va pas sans une certaine confusion entre avis scientifique sur le protocole et accord éthique sur les méthodes utilisées. Le débat est souvent obscurci par des considérations économiques, politiques et stratégiques qui, si elles ne sont pas dénuées d'importances, empiètent sur les domaines rationnel et moral. Les comités peinent à trouver une fonction claire entre l'évaluation de projets de recherche, la validation de programmes sanitaires nationaux et la réflexion concernant des questions sociétales, philosophiques ou la bioéthique. La nomination des membres oscille entre des choix institutionnels (représentants de ministères, de confessions religieuses, de courants philosophiques ou d'associations civiles) et individuels (nomination *intuiti personae*). Le référentiel traduit la diversité culturelle, pluriethnique certes, mais largement dominée par les paradigmes occidentaux considérés au mieux comme consensuels, plus souvent comme fédérateurs. Enfin, les règles de fonctionnement interne (déontologie, quorum, financement, indemnisations, prise de décision et renouvellement des membres) restent floues. Elles laissent de côté des aspects essentiels et maintiennent des zones d'ombre pénalisantes : protection juridique des membres, appel des décisions contestées, procédures de suivi des décisions, indépendance vis-à-vis des tutelles, sanctions... Bien souvent, le rôle consultatif du comité se confond avec le pouvoir décisionnaire de l'autorité politique et administrative ; il lui est même parfois subordonné.

Encadré 21
Critères examinés par les comités d'éthique
 (LANGLOIS, 2000 ; MANN, 2002)

- La visibilité (ou publicité)** veille à la transparence préalable du projet.
- L'objectivité** apporte un jugement extérieur sur les risques et bénéfices encourus.
- L'indépendance** s'assure de l'impartialité du recrutement et de la validité scientifique de ce dernier.
- La prudence** ouvre la réflexion sur l'adéquation des procédures aux usages locaux.
- La compétence** évalue l'aptitude des investigateurs à conduire l'étude et la validité scientifique du protocole.
- La diffusion des résultats** répond spécifiquement à l'intérêt des essais cliniques pour la société.

Des lignes directrices ont été proposées à la suite des travaux du CIOMS et de l'OMS qui, pour la plupart, insistent sur la conformité des protocoles aux règles éthiques et aux lois en vigueur, sur la protection des personnes (limitation du nombre de sujets, examen de la vulnérabilité, importance et difficulté du recueil du consentement informé), sur l'adaptation du protocole aux coutumes locales, sur la validité scientifique du protocole et sur l'intérêt des recherches proposées pour le pays où elles se déroulent, ainsi que sur la compétence et l'expérience des investigateurs.

Encadré 22
Critères éthiques de la recherche clinique
 (EMMANUEL *et al.*, 2000)

Critères	Principe éthique	Contenu et objectifs visés
Valeur sociale ou scientifique	Bénéfice	Mesure de l'efficacité d'une intervention. Amélioration diagnostic ou thérapeutique. Accroissement des connaissances.
Validité scientifique	Bénéfice	Utilisation de méthodes scientifiques reconnues et rigoureuses.
Sélection des sujets	Justice	Choix de populations pertinentes. Protection des populations vulnérables ou exploitables.

Encadré 22 (suite)
Critères éthiques de la recherche clinique
 (EMMANUEL *et al.*, 2000)

Critères	Principe éthique	Contenu et objectifs visés
Rapport risque/bénéfice favorable	Bénéfice	Réduction des risques. Garantie des bénéfices. Vérification de la proportionnalité risque/bénéfice.
Évaluation indépendante	Justice Bénéfice Autonomie	Examen et validation du protocole. Identification des conflits d'intérêts. Protection des personnes. (compétence des investigateurs et respect de l'autonomie).
Consentement informé	Autonomie	Information objective, complète, sincère et compréhensible. Recueil individuel et volontaire.
Respect des sujets	Autonomie	Possibilité de retrait à tout moment sans pénalité. Confidentialité des informations. Mise à jour et diffusion des nouveautés scientifiques. Sécurité des sujets. Communication des résultats aux participants.

Plus rares sont les recommandations qui soulignent le décalage économique entre le promoteur ou l'investigateur et les sujets participant à l'étude, qui se traduit par un difficile équilibre entre les intérêts en présence et les pressions diverses (carriérisme, scientisme, économie et politique : encadré 23). Certaines revues exigent que ces intérêts soient identifiés et mentionnés lors de la présentation des résultats.

Beaucoup plus exceptionnelles, enfin, sont les recommandations qui visent explicitement la pertinence des recherches, c'est-à-dire leur adéquation aux besoins des populations locales, et la valorisation ultérieure des résultats de la recherche au bénéfice des individus ayant participé, ou au moins à celui des populations concernées.

Parce qu'elle a montré au cours de l'Histoire les dangers auxquels elle conduisait, l'expérimentation humaine a interpellé la raison des communautés qui assistaient parfois impuissantes aux scandales qu'elle induisait. On s'interroge aujourd'hui de plus en plus sur la légitimité d'une Éthique universelle, propre à empêcher les dérives ou les erreurs de scientifiques inconscients ou malhonnêtes.

Encadré 23
Conflits d'intérêts

Conflit direct	L'investigateur bénéficie d'une rémunération de la part du promoteur ou d'une reconnaissance disproportionnée de la communauté scientifique (prix).
Conflit de ressources	Le financement d'une étude est indispensable au fonctionnement, voire à la survie, de l'équipe des investigateurs.
Conflit d'opportunité	L'étude permet de répondre à une question ancillaire sans lien scientifique avec la question originelle.
Conflit d'obligation	Lorsque le thérapeute est également l'investigateur, la rigueur scientifique peut s'opposer aux soins que l'on doit au patient.
Conflit d'opinion	Les principes ou la philosophie du promoteur ou de l'investigateur influent sur les choix de stratégies scientifiques ou opérationnelles.

L'éthique résulte d'une élaboration complexe, réalisée dans un contexte culturel précis qui fournit une explication originale de l'Univers, et progressive par rapport à un vécu historique à la fois collectif et personnel. C'est la raison pour laquelle on ne saurait se satisfaire d'une formalisation rigide et univoque des règles éthiques. Elles doivent être définies et acceptées par ceux pour lesquels elles s'appliquent, afin de les conforter et de préserver leur confiance.

Le rôle des comités d'éthique, dans ce contexte et en l'absence de directives précises, est délicat. Ils doivent évaluer la justification scientifique d'un essai clinique en fonction des besoins dans le pays hôte, les capacités de l'équipe investigatrice à l'aune des protocoles et procédures qui y sont explicités. Ils vérifient que la valorisation des résultats est bien prévue. Ils s'assurent que les principes éthiques sont respectés et conformes aux usages dans la communauté où se déroule l'essai clinique. Mais leur contribution ne s'arrête pas là, et ils s'engagent à superviser le déroulement de l'essai ainsi que son utilité ultérieure, autant à l'égard des sujets que de la population à laquelle ils appartiennent.

En Afrique, la mise en place des comités d'éthique est lente et nécessite encore une large information sur leurs prérogatives et leur fonctionnement.

Encadré 24
Spécificités des récentes recommandations éthiques

Sources	Apport spécifique	Limites ou conflits
Déclaration d'Helsinki (2000)	<p>Implique toutes les personnes concernées par les essais cliniques.</p> <p>Remet en cause l'utilisation du placebo lorsqu'un médicament de référence existe (Art. 29, cf. encadré 9).</p>	Point de vue des médecins praticiens.
Rapport National Bioethics Advisory Commission (2001)	Requiert l'accord de la communauté, en tenant compte des particularités culturelles, pour obtenir le consentement individuel.	Commission contrôlant le financement de la recherche.
Rapport Nuffield Council on Bioethics (2002)	<p>Souligne l'importance des priorités du pays hôte en matière de santé.</p> <p>Recommande le renforcement des infrastructures sanitaires des pays pauvres.</p>	Conception d'investisseurs et promoteurs de pays industrialisés.
Déclaration Council for International Organizations of Medical Sciences (2002)	<p>Relève la vulnérabilité des sujets participant aux essais cliniques dans les pays en développement.</p> <p>Prône la cohérence de la recherche avec les besoins du pays.</p>	
Recommandations du Conseil national du Sida (2002)	<p>Insiste sur l'application des principes et la responsabilité de tous les partenaires.</p> <p>Propose de favoriser l'intégration des recherches aux systèmes nationaux.</p>	
Charte de l'Agence nationale de recherche sur le Sida (2002)	<p>Souhaite l'adaptation des recherches aux besoins du pays hôte.</p> <p>Réclame l'adéquation du protocole aux spécificités culturelles du pays hôte.</p> <p>Engage à faire bénéficier en priorité les communautés des résultats des recherches.</p>	Point de vue d'un promoteur.



Bases statistiques de l'essai clinique

Place des statistiques dans l'évaluation clinique

Les statistiques (du latin *statisticus*, relatif à l'État) ont été développées par les dirigeants politiques de l'Antiquité comme outil d'aide à la décision et à la gestion. Le premier objectif était de dénombrer la population, d'évaluer ses richesses et ses capacités de production pour lever des impôts et prévoir les équipements et approvisionnements adéquats. On fait remonter aux empereurs chinois et aux pharaons égyptiens du III^e millénaire avant notre ère les premiers inventaires et recensements (SCHERRER, 1984). Jusqu'au XVII^e siècle, les statistiques étaient essentiellement descriptives. L'introduction des mathématiques pour exploiter les résultats, notamment pour faciliter les comparaisons et améliorer les prévisions, a ouvert des perspectives nouvelles et élargi le champ d'utilisation des statistiques. Celles-ci ont commencé à être employées dans des disciplines très variées, y compris la médecine, dès la fin du XVIII^e siècle, pour évaluer l'efficacité de certaines interventions. Pour autant, à cette époque, les statistiques n'étaient jamais directement utilisées par les médecins mais exclusivement par les mathématiciens ou les administrateurs qui exploitaient les observations des praticiens.

Les statistiques se sont développées en tant que science autonome à la fin du XIX^e siècle, ce qui a permis d'affiner les techniques de comparaison. Les assureurs et les promoteurs en ont été les premiers bénéficiaires. Puis, à la suite de l'agronomie, de nombreuses disciplines se sont appropriées les statistiques. La médecine y a accédé dans le courant du XX^e siècle, plus précisément après la Seconde Guerre mondiale (MARKS, 1999 b).

La synthèse entre les statistiques et l'épidémiologie s'est effectuée très récemment, lorsqu'on a conféré aux statistiques un rôle d'outil méthodologique dans le cadre conceptuel de l'approche probabiliste (encadré 25).

Après l'expérimentation animale, le développement d'un médicament nécessite le passage chez l'homme pour confirmer l'innocuité, mesurer la tolérance, vérifier l'efficacité et préciser les conditions d'utilisation.

Cette étape est indispensable parce que les résultats obtenus chez l'animal ne sont jamais transposables chez l'homme ; de plus chez ce dernier, la variabilité individuelle, que l'on maîtrise plus facilement chez l'animal en utilisant des souches consanguines, limite la portée des conclusions et peut même entraîner leur remise en cause.

Les statistiques sont indispensables pour parvenir à une décision fiable et raisonnable. Au plan méthodologique, l'essai clinique est défini comme une étude expérimentale utilisant des techniques comparatives davantage qu'explicatives.

Encadré 25
Apport des statistiques aux essais cliniques

Le rôle du hasard dans l'issue d'un essai clinique a été envisagé dès le XIX^e siècle. Cette notion recouvrait alors l'ensemble des facteurs inconnus influençant l'évolution naturelle de la maladie et le mode d'action du médicament. Les statistiques, d'abord outil supplétif, servaient à mieux appréhender les différents aspects d'une expérimentation dont le jugement appartenait à l'investigateur, qui espérait ainsi circonscrire l'effet du hasard.

Fisher, entre les deux guerres mondiales, a suggéré d'utiliser le hasard comme allié et non comme ennemi puisque l'on ne pouvait de toutes façons ni l'identifier complètement, ni l'éviter totalement. Il formalisa, dans les années 1940, le tirage au sort ou randomisation comme fondement du processus expérimental. La randomisation est une procédure qui consiste à affecter à chaque unité expérimentale, indépendamment l'une de l'autre et dans des conditions identiques, la même part de hasard sans tenir compte des facteurs connus ou inconnus, prévisibles ou non, susceptibles d'influer sur le cours de l'essai, à l'exception du facteur étudié qui reste le seul à subir les modifications voulues par l'investigateur. Le raisonnement est inversé : ce n'est plus une différence que l'on cherche à prouver ou mesurer, mais l'acceptation d'une erreur commise pendant l'étude, sans même chercher à l'identifier. Les conditions expérimentales garantissent que toute erreur, quelle qu'elle soit, est équitablement répartie entre toutes les unités expérimentales. Il n'est donc plus utile de l'identifier, ni de la quantifier.

La variabilité biologique est la conséquence de la complexité de chaque être vivant et de l'extraordinaire combinaison d'influences génétiques et environnementales qui assurent son développement. Elle se traduit par une diversité d'états, de caractères et de situations entraînant une vaste hétérogénéité de réponses au sein d'une même population ; celles-ci correspondent à la somme des réponses individuelles, toutes intrinsèquement différentes. Cette hétérogénéité est observée, parfois expliquée, mais impossible à modifier ou empêcher. Elle nécessite donc d'être prise en compte.

La variabilité biologique peut être décrite par une série de mesures. Il convient alors de distinguer l'imprécision des mesures qui dépend, en biologie, de l'instrument ou de la méthode utilisés pour effectuer la mesure et les conditions d'estimation des paramètres qui définissent cette mesure, essentiellement liées au nombre de mesures, donc à la taille de l'échantillon à partir duquel elle est effectuée. Ce dernier aspect est

crucial, car si l'on conçoit que l'augmentation de la taille de l'échantillon permet une plus grande précision de l'estimation, celle-ci croît beaucoup plus lentement que la taille de l'échantillon ce qui rend inutile, voire insupportable, l'accroissement du nombre de sujets dont le bénéfice apparaît de moins en moins perceptible.

L'outil statistique va permettre de décrire cette diversité. Il définit et précise, par ailleurs, la validité des tests utilisés (encadré 26). Enfin, il facilite le choix de la taille de l'échantillon et des critères pour une décision correcte.

L'essai clinique vise à définir, à partir d'un échantillon représentatif d'une population définie, les qualités (tolérance et efficacité) d'un médicament destiné à cette population. Les impératifs éthiques ou légaux et le principe de précaution (encadré 7, p. 57) exigent une sécurité maximale dans la prise de décision, ce qui implique un certain nombre de contraintes méthodologiques.

Encadré 26 Validité d'un essai clinique		
Nature	Conditions	Propriétés
Validité interne	Elle dépend de la maîtrise et de la réduction du nombre ou de l'importance des biais possibles (recrutement, mesure, jugement, etc.) lors du déroulement de l'essai.	Reproductibilité.
Validité externe	Elle est assurée par la sélection des sujets, le choix du type d'intervention et l'aboutissement des résultats.	Représentativité.

Le choix d'un test et le calcul statistique sont souvent complexes et le résultat difficile à exploiter. Les éléments décrits ci-dessous visent à fournir quelques pistes et à inciter l'investigateur à utiliser des ouvrages spécialisés ou des adresses internet proposant des calculs en ligne ou des logiciels gratuits, dont il trouvera la référence en bibliographie. Toutefois, en Afrique, les essais cliniques cherchent généralement à mettre en évidence des différences beaucoup plus tranchées que ceux des pays industrialisés. Dans les pays en développement, le remplacement d'un médicament éprouvé, surtout bon marché, ne se justifie que si le bénéfice est important, en termes d'efficacité, de tolérance ou de coût. L'utilisation de tests simples, classiques et robustes est donc vivement recommandée, ce qui permet de s'affranchir de certaines précautions d'emploi, mais pas de la rigueur méthodologique.

La notion de variables – leurs distributions

VARIABLES

Les variables sont les caractères qui décrivent une population, ou un échantillon. Ils sont choisis en fonction des objectifs de l'étude et de ses contraintes. Au cours de l'essai clinique, on cherche à confirmer que les modifications observées sont entraînées par l'intervention indépendamment de la variabilité biologique naturelle. Une variable est donc un attribut qui peut prendre une valeur quelconque parmi toutes celles qui sont possibles ; elle est définie en fonction de son type (encadré 27).

Il est souvent possible de transformer les variables pour en changer le type. Ainsi, pour un même sujet, l'âge peut être considéré comme une variable quantitative continue (10,4 ans), une variable quantitative discrète (≥ 10 ans et ≤ 11 ans), une variable qualitative (« adolescent », défini comme appartenant au groupe des sujets dont l'âge est compris entre 10 et 15 ans). Il pourrait même être traité comme une variable censurée si l'on envisage le vieillissement du sujet par rapport à une intervention lors d'un suivi longitudinal.

Encadré 27
Définitions et propriétés des variables

Type de variable	Exemples	Observations
Qualitatives	Sexe, ethnie, couleur des cheveux, intensité d'une douleur...	Décrites par un effectif ou un pourcentage dont on précise l'intervalle de confiance. Elles peuvent être : <ul style="list-style-type: none">■ binaires (vrai/faux, homme/femme) ;■ nominales, c'est-à-dire représentatives de caractères sans hiérarchie (cheveux blonds, châains ou bruns) ;■ ordinales, correspondant à des caractères hiérarchisés (douleur absente, modérée ou forte).

Encadré 27 (suite)
Définitions et propriétés des variables

Type de variable	Exemples	Observations
Quantitatives	Âge, paramètres biochimiques ou microbiologiques, poids...	Décrites par une moyenne avec variance ou écart-type, médiane avec percentile, elles peuvent être : ■ continues (comportant des décimales) ; ■ discrètes (sans décimale).
Censurées ou tronquées	Guérison, aggravation, amaigrissement, décès, rechute, survie...	Elles correspondent à des variables dont on considère le changement en fonction du temps ; elles sont présentées et décrites par des méthodes graphiques.

Les techniques statistiques sont différentes selon le type de variables utilisées. Par ailleurs, certaines contraintes ou limites d'utilisation des tests statistiques peuvent nécessiter un changement de type de variable pour que l'on puisse effectuer une comparaison. Il est toujours possible de modifier secondairement une variable à condition de détenir l'information la plus précise possible (en général, la variable quantitative continue). Il faut noter que, le plus souvent, la transformation fait perdre de l'information, donc de la précision ou de la puissance : « 10,4 ans » est plus précis que « ≥ 10 ans et ≤ 11 ans » qui est lui-même plus informatif que « adolescent ».

DISTRIBUTIONS

La distribution décrit la répartition des valeurs possibles ou observées d'une variable au sein d'un ensemble. Comme il est difficile de décrire une population importante, indéfinie ou fictive, on a recours à une estimation de celle-ci à partir d'un échantillon supposé représentatif. Pour éviter les confusions, on se réfère à la population d'origine à l'aide d'une lettre grecque et à l'échantillon avec une lettre latine (encadré 28).

Encadré 28 Notation conventionnelle des paramètres ou variables		
	Valeur théorique	Valeur estimée
Moyenne	μ	m
Variance	V ou σ^2	s^2
Écart-type	σ	s
Prévalence	Π	P ou p
Variable	Lettre grecque	Lettre latine

La distribution d'une variable traduit la probabilité qu'elle prenne chacune des valeurs possibles. Bien que les possibilités soient infinies, on peut décrire la plupart d'entre elles grâce à un nombre restreint de modèles « approchés » ou lois de probabilité. Une distribution est caractérisée par un certain nombre de paramètres définis (encadré 29) qui suffisent à la décrire et à effectuer les calculs de comparaison.

Encadré 29 Estimation des valeurs théoriques à partir d'un échantillon	
Moyenne (m)	Elle est égale à la somme des valeurs de la variable divisée par l'effectif : $m = \frac{\sum x_i}{n}$
Variance (s^2)	Elle est égale à la moyenne des carrés des écarts entre chaque valeur de la variable et la moyenne pondérée par l'effectif : $s^2 = \frac{\sum (x_i - m)^2}{n - 1}$
Écart-type (s)	Il est égal à la racine carrée de la variance.

Lois de probabilités discrètes

Elles permettent de représenter des variables qui ne prennent que des valeurs entières régulièrement espacées. Ces lois de probabilités sont utilisées pour estimer la probabilité de variables qualitatives ou quantitatives discrètes.

■ La loi binomiale intervient lorsque l'on étudie les probabilités d'une alternative (masculin/féminin, mort/vivant, malade/guéri, oui/non, présent/absent, etc.). Elle permet l'interprétation d'un tirage aléatoire dans lequel p est la probabilité d'observer un événement et q celle d'obtenir son contraire, soit $1 = p + q$.

■ La loi de Poisson décrit des événements de fréquence faible, généralement inférieure à 5 %. La moyenne est égale au produit de l'effectif et de la probabilité de l'événement au sein de la population étudiée et en première approximation égale à la variance de la distribution, soit $m = n p = V = s^2$. Cette loi présente donc l'avantage de ne dépendre que de la moyenne, ce qui permet l'utilisation d'une table pour obtenir la distribution de la probabilité des valeurs de la variable en fonction de la moyenne. Elle sert à décrire les événements rares dont l'observation nécessite un effectif très élevé (fig. 8).

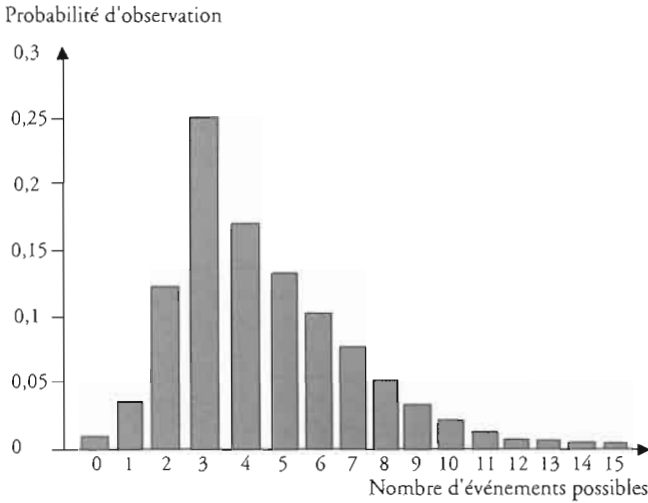


Figure 8
Distribution de la loi de Poisson

Lois de probabilités continues

Elles décrivent des variables qui prennent toutes les valeurs possibles, même si elles ne sont pas entières. Elles sont appropriées pour mesurer la probabilité de variables quantitatives. Le modèle le plus courant est la distribution normale, ou loi de

Laplace-Gauss dont la représentation graphique est une courbe en cloche. Elle est définie par la moyenne (μ) et la variance (V ou σ^2) (fig. 9). Ainsi, la variance (donc l'écart-type) décrit la dispersion des variables autour de la moyenne : 50 % de l'effectif est compris entre $\mu - 0,75$ et $\mu + 0,75$ et 95 % entre $\mu - 1,96$ et $\mu + 1,96$, soit pratiquement 2σ .

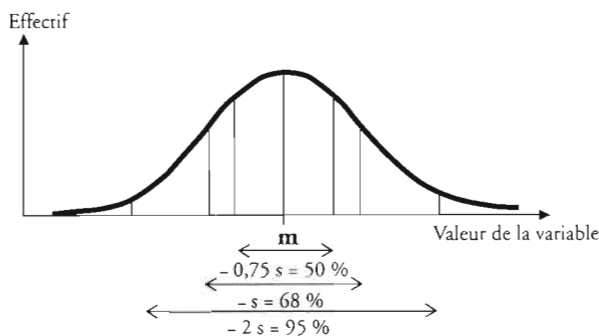


Figure 9
Distribution normale ou courbe de Gauss

Représentation des variables censurées

Les variables censurées peuvent être décrites en utilisant des courbes de survie. L'événement considéré ne s'applique pas seulement au décès mais à tout ce qui peut survenir au cours de la période étudiée (guérison, rechute, exclusion, disparition, etc.). Par extension, le délai séparant le début de l'observation et la survenue de l'événement correspond à la notion de « survie ».

Les courbes de survie servent à représenter, sous ses différents aspects, la succession d'événements importants qui surviennent dans une population. Elles considèrent la fréquence de l'événement, donc sa probabilité, sa récurrence au sein de l'échantillon ainsi que les sujets perdus de vue, c'est-à-dire susceptibles de subir l'événement étudié mais qui sortent de l'observation et chez qui l'on ne pourra savoir s'il est survenu ou non. D'une part, ces sujets présents au début de l'étude doivent être intégrés à l'exploitation de l'information. D'autre part, leur absence au cours du reste de l'étude doit être prise en compte.

Comparaison et tests statistiques

Dans les essais cliniques, la problématique essentielle revient à une comparaison entre groupes afin de déterminer soit une similitude, soit une différence. Ces comparaisons sont effectuées à l'aide de tests statistiques. Ces derniers ne procurent pas une réponse définitive quant à la réalité de la différence et ne la mesurent en aucun cas (encadré 25). Ils déterminent la probabilité d'attribuer au seul hasard, en supposant que les conditions d'indépendance entre les unités expérimentales soient respectées, les différences observées.

Le choix du test dépend de la variable considérée, de la problématique précise posée sous forme d'une hypothèse et du risque de se tromper que l'on accepte *a priori*.

Généralement, on ne retient qu'une seule variable, considérée comme le critère de jugement. L'utilisation de plusieurs critères simultanément ferait appel à des méthodologies et à des analyses complexes qui sortent du cadre de cet ouvrage.

ÉNONCÉ DE L'HYPOTHÈSE

L'hypothèse revient à formuler une affirmation résumant l'objectif de l'étude. Elle s'inscrit dans une alternative qui débouche nécessairement sur l'acceptation de l'une des deux propositions. Cette alternative est rarement équitable et symétrique : l'une des hypothèses est privilégiée, soit en raison de sa vraisemblance (le nouveau médicament est plus efficace que le placebo), soit par son « coût » (un rapport efficacité/tolérance entre les deux médicaments qui avantage l'un des deux). Cette hypothèse est appelée hypothèse nulle (H_0) et elle est concurrente de l'hypothèse alternative (H_1), sous réserve que les deux hypothèses soient simples et spécifiées.

Dans le cadre d'un essai clinique, où l'on cherche à comparer deux interventions (ou une intervention par rapport à l'absence d'intervention représentée par le placebo), le test statistique permet d'estimer la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle si

celle-ci est vraie. Ainsi, si H_0 est vérifiée par l'observation, son acceptation est associée à un faible risque d'erreur. En revanche, si H_0 n'est pas vérifiée, son rejet est conforté par une probabilité précisée par le résultat du test.

La comparaison de deux traitements se traduit par une alternative simple : soit les deux médicaments sont similaires ($A = B$), soit ils sont différents ($A \neq B$) et l'un des deux est supérieur à l'autre. Privilégier la similitude, soit choisir H_0 ($A = B$), conduit à évaluer la probabilité de se tromper en déclarant identiques les deux traitements, ce qui permet de limiter le risque de remplacer un médicament par un autre si ce dernier n'est pas meilleur. Dans cette configuration, l'hypothèse alternative est H_1 ($A \neq B$).

Inversement, un essai d'équivalence dont l'objectif est de montrer la similitude entre deux traitements, consiste à privilégier l'hypothèse de se tromper en déclarant les deux traitements différents, soit H_0 ($A \neq B$) et H_1 ($A = B$).

NOTION DE RISQUE

Le résultat du test donne la probabilité p que la différence observée soit due au hasard. Il est indispensable de décider au préalable, c'est-à-dire avant d'être influencé par le résultat lui-même, le seuil de décision. C'est ce que l'on appelle le risque de première espèce ou risque α (encadré 30). Au risque α de rejeter à tort H_0 s'oppose le risque β d'accepter à tort H_0 , alors que c'est H_1 qui est vraie.

Encadré 30 Risques d'erreurs			
Test \ Réalité	Hypothèse nulle vraie ($A = B$)	Hypothèse alternative vraie ($A > B$)	Hypothèse alternative vraie ($A < B$)
Hypothèse nulle acceptée ($A = B$)	<u>Décision correcte</u>	Risque d'erreur β	Risque d'erreur β
Hypothèse nulle rejetée ($A > B$)	Risque d'erreur α	<u>Décision correcte</u>	Risque d'erreur de 3 ^e espèce
Hypothèse nulle rejetée ($A < B$)	Risque d'erreur α	Risque d'erreur de 3 ^e espèce	<u>Décision correcte</u>

Le risque n'attribue pas la probabilité à l'événement que l'on étudie mais à la conclusion que l'on tire des mesures et calculs que l'on a effectués. Ainsi, quelle que soit la signification statistique des résultats, une faute méthodologique, même minime en apparence, par exemple un biais de recrutement, invalide complètement et définitivement le résultat de l'étude. Cela doit inciter à la prudence, non seulement lors de la préparation de l'étude, mais également lors de l'expression des résultats et de leur interprétation. En outre, sa valeur intrinsèque n'a de sens que par rapport au seuil correspondant au risque déterminé préalablement.

Dans les tests unilatéraux, on reconnaît deux types de risque α et β (voir encadré 31). Ce dernier correspond à la puissance du test qui est égal à $1 - \beta$. Un test puissant empêche de conclure faussement à l'inefficacité d'un traitement pourtant actif.

Encadré 31
Les différents types de risque

Risque de première espèce ou risque α	Il représente la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle. Il conduit, par exemple, à considérer qu'une différence est significative alors qu'elle est due au hasard ou à des facteurs non maîtrisés (résultat faussement positif). Il est choisi par l'expérimentateur <i>a priori</i> . Dans les essais cliniques, le risque α est généralement considéré comme le plus important et bien souvent le seul pris en compte.
Risque de seconde espèce ou risque β	C'est la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse alternative. Par exemple, il amène à conclure à tort à une similitude alors qu'il y a, en fait, une différence masquée par un artefact, ou parfois une insuffisance d'effectif (résultat faussement négatif). Ce risque est essentiel à l'interprétation d'une différence non significative entre groupes expérimental et témoin. Il doit donc être pris en compte – et être le plus petit possible – si l'on s'attend à une faible différence entre deux traitements et plus encore si l'on cherche à montrer une équivalence entre deux traitements. Le risque d'erreur β permet, en outre, de définir la puissance d'un test qui est la probabilité de ne pas rejeter l'hypothèse alternative (c'est-à-dire de constater un bénéfice lorsqu'il existe ou vrai positif). La puissance est égale à $1 - \beta$. Le risque β ne se calcule pas, mais il dépend de la taille de l'échantillon – donc la conditionne –, du risque α et de la différence intrinsèque entre les groupes comparés.
Erreur de troisième espèce ou risque γ	Il ne se rencontre que dans les tests bilatéraux et concerne l'attribution, à tort, de l'inverse de la réponse réelle.

Les tests bilatéraux conduisent à un risque d'erreur de troisième espèce (également appelé γ) qui non seulement concerne l'erreur sur l'interprétation d'une différence, comme pour le risque d'erreur α , mais peut aussi en inverser le sens et conduire à conclure à tort à une supériorité, ou une infériorité, d'un traitement sur un autre. Ce risque d'erreur peut paraître théorique tant il semble facile de vérifier empiriquement le sens d'une différence à partir des données brutes. Il existe néanmoins et, surtout lorsque la décision comporte des conséquences lourdes, il est préférable d'en tenir compte, ce qui nécessite quelques précautions méthodologiques mais renforce la valeur de la décision (encadré 31).

Il semble qu'il y ait un consensus pour que la valeur du risque α soit 5 % ($\alpha = 0,05$; encadré 32). Néanmoins, il pourra être prudent au cours de certains essais cliniques d'opter pour un risque α de 1 %, ce qui nécessite un effectif plus élevé mais augmente la puissance. On accepte généralement β de 10 ou 20 %, ce qui est très satisfaisant.

Le degré de signification p est une expression du rejet de H_0 qui permet d'affiner la confiance que l'on accorde au résultat, d'autant plus crédible que p est petit et qu'il traduit un risque faible de se tromper.

Encadré 32

Origine de la valeur α (VALLERON, 1998)

La valeur arbitraire de 5 % du seuil de signification viendrait des paris populaires anglais. La cote d'in vraisemblance, c'est-à-dire la mise proposée par les parieurs pour un événement improbable, était de 1 shilling pour 1 livre, laquelle comprenait avant le système décimal 20 shillings, soit un pari de 1 contre 20, ce qui correspond à 5 %.

Bien qu'arbitraire, cette valeur doit être considérée comme catégorique, c'est-à-dire qu'une fois arrêtée elle sera respectée strictement lors de l'analyse et de la prise de décision, même si p « approche » α et semble indiquer une « tendance » du résultat.

INTERVALLE DE CONFIANCE

L'intervalle de confiance évalue la précision d'un pourcentage ou d'une moyenne (encadré 33). Il est calculé en tenant compte de la dispersion aléatoire des valeurs ; il dépend donc du risque d'erreur α que l'on accepte *a priori* et qui permet de lire la valeur de ε dans la table de l'écart-réduit de l'annexe 5.

Encadré 33
Intervalle de confiance (IC) et degré de liberté (d.d.l.)

IC d'un pourcentage	<p>L'intervalle de confiance d'un pourcentage π observé dans un échantillon d'effectif n, où $p + q = 1$ s'écrira $p \pm IC$ et se calculera en fonction du risque choisi qui détermine la valeur de l'écart-réduit (annexe 5) :</p> $IC_{\alpha} (\pi) = \left[p - \epsilon_{\alpha} \sqrt{\frac{pq}{n}}, p + \epsilon_{\alpha} \sqrt{\frac{pq}{n}} \right]$
IC d'une moyenne	<p>L'intervalle de confiance d'une moyenne μ d'une série de n variables s'écrira $m \pm IC$ et se calculera en fonction du risque choisi qui détermine la valeur de ϵ dans la table de l'écart-réduit (annexe 5) :</p> $IC_{\alpha} (\mu) = \left[m - \epsilon_{\alpha} \frac{s}{\sqrt{n}}, m + \epsilon_{\alpha} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$
d.d.l. d'un test	<p>Le d.d.l. concerne la liaison existant entre certains résultats, artificiellement révélée par la présentation en tableaux. Ainsi, connaissant les totaux de lignes et de colonnes, il est possible de déduire l'effectif d'une case lorsque l'on connaît les autres. Cette relative dépendance des effectifs affecte le calcul de la probabilité p et doit être prise en compte lors de la lecture d'une table.</p>

CHOIX DES TESTS

Dans les essais comparatifs, où l'on veut montrer la supériorité d'un traitement sur un autre, le choix se porte généralement sur un test unilatéral capable de déterminer une différence qui ne s'exerce que dans un seul sens. Toutefois, il convient d'en rappeler les limites, car la réponse est univoque. Théoriquement, elle ne concerne que la zone de rejet de l'hypothèse située d'un seul côté : le traitement testé est supérieur à l'autre ou il ne l'est pas. Formellement, le test ne convient plus si le traitement d'épreuve est inférieur « significativement » à l'autre, le sens de la différence n'étant pas indiqué par le test lui-même. Si la décision paraît évidente, un simple regard sur les résultats permettant de déterminer lequel des deux traitements est le meilleur, sur-

tout en cas de différence significative, il est nécessaire de souligner que le test peut perdre de sa pertinence en fonction de la problématique ou, du moins, voir réduire sa puissance et sa robustesse. Ainsi, la prudence est requise lorsque les critères de jugement sont qualitatifs, surtout si la mesure est subjective et/ou le test utilisé peu puissant. Plusieurs tests simples et usuels sont unilatéraux par définition, ce qui doit renforcer la rigueur de leurs conditions d'emploi.

En revanche, un test bilatéral vérifie l'existence d'une différence sans préjuger du sens dans lequel elle s'exerce. Les tests bilatéraux sont souvent plus exigeants que les unilatéraux, en particulier en ce qui concerne l'effectif. Dans ce cas, le risque doit être multiplié par 2 et un risque de 5 % dans un test unilatéral passe à 10 % dans un test bilatéral.

Les tests paramétriques permettent la comparaison de variables quantitatives indépendantes répondant à une distribution normale. Il est donc indispensable, d'une part, de vérifier la normalité de la distribution avant de les utiliser et, d'autre part, de les appliquer à un effectif suffisant (répondant à la « loi des grands nombres », réduit en première approximation à un effectif supérieur à 30). Malgré ces contraintes, les tests paramétriques sont parmi les plus fréquemment utilisés en raison de leur simplicité et de la grande fréquence de variables correspondant à ces critères. En outre, certains tests paramétriques, comme le test *t* de Student ou l'analyse de variance par exemple, peuvent se satisfaire de l'une de ces deux conditions seulement.

Les tests semi-paramétriques, comme le χ^2 ou le logrank, s'appliquent aussi bien aux variables quantitatives que qualitatives. Les effectifs peuvent être considérablement plus faibles et les conditions d'utilisation plus larges. Ces tests, le χ^2 notamment, sont d'usage courant.

Les tests non paramétriques s'appliquent aux variables quantitatives discrètes et servent pour les variables qualitatives, notamment lorsque la distribution répond à une loi binomiale ou à une loi de Poisson. Les conditions d'utilisation sont beaucoup moins contraignantes mais leur puissance plus faible que pour les tests paramétriques ou semi-paramétriques.

Deux séries de variables sont dites liées lorsqu'elles ne sont pas indépendantes (le poids et la taille, par exemple) et appariées lorsqu'une valeur dépend d'une autre (évolution de la parasitémie avant et après traitement spécifique). C'est également le cas dans les essais cliniques où le sujet est son propre témoin. Le choix des tests statistiques va en dépendre, ainsi que le risque α .

Le résultat du test donne une valeur qui, en se reportant à une table appropriée et en fonction du risque d'erreur préalablement déterminé ou de certaines règles de lecture, fournit une probabilité. C'est de cette valeur que dépend la décision. En biologie et en médecine, on admet que la probabilité d'erreur uniquement due au hasard est de 5 % ($\alpha = 0,05$) dans un test unilatéral et 10 % ($\alpha = 0,1$) dans un test bilatéral. Il est indispensable de préciser la valeur de α lorsque l'on énonce un résultat. L'hypothèse nulle, c'est-à-dire l'équivalence des deux termes de la comparaison, n'est pas rejetée si α est supérieur ou égal à 0,05 ou 0,1, à moins qu'un autre phénomène que le hasard (un biais, par exemple) ne puisse expliquer la similitude. Dans ces conditions, la différence est dite non significative. À l'inverse, lorsque α est inférieur à 0,05, la différence est significative et l'hypothèse nulle est rejetée : le simple hasard peut expliquer la différence observée. On précise alors la valeur de p qui permet éventuellement d'accorder une plus forte confiance au résultat.

Une différence significative n'est pas la preuve de l'efficacité. Le test statistique ne démontre pas la causalité et les essais cliniques n'ont pas la capacité de prouver la dépendance entre un traitement et l'amélioration clinique. Réciproquement, la dépendance entre une aggravation et l'emploi d'un produit n'est pas démontrable statistiquement au cours d'un essai clinique.

TAILLE DES ÉCHANTILLONS

La taille de l'effectif joue un rôle crucial dans le calcul de la puissance d'un test, c'est-à-dire de sa capacité à rejeter avec raison l'hypothèse nulle. L'effectif est choisi en fonction de l'objectif de l'essai clinique et des critères de jugement précisés dans le protocole pour mettre en évidence une différence (H_1) en rejetant l'égalité (H_0). Il est ensuite calculé, selon ces critères, en fonction des paramètres statistiques connus ou estimés des variables étudiées, des risques d'erreur consentis et de l'éventualité de perdus de vue ou d'exclus. Enfin, on cherchera un compromis entre l'exigence de garantir la puissance de l'essai clinique par un nombre élevé de sujets et celle de préserver les exigences logistiques et éthiques en réduisant ce nombre autant que possible.

En fonction des besoins, de l'urgence de la situation ou de la sévérité de la maladie pour laquelle le produit est développé, on pourra envisager de procéder à un essai clinique séquentiel dont les modalités, en particulier le recrutement des sujets, sont particulières.

Le calcul pratique de l'effectif de chaque groupe (n) se fait en deux temps : d'abord, on choisit arbitrairement la différence standardisée entre le traitement de référence et le nouveau traitement à comparer, puis on fixe *a priori* les risques α et β en fonction de la validité et de la puissance que l'on désire donner au résultat. La formule très simple à laquelle on parvient est une approximation acceptable, quoique discrètement sous-évaluée (encadré 34).

Encadré 34
Calcul pratique de l'effectif

Évaluation de la différence standardisée (D_S)

Les propriétés du traitement de référence sont connues ; il est alors possible de fixer arbitrairement le bénéfice que l'on cherche à mettre en évidence. Celui-ci (D) est égal à la différence entre la moyenne d'efficacité des deux traitements ($D = m_A - m_B$) pondérée par la variabilité de réponse au traitement qui est donnée par l'écart-type (s) :

$$D_S = \frac{|m_A - m_B|}{s} \quad \text{ou les proportions de succès } (D = p_A - p_B) :$$

$$D_S = \frac{|p_A - p_B| \sqrt{2}}{\sqrt{p_A(1-p_A) + p_B(1-p_B)}}$$

Risques d'erreurs α et β

Ils permettent de lire la valeur de R à partir d'une table (table 1 ; annexe 5). Généralement, le risque α est égal à 0,05 et le risque β est égal à 0,1 ou 0,2, ce qui donne une valeur de R respectivement égale à 17,1 et 12,4.

Effectif de chaque groupe

$$n = \frac{R}{D}$$

Autre formulation

L'effectif nécessaire pour la comparaison de moyennes de groupes de même taille peut s'exprimer par cette autre formule :

$$n = \frac{S^2}{\Delta^2} R$$

En cas de groupes de taille inégale, l'expression de n prend la forme suivante :

$$\text{pour } k = \frac{n_A}{n_B} \text{ où } n_A > n_B \quad n_A = \frac{k-1}{k} \frac{S^2}{\Delta^2} R$$

La différence d'effectif peut être rendue nécessaire, notamment pour des raisons éthiques. Il y a un gain de puissance, du moins jusqu'à une valeur de $k \leq 5$ mais, en revanche, il y a une augmentation sensible des contraintes méthodologiques.

Il est nécessaire de respecter trois contraintes :

- elle tend à perdre de sa validité lorsque la différence d'efficacité moyenne ($m_A - m_B$) ou de taux de succès ($p_A - p_B$) entre les deux traitements diminue ;
- les effectifs de chacun des deux groupes doivent être suffisamment élevés, en pratique supérieurs à 30, ce qui permet également d'utiliser la plupart des tests ;
- elle ne s'applique plus lorsque l'efficacité des traitements est mesurée par la survie des malades ou, d'une manière plus générale, lorsque l'on utilise une variable censurée.

Le nombre de sujets requis va être d'autant plus important que le bénéfice Δ , c'est-à-dire la différence entre les deux traitements, est faible ou que la variabilité (V ou s) entre sujets est forte. De toute façon, il est indispensable d'ajouter à l'effectif calculé un certain nombre de sujets pour tenir compte des refus, des non-inclus, des abandons, des perdus de vue, etc. Il est important, à cet égard, d'essayer de prévoir ce nombre en fonction des habitudes ou des perceptions de la population dont on extrait l'échantillon.

Plusieurs logiciels, dont certains sont accessibles par internet, permettent de calculer la taille de l'échantillon plus précisément en fonction des critères mentionnés ci-dessus. Il faut souligner que l'effectif donné par ces logiciels est légèrement supérieur à ceux des formules approximatives de l'encadré 34, qui simplifient les calculs mais sous-estiment l'effectif.

Utilisation des tests

Deux types de tests peuvent être utilisés : les tests comparatifs, les plus employés dans le cadre des essais cliniques car ils permettent de vérifier qu'il existe une différence entre deux échantillons, et les tests explicatifs ou de liaison, qui visent à établir un lien statistique entre deux variables.

COMPARAISON DE FRÉQUENCES OU DE POURCENTAGES

Ce test très simple permet de comparer un pourcentage observé à une fréquence théorique. Il est également utilisable pour comparer deux fréquences observées. L'hypothèse nulle est l'égalité des deux pourcentages. Les conditions et limites d'application sont les suivantes :

- la distribution de la variable étudiée doit suivre une loi normale ;
- l'effectif (n) doit être suffisant en regard de la proportion théorique (π) déterminée par l'hypothèse nulle ; en pratique, $n\pi$ et $n(1 - \pi)$ doivent être supérieurs au moins à 5 et si possible à 10 pour une meilleure évaluation.

La puissance et la robustesse de ce test sont faibles, ce qui impose de prendre des effectifs très élevés (encadré 35). Il sert surtout, en raison de sa simplicité, à donner une indication lors d'études préliminaires.

Comparaison d'une fréquence observée à une fréquence théorique, soit H_0 ($\pi = \pi_0$)

Soit p_A la fréquence d'un événement au sein d'un échantillon A d'effectif n_A et π la probabilité supposée de cet événement,

$$\varepsilon = \frac{p_A - \pi_0}{\sqrt{\frac{\pi_0(1 - \pi_0)}{n_A}}}$$

Si ε est inférieur à la valeur critique déterminée dans la table de l'écart-réduit (table 2 ; annexe 5) en fonction du risque α choisi, l'hypothèse nulle est acceptée ; la différence est dite non significative et les deux pourcentages ne peuvent pas être considérés comme différents. Dans le cas contraire, la différence est significative, avec un degré de signification p estimé à l'aide de la table de l'écart-réduit ; cette différence ne peut en principe s'expliquer par le seul hasard qu'avec une probabilité α et l'on décidera d'une éventuelle supériorité de l'un des traitements.

Comparaison de deux fréquences observées, soit $H_0 (\pi_A = \pi_B)$

Soient p_A et p_B les fréquences observées d'un même événement dans deux échantillons A et B d'effectifs respectifs n_A et n_B , π_A et π_B sont estimés à partir des deux échantillons ; la valeur de ε fait appel à la formule ci-dessous.

$$\varepsilon = \frac{p_A - p_B}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}} \quad \text{avec} \quad p = \frac{(n_A p_A) + (n_B p_B)}{n_A + n_B}$$

L'hypothèse nulle est acceptée si ε est inférieur au seuil donné dans la table de l'écart-réduit pour $\alpha = 0,05$ (table 2, annexe 5).

La comparaison de fréquence peut être remplacée par le test du χ^2 qui est parfaitement équivalent mais dont les conditions d'application sont moins contraignantes et plus larges (cf. « Comparaison de répartitions, le χ^2 », p. 163) En outre, le χ^2 permet de comparer plusieurs distributions entre elles.

Encadré 35

Comparaison de deux pourcentages (données fictives)

Un essai clinique est proposé pour comparer l'efficacité de la chloroquine (CQ) et de l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans le traitement du paludisme. Ce traitement pourrait, en effet, remplacer la chloroquine, utilisée en première intention dans la plupart des pays africains, en raison de la résistance de *Plasmodium falciparum* qui se généralise. L'hypothèse nulle est que les deux traitements sont identiques.

Les patients, fébriles et dont la goutte épaisse était positive, recevaient l'un des deux traitements après randomisation mais sans aveugle, en raison de la différence d'administration. Un contrôle clinique et parasitologique était effectué 3 jours plus tard. Le traitement était déclaré positif en cas d'amélioration clinique (température rectale $\leq 37,5^\circ$) et de négativation de la parasitémie.

Encadré 35 (suite)
Comparaison de deux pourcentages (données fictives)

La CQ a été administrée à 98 patients ; le traitement a échoué chez 14 d'entre eux (14,3 %). La SP a été donnée à 95 malades dont 8 (8,4 %) présentaient encore une goutte épaisse positive le 3^e jour. Les conditions d'application sont respectées : la distribution de la parasitémie est réputée suivre une loi normale et l'effectif est suffisant (np et $nq > 5$).

$$p = \frac{(98 \times 0,143) + (95 \times 0,084)}{98 + 95}$$

$$\varepsilon = \frac{0,916 - 0,857}{\sqrt{\frac{0,886 \times 0,114}{98} + \frac{0,886 \times 0,114}{95}}} = \frac{0,059}{\sqrt{\frac{0,10}{98} + \frac{0,10}{95}}} = \frac{0,059}{\sqrt{0,00207}}$$

$$= \frac{0,059}{0,046} = 1,28$$

La différence de traitement n'est pas significative ($p = 0,2$). Rétrospectivement, il est possible de vérifier que le risque de deuxième espèce β est supérieur à 0,5 ($D_s = 0,187$) ; la puissance du test est inférieure à 50 %, ce qui est critique. Un effectif de 356 sujets dans chaque groupe serait nécessaire pour réduire le risque β à 0,2 et un effectif de 491 pour un risque β de 0,1. Le logiciel de calcul des effectifs fourni par internet donne respectivement 447 et 598, ce qui montre bien la sous-estimation par la méthode approchée.

COMPARAISON DE DEUX MOYENNES

Ces tests, très proches des précédents, s'appliquent aux variables quantitatives. Ils s'utilisent aussi bien pour comparer une moyenne observée et une moyenne théorique que pour deux moyennes observées. L'hypothèse nulle est l'égalité des deux moyennes.

Comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique

La moyenne (m) d'un échantillon d'écart-type s et d'effectif n est comparée à la moyenne théorique, ou de référence, μ à l'aide de la formule suivante :

$$\varepsilon = \frac{|m - \mu|}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

Sous les conditions de validité du test, ε suit une loi normale centrée réduite et la valeur du degré de signification p est lue dans la table de l'écart-réduit (table 2, annexe 5).

Comparaison de deux moyennes observées : grands échantillons

Un test similaire est utilisé pour comparer deux moyennes observées. La condition d'application de ce test est que l'effectif de chacun des deux groupes soit impérativement supérieur à 30. La puissance de ce test est d'autant plus grande que l'effectif est important.

$$\varepsilon = \frac{|m_A - m_B|}{\sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_B^2}{n_B}}}$$

Si ε est inférieur à la valeur critique déterminée dans la table de l'écart-réduit (table 2 ; annexe 5) en fonction du risque α choisi, l'hypothèse nulle n'est pas rejetée et les deux moyennes peuvent être considérées comme non significativement différentes. Dans le cas contraire, la différence est significative, avec un degré de signification p donné par la table de l'écart-réduit ; cette différence ne peut en principe s'expliquer par le seul hasard qu'avec une probabilité inférieure à α et l'on décidera d'une éventuelle supériorité de l'un des traitements.

Cas des petits échantillons : test t de Student

Lorsque l'effectif est inférieur à 30, lors d'un essai de phase I par exemple, la comparaison de deux moyennes doit utiliser le test t de Student. Ce test consiste à remplacer dans la formule des grands échantillons la variance de chaque échantillon par une variance commune, calculée à partir de la variance des deux échantillons.

Les conditions d'application du test sont :

- les variables suivent une loi normale ;
- la variance est la même pour les deux groupes.

$$s^2 = \frac{(n_A - 1) s_A^2 + (n_B - 1) s_B^2}{n_A + n_B - 2}$$

La valeur du degré de signification p est lue dans la table de Student pour t donné par la formule suivante et d.d.l. = $n_A + n_B - 2$ (table 3, annexe 5).

$$t = \frac{|m_A - m_B|}{\sqrt{\frac{s^2}{n_A} + \frac{s^2}{n_B}}}$$

Encadré 36

Comparaison de deux moyennes (données fictives)

Au cours du même essai clinique destiné à comparer la chloroquine (CQ) et l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP), les parasitémiés ont été mesurées au 3^e jour chez tous les sujets. L'hypothèse nulle est que la parasitémie moyenne ne diffère pas en fonction du traitement. La parasitémie moyenne observée dans le groupe des 98 patients ayant reçu la CQ était de 273,47 parasites· μl^{-1} avec un écart-type de 1 198,1 parasites· μl^{-1} . Dans le groupe des 95 paludéens traités avec la SP, la moyenne était de 277,66 parasites· μl^{-1} et l'écart-type de 1 684,8 parasites· μl^{-1} . Les conditions d'application du test sont réunies.

$$t = \frac{|273,47 - 277,66|}{\sqrt{\frac{168,8^2}{95} + \frac{1\,198,1^2}{98}}} \approx \frac{4,19}{211} = 0,02$$

La différence de traitement n'est pas significative ($p = 0,97$). Dans ce contexte, la puissance du test est très faible. En effet, la différence entre les moyennes est minime et l'écart-type, au contraire, très élevé. Dans ces conditions, pour augmenter la garantie, avec un risque β acceptable, de ne pas commettre d'erreur en concluant à l'absence de différence entre les deux traitements, il serait nécessaire de recruter environ 2 millions de sujets.

On pourrait raisonner différemment et comparer uniquement les deux groupes de patients dont la parasitémie est encore positive le troisième jour. Le test t de Student est approprié. Les 14 patients traités par la CQ présentent une parasitémie moyenne de 1 914,29 parasites· μl^{-1} avec un écart-type de 2 707,1 parasites· μl^{-1} ; la parasitémie moyenne des 8 patients sous SP est de 3 262,5 parasites· μl^{-1} et l'écart-type est de 5 155,9 parasites· μl^{-1} .

$$s^2 = \frac{(14,1 - 1)2\,707,1^2 + (8 - 1)5\,155,9^2}{14 + 8 - 2} \approx 3\,750,7^2$$

Encadré 36 (suite)
Comparaison de deux moyennes (données fictives)

$$t = \frac{3\,265,5 - 1\,914,3}{\sqrt{\frac{3\,750,7^2}{14} + \frac{3\,750,7^2}{8}}} \approx \frac{1\,348,2}{1\,662,3} \approx 0,81$$

La différence n'est toujours pas significative ($p > 0,35$; d.d.l. = 20). En fait, cette approche ne renseigne pas vraiment sur l'efficacité du traitement puisqu'il faut pouvoir prendre en compte la parasitémie initiale de chacun des deux groupes et le nombre de patients guéris par chacun des deux traitements. Néanmoins, on peut évaluer l'effectif nécessaire pour réduire le risque β sur la base d'une même différence de parasitémie et d'une efficacité constante des deux médicaments ($D_s = 0,359$) ; pour $\beta = 0,2$, l'effectif doit être de 850 sujets et pour $\beta = 0,1$, il sera de 1 200 personnes, ce qui est nettement plus raisonnable.

Comparaison de deux échantillons appariés

Les tests de comparaison de moyennes ci-dessus concernent des échantillons indépendants. On peut chercher à comparer des moyennes d'échantillons appariés, c'est-à-dire dont les variables sont associées par paires. L'effet d'un traitement peut ainsi être évalué sur chaque sujet en comparant la moyenne des variables appariées avant et après traitement. La principale condition à remplir est que le nombre de paires soit égal ou supérieur à 30. L'hypothèse nulle est l'absence de différence au sein de chaque paire.

Le principe du test repose sur le fait, si l'hypothèse nulle est vérifiée, que la moyenne des différences de chaque paire (x, y) tend vers 0 avec le nombre de paires. On calcule la différence entre les deux valeurs de chaque paire ($d_i = x_i - y_i$). Soit la moyenne m_d , la variance des différences s_d^2 et l'écart-type de la moyenne des différences s_{md} :

$$m_d = \frac{\sum d_i}{n} \quad s_d^2 = \frac{\sum d_i^2 - \frac{(\sum d_i)^2}{n}}{n-1} \quad s_{md} = \sqrt{\frac{s_d^2}{n}} \quad \varepsilon = \frac{|m_d|}{s_{md}}$$

Le degré de signification p correspondant à la valeur de ε est lu dans la table de l'écart-réduit (table 2, annexe 5).

Encadré 37
Comparaison de deux moyennes de séries appariées
 (données fictives)

On cherche à évaluer l'efficacité d'un remède traditionnel à base de plante sur le diabète. Trente patients présentant un diabète de type II (non insulino-dépendant) reçoivent le traitement pendant un mois. Le test compare la glycémie avant et après traitement en se basant sur la différence de glycémie chez le même patient. Avant traitement, la moyenne des glycémies chez les patients est $m_A = 1,96 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$, la variance $s_A = 0,24$; après traitement, la moyenne $m_B = 1,82 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ et la variance $s_B = 0,21$. Après appariement, on calcule la somme des différences au sein de chaque paire $\Sigma d_i = 4,4$ et la moyenne des différences $m_d = 0,15$. La somme du carré des différences $\Sigma d_i^2 = 1,22$ et le carré de la somme des différences $(\Sigma d_i)^2 = 19,36$. Avec un tableur, ces calculs sont rapides et relativement simples.

$$s_d^2 = \frac{1,22 - \frac{19,36}{30}}{30 - 1} = \frac{0,57}{29} = 0,02 \qquad s_{md} = \sqrt{\frac{s_d^2}{n}} \qquad \varepsilon = \frac{0,15}{0,025} = 6$$

Le risque lu dans la table de l'écart-réduit (annexe 5) pour $\varepsilon = 6$ est très faible, ce qui est en faveur d'une différence significative ($p < 10^{-6}$). Il faut noter que la comparaison de moyennes sans appariement n'est pas significative ($t = 1,14$; $p = 0,25$), même dans le cas d'un test unilatéral, c'est-à-dire n'envisageant que la possibilité d'une réduction de la glycémie.

Ce résultat montre la très grande puissance d'un test sur des séries appariées. En effet, le sens univoque des différences de glycémies observées (87 % des glycémies ont baissé) compense la relative faiblesse de la différence au sein de chaque paire ($0,15 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ en moyenne). Toutefois, cette puissance comporte un revers : un biais systématique même discret, comme un changement de régime proposé par l'investigateur, une modification de l'étalonnage de la technique biochimique utilisée par le laboratoire effectuant les mesures ou un changement de réactifs, peut expliquer la réduction de la glycémie. Une réponse à ce problème pourrait être apportée par un essai croisé, ce qui nécessite un changement radical de plan expérimental, donc une nouvelle étude. En revanche, on peut penser qu'une posologie insuffisante est à l'origine de la faiblesse de la réponse. À cet égard, même si la différence est fortement significative, on peut s'interroger sur l'intérêt d'un traitement qui maintient la glycémie à un niveau inacceptable : le praticien doit alors reprendre l'initiative sur l'investigateur.

Lorsque le nombre de paires est inférieur à 30, le même test est applicable, en utilisant la table de Student (table 3, annexe 5) pour un d.d.l. = $n - 1$.

ANALYSE DE VARIANCE

L'analyse de la variance, aussi appelée test F, ANOVA ou test de Fisher-Snedecor, permet la comparaison des moyennes de plusieurs groupes. Le nombre de groupes ainsi que leur effectif n'ont aucune influence sur la validité du test. En revanche, la distribution de toutes les variables analysées doit répondre à une loi normale. L'hypothèse nulle est l'égalité de toutes les moyennes. En cas de rejet de cette hypothèse, il faudra comparer toutes les moyennes deux à deux pour identifier celles qui diffèrent.

L'égalité des moyennes est vérifiée si la variance des variables entre les échantillons (= inter groupes) est proche de celle des variables à l'intérieur de chaque échantillon (= intra groupe).

Chaque échantillon, d'effectif n_i et de variables x_i , est caractérisé par sa moyenne m_i et sa variance s_i^2 , tels que :

$$m_i = \frac{\sum x_i}{n_i} \pm t \frac{s_i}{\sqrt{n_i}}$$

Le principe de l'analyse de variance repose sur le rapport entre la variance inter groupes, qui mesure l'écart entre chaque valeur et la moyenne générale des échantillons, et la variance résiduelle, qui considère la variance interne de chaque échantillon.

La variance inter groupes V_T est égale à la somme du carré des écarts de la moyenne de chaque échantillon (m_i) à la moyenne générale (M), tenant compte de l'effectif correspondant (n_i) et pondérée par le nombre d'échantillons (C), soit :

$$V_T = \frac{\sum [n_i (m_i - M)^2]}{C - 1}$$

La variance intra groupe, V_R correspond à la somme des variances de chaque échantillon, calculées par les carrés des écarts de chaque valeur (x_i) à la moyenne de l'échantillon (m_i), pondérée par leur effectif respectif, soit :

$$V_R = \frac{\sum (x_i - m_i)^2}{\sum (n_i - 1)}$$

L'hypothèse nulle est rejetée si le rapport des variances inter groupes et intra groupe F est supérieur au seuil donné par la table de $F_{(C-1, N-C, \alpha)}$ (table 4 ; annexe 5) pour la valeur du risque α choisi.

$$F = \frac{V_T}{V_R}$$

Le degré de liberté (d.d.l.) est calculé par la formule $(C - 1)$ horizontalement et $(N - C)$ verticalement, où C est le nombre d'échantillons et N l'effectif total.

Encadré 38

Comparaison de plusieurs moyennes (données fictives)

Au cours de l'essai clinique du traitement traditionnel contre le diabète, il est suspecté une différence en fonction du sexe. L'hypothèse nulle devient alors que tous les groupes (hommes avant et après traitement ainsi que femmes avant et après traitement) sont identiques. Les données brutes (en $g \cdot l^{-1}$) sont les suivantes :

hommes	avant	A	1,8	1,9	2,4	2,7	1,6	1,9	1,3	1,3	2,4	2,8	1,8	2,6	1,8	1,5		
	après	B	1,7	1,8	2,3	2,6	1,5	2	1,1	1,1	2,2	2,6	1,5	2,5	1,7	1,4		
femmes	avant	C	1,7	2,1	1,5	2,4	1,6	1,3	3	1,9	2	1,4	1,7	1,6	2,4	2,5	1,5	2,5
	après	D	1,8	2	1,3	1,9	1,7	1,2	2,7	1,5	1,9	1,3	1,8	1,4	2,1	2,2	1,4	2,3

Les calculs donnent : $C = 4$; $n_A = 14$; $n_B = 14$; $n_C = 16$; $n_D = 16$; $N = 60$; $M = 1,89$; $m_A = 1,99$; $m_B = 1,86$; $m_C = 1,94$; $m_D = 1,78$
 $\Sigma [n_i (m_i - M)^2] = 0,38$ et $\Sigma (x_i - m_i)^2 = 13,14$

$$V_T = \frac{0,38}{3} = 0,13 \quad V_R = \frac{13,96}{56} = 0,23 \quad F = \frac{0,13}{0,23} = 0,54$$

L'hypothèse nulle ne peut être rejetée et les moyennes ne diffèrent pas significativement. F est, en effet, très inférieur au seuil donné par la table de F (table 4 ; annexe 5). Celui-ci est lu à l'intersection des d.d.l. $C - 1 (= 3)$ horizontalement et $N - C (= 56)$ verticalement, soit à l'intersection de la colonne 3 et de la ligne 60. Pour un risque $\alpha = 0,05$, le seuil est de 2,76.

COMPARAISON DE DISTRIBUTIONS, LE χ^2

Le χ^2 , encore appelé test de conformité, est un test simple et robuste. Il est largement utilisé dès qu'il s'agit de comparer deux distributions ou plus. L'hypothèse nulle est la conformité d'une distribution observée à une distribution théorique connue ou entre deux distributions observées.

La seule condition d'utilisation est que l'effectif théorique (ou estimé) de chaque classe soit égal ou supérieur à 5. Outre qu'il est toujours possible de procéder à des

regroupements de classe, il a été montré que cette condition n'était pas nécessaire et que l'on pouvait accepter des effectifs inférieurs à 5, sous réserve que les effectifs de 80 % des classes au moins soient égaux ou supérieurs à 5 (SCHERRER, 1984). La formule générale du χ^2 , où o_i sont les valeurs observées et c_i les valeurs correspondantes théoriques, est la suivante :

$$\chi^2 = \sum \frac{(o_i - c_i)^2}{c_i}$$

Le nombre de degrés de liberté (d.d.l.) est le produit du nombre de lignes moins 1 par le nombre de colonnes également diminué de 1, transcrit classiquement par la formule d.d.l. = (L - 1) (C - 1). Une valeur du χ^2 inférieure au seuil donné dans la table (table 5 ; annexe 5), pour le risque α et le nombre de d.d.l. correspondants, conduit à ne pas rejeter l'hypothèse nulle.

Encadré 39

Comparaison de fréquence : test du χ^2 (données fictives)

L'étude sur les antipaludéens (encadré 34) peut être traitée à l'aide du χ^2 . L'hypothèse nulle est toujours que les traitements ne diffèrent pas l'un de l'autre. Les fréquences calculées sont le produit du total de la ligne et de la colonne correspondant à chaque observation divisé par l'effectif total de l'essai, selon le tableau suivant :

	CQ	SP	Total
Guéris	84 $98 \times 171 / 193 = 86,8$	87 $95 \times 171 / 193 = 84,2$	171
Échec	14 $98 \times 22 / 193 = 11,2$	8 $95 \times 22 / 193 = 10,8$	22
Total	98	95	193

$$\chi^2 = \frac{(84 - 86,8)^2}{86,8} + \frac{(14 - 11,2)^2}{11,2} + \frac{(8 - 10,8)^2}{10,8} + \frac{(87 - 84,2)^2}{84,2} = 1,64$$

La différence de traitement n'est pas significative (d.d.l. = 1 ; p = 0,2). La similitude avec le résultat obtenu avec le test de comparaison de pourcentage ne doit pas surprendre : les deux méthodes sont en fait absolument équivalentes puisque la valeur du χ^2 est le carré de celle du test de comparaison des moyennes. En conséquence, la puissance est également très médiocre.

Le test du χ^2 connaît de nombreuses applications en épidémiologie (encadré 40) permettant de comparer les distributions de deux caractères ou plus au sein de deux échantillons ou plus. La plupart se calculent selon la formule ci-dessus. Deux d'entre eux diffèrent toutefois, le χ^2 de Mac Nemar, qui permet de tester les discordances entre deux séries appariées (cf. « Test de Mac Nemar et analyse séquentielle », p. 173) et le χ^2 de tendance, qui vérifie l'existence d'une liaison hiérarchique entre deux séries. Ce dernier est relativement peu utilisé au cours des essais cliniques, à l'inverse du χ^2 classique.

Encadré 40
Utilisation du χ^2

Test	Variables	Utilisations
χ^2 d'homogénéité	Qualitatives binaires ou nominales.	Compare la distribution de deux échantillons (test 2 x 2) ou plus de deux échantillons.
χ^2 d'ajustement	Qualitatives nominales.	Compare une distribution observée à une distribution théorique.
χ^2 de conformité	Qualitatives nominales.	Compare deux distributions observées entre elles.
χ^2 d'indépendance	Qualitatives nominales.	Teste l'absence d'une liaison entre deux ou plusieurs variables.
χ^2 de Mac Nemar	Qualitatives binaires.	Compare la distribution de deux séries appariées.
χ^2 de tendance	Qualitatives binaires et ordinales.	Teste l'absence d'une liaison entre deux ou plusieurs variables.
Logrank	Censurées.	Compare des courbes de survie.

TEST EXACT DE FISHER

Le test exact de Fisher est un test 2 x 2, c'est-à-dire comparant 2 variables binaires au sein de 2 échantillons, s'appliquant lorsque le faible effectif n'autorise pas l'utilisation du χ^2 . Ce test mesure la probabilité d'obtenir deux échantillons aussi différents ou davantage que ceux observés. Des échantillons virtuels sont considérés sur la base

d'un effectif identique, c'est-à-dire sans changer les totaux de lignes et de colonnes, mais avec toutes les répartitions possibles des valeurs dans les cases correspondantes. Le rapport entre l'ensemble des paires indépendantes entre elles de même distribution et la totalité des paires, également indépendantes mais de distribution différente pour les mêmes totaux marginaux, est égal à la probabilité d'observer cette distribution. La somme des probabilités de toutes les répartitions possibles donne le degré de signification p . Le calcul fait appel à l'analyse combinatoire, ce qui nécessite des logiciels adaptés.

Le test exact de Fisher permet d'estimer la probabilité de survenue d'un événement rare (effet indésirable, par exemple) dans un échantillon de faible effectif (phase I ou II).

TESTS DE CORRÉLATION

Ces tests explicatifs sont peu utilisés au cours des essais cliniques. Ils peuvent éventuellement servir à montrer une indépendance statistique entre deux variables quantitatives, de préférence continue, comme la relation entre deux paramètres biologiques. Une forte corrélation doit inciter à rechercher un lien de cause à effet, mais il faut se rappeler qu'il ne le démontre jamais. Lorsque l'une des variables est maîtrisée, ce qui peut être le cas lors d'un essai clinique, on parle alors de régression. La régression concerne plus particulièrement deux séries de variables dont l'une peut être considérée comme explicative de l'autre. Les conditions d'application du test présenté ici sont que la distribution de la variable soit normale et sa variance constante.

Le coefficient de corrélation ou de régression (r) est une fonction des variances des deux variables et de leur covariance.

$$r = \frac{\sum(x_i - m_x)(y_i - m_y)}{\sqrt{\sum(x_i - m_x)^2 \sum(y_i - m_y)^2}}$$

Le coefficient de corrélation peut prendre toutes les valeurs comprises entre -1 et $+1$, définissant une liaison linéaire parfaite, respectivement négative et positive. L'absence de liaison entraîne un coefficient de corrélation égal à 0 , donc une indépendance entre

les deux échantillons. Le seuil de probabilité que le coefficient ne doit pas dépasser pour signifier la liaison linéaire est donné par la table 6 (annexe 5) en fonction du degré de liberté calculé à partir du nombre de paires n , soit d.d.l. = $n - 2$.

Encadré 41

Liaison entre deux échantillons (données fictives)

L'essai du traitement traditionnel contre le diabète (encadré 37) peut également être évalué à l'aide du test de corrélation. En effet, si une liaison linéaire existe entre les deux variables, avant et après traitement, le coefficient de corrélation sera proche de $|1|$. Le signe nous précisera même le sens de la relation : en cas d'efficacité du traitement, il sera positif.

$$r = \frac{6,31}{\sqrt{6,99 \times 6,20}} = \frac{6,31}{6,58} = 0,96$$

La table du coefficient de corrélation nous donne, pour $\alpha = 0,05$ et d.d.l. = 28 un seuil compris entre 0,35 et 0,38, soit très inférieur à 0,96 ($p < 0,01$). L'hypothèse nulle de l'absence de liaison est rejetée et l'on peut admettre une forte corrélation positive entre les deux échantillons. Les causes de cette relation, bien entendu, ne sont pas plus explicites qu'avec le test de comparaison de moyennes de séries appariées (encadré 37).

TESTS NON PARAMÉTRIQUES

L'intérêt des tests non paramétriques tient à leur robustesse. Ils peuvent, en conséquence, être utilisés pour de faibles effectifs ou lorsque la distribution ne suit pas une loi gaussienne. Ils servent, notamment, à comparer des événements rares, comme les effets indésirables, d'où leur intérêt au cours des essais cliniques. Ils permettent également de vérifier une liaison entre des variables qualitatives ou une variable qualitative et une variable quantitative quelle que soit sa distribution.

Leur utilisation s'est largement développée avec la généralisation des ordinateurs, particulièrement des tableurs, qui facilitent le tri des données. Très simples et sans contraintes majeures, ces tests présentent un grand intérêt dans le cadre de l'évaluation thérapeutique. Il faut toutefois se souvenir qu'ils concernent souvent des varia-

bles qui peuvent avoir une forte composante subjective (intensité de la douleur, appréciation d'une évolution, couleur...) et que la rigueur méthodologique doit être renforcée. Il pourra ainsi être utile de valider au préalable la définition ou les critères du caractère étudié, voire de mesurer les divergences de jugement entre deux investigateurs ou à deux périodes de l'étude, notamment après une période d'interruption, par des tests appropriés (encadré 47).

Test de Wilcoxon

Le test de Wilcoxon permet de comparer les moyennes de deux échantillons de variables quantitatives discrètes ou non. Les conditions d'application ne nécessitent ni distribution particulière des variables, ni égalité des variances. L'effectif de chaque échantillon doit être au moins égal à 10.

Le principe du test repose sur la comparaison des rangs des valeurs de chaque échantillon sans tenir compte de la valeur de la variable. En pratique, on commence par classer l'ensemble des valeurs par ordre croissant et numéroter chacune en fonction de son rang. Lorsque 2 ou plusieurs valeurs sont égales, on leur attribue la moyenne des rangs correspondants. L'hypothèse nulle est que les sommes des rangs de chaque échantillon, pondérées par la variance, sont égales.

Soit deux échantillons A et B, d'effectif respectif n_A et n_B ($n_A + n_B = N$) et la somme des rangs d'une des deux séries w_A (le même résultat serait obtenu avec w_B) :

$$W = \frac{w_A - \frac{n_A(N+1)}{2}}{\sqrt{\frac{n_A n_B (N+1)}{12}}}$$

Le degré de signification p correspondant à W est lu dans la table de l'écart-réduit (table 2 ; annexe 5). Dans le cas d'*ex aequo* nombreux, la variance est surestimée et il est nécessaire de la pondérer par une valeur Q que l'on soustrait au dénominateur. Cette valeur prend en compte les effectifs n_A et n_B ainsi que l'importance des *ex aequo* selon la formule $T_i = t_i^3 - t_i$, où t est le nombre de valeurs identiques dans chaque groupe d'*ex aequo*.

$$Q = \frac{n_A n_B \sum T_i}{12 N (N - 1)}$$

Encadré 42
Comparaison de deux séries par le test de Wilcoxon
 (données fictives)

Nous avons vu lors de l'essai clinique du traitement traditionnel contre le diabète que les moyennes entre hommes et femmes différaient légèrement. On cherche à vérifier qu'avant traitement les deux populations sont homogènes. Le nombre de paires ($n = 14$) est insuffisant pour un test de comparaison de moyennes. Pour la commodité de la présentation, la glycémie des femmes figure en gras.

hommes	1,8	1,9	2,4	2,7	1,6	1,9	1,3	1,3	2,4	2,8	1,8	2,6	1,8	1,5		
femmes	1,7	2,1	1,5	2,4	1,6	1,3	3	1,9	2	1,4	1,7	1,6	2,4	2,5	1,5	2,5

Classement des valeurs par ordre croissant :

$g \cdot l^{-1}$	1,3	1,3	1,3	1,4	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,9
rang*	2	2	2	4	6	6	6	9	9	9	11,5	11,5	14	14	14	17
$g \cdot l^{-1}$	1,9	1,9	2	2,1	2,4	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,6	2,7	2,8	3		
rang*	17	17	19	20	22,5	22,5	22,5	22,5	25,5	25,5	27	28	29	30		

* En cas de valeurs égales, le rang des *ex aequo* est la moyenne des rangs qu'ils occupent : pour la valeur 1,3 représentée aux 3 premiers rangs, le numéro de rang est égal à $(1 + 2 + 3) / 3$, soit $6 / 3 = 2$.

On calcule ensuite la somme des numéros de rangs des valeurs de la glycémie chez les hommes (en maigre), soit $w_A = 224$. Pour $n_A = 14$, $n_B = 16$ et $N = 30$, le calcul de W est le suivant :

$$W = \frac{224 - \frac{14(30+1)}{2}}{\sqrt{\frac{14 \times 16(30+1)}{12}}} = \frac{224 - \frac{434}{2}}{\sqrt{\frac{6944}{12}}} = \frac{224 - 217}{\sqrt{578,67}} = \frac{7}{24,06} = 0,29$$

Pour $W = 0,29$, le degré de signification est $p = 0,77$ et l'hypothèse nulle n'est pas rejetée, c'est-à-dire que la distribution des glycémies est la même chez les hommes et chez les femmes. La comparaison des glycémies après traitement entre hommes et femmes conduit à un résultat similaire : $W = 0,35$; $p = 0,72$. Après correction par $Q = 8,24$, $W = 0,44$ et $p = 0,66$.

Lorsque les séries ne sont pas indépendantes et que chaque valeur d'un des échantillons est liée à une valeur de l'autre, une variante du test de Wilcoxon (ou test T de Wilcoxon) peut être utilisée. La seule condition d'application de ce test est que le nombre de paires dont la différence n'est pas nulle soit supérieur à 20. Les différen-

ces entre les valeurs homologues de chaque série sont classées en fonction de leur valeur absolue et l'on effectue la somme des rangs correspondant aux différences positives (w_p). Soit n le nombre de couples appariés dont la différence n'est pas nulle, l'équation devient :

$$W = \frac{w_p - \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

Le degré de signification p est également donné par la table de l'écart-réduit (table 2 ; annexe 5).

Le test de Mann-Whitney, ou test U , est parfaitement équivalent et répond aux mêmes conditions d'utilisation.

Encadré 43

Comparaison de deux séries appariées par le test T de Wilcoxon (données fictives)

Ce test peut être utilisé à la place de la comparaison de moyennes de deux échantillons appariés (p. 162).

On calcule, pour chaque sujet, la différence entre la glycémie avant et après traitement. Les différences nulles (absentes ici) sont exclues. Les paires testantes, $n = 30$ puisque aucune n'est nulle, sont ensuite classées par ordre croissant de leur valeur absolue. Le numéro de rang qui est attribué à chacune est obtenu selon le même procédé que pour le test de Wilcoxon : le rang des paires *ex aequo* est la moyenne des rangs de ces paires. Seuls les numéros de rangs correspondant aux différences positives (ici, on en compte 27 écrites en gras) seront additionnés pour obtenir w_p .

avant traitement	1,8	1,9	2,4	2,7	1,6	1,9	1,3	1,3	2,4	2,8	1,8	2,6	1,8	1,5	1,7
après traitement	1,7	1,8	2,3	2,6	1,5	2	1,1	1,1	2,2	2,6	1,5	2,5	1,7	1,4	1,8
différence	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	-0,1
n° de rang	9	9	9	9	9	9	21	21	21	21	26,5	9	9	9	9

avant traitement	2,1	1,5	2,4	1,6	1,3	3	1,9	2	1,4	1,7	1,6	2,4	2,5	1,5	2,5
après traitement	2	1,3	1,9	1,7	1,2	2,7	1,5	1,9	1,3	1,8	1,4	2,1	2,2	1,4	2,3
différence	0,1	0,2	0,5	-0,1	0,1	0,3	0,4	0,1	0,1	-0,1	0,2	0,3	0,3	0,1	0,2
n° de rang	9	21	30	9	9	26,5	29	9	9	9	21	26,5	26,5	9	21

Encadré 43 (suite)

Comparaison de deux séries appariées par le test T de Wilcoxon

(données fictives)

$$n = 30 \quad w_p = 429$$

$$W = \frac{429 - \frac{30(30+1)}{4}}{\sqrt{\frac{30(30+1)(60+1)}{24}}} = \frac{429 - \frac{930}{4}}{\sqrt{\frac{56730}{24}}} = \frac{429 - 232,5}{\sqrt{2363,75}} = \frac{196,5}{48,62} = 4,04$$

Pour $W = 4,04$, la table de l'écart-réduit (table 2 ; annexe 5) donne $p < 10^{-4}$. Ce résultat correspond à celui qui avait été obtenu avec le test de comparaison de moyennes. Le nombre élevé d'*ex aequo* n'est pas rédhitoire puisqu'il tend à sous-estimer la valeur de W ; cela deviendrait un handicap si W se situait à la limite du seuil de signification et nécessiterait alors de soustraire Q au dénominateur (ici, $Q = 8,14$ et $W = 4,85$ et $p < 10^{-6}$).

En tout état de cause, l'interprétation de ce résultat hautement significatif comporte les mêmes restrictions que celles exposées dans l'encadré 37.

Test de Kruskal-Wallis

Ce test permet de comparer entre elles les moyennes de plusieurs échantillons indépendants ; il est l'équivalent non paramétrique de l'analyse de la variance. L'effectif de chaque échantillon doit être supérieur à 10. La normalité de la distribution et l'égalité des variances ne sont pas exigées. L'hypothèse nulle est que toutes les séries présentent une distribution similaire. La distribution de la probabilité est la même que celle du χ^2 , ce qui explique que l'on utilise ce symbole pour désigner le test de Kruskal-Wallis.

Le principe du test est fondé sur le calcul de la moyenne des rangs de chaque échantillon. Toutes les valeurs sont classées par ordre croissant et leur rang est déterminé par leur position ou, dans le cas des *ex aequo*, en calculant la moyenne des rangs de tous les *ex aequo* entre eux. On note n_i et w_i , respectivement l'effectif et le rang moyen de chaque échantillon, et $N = \sum n_i$. Le rang moyen général W est obtenu à partir de l'ensemble des valeurs. Le nombre d'échantillons est C .

$$W = \frac{(N+1)}{2} \quad \chi^2 = \frac{12}{N(N+1)} \sum n_i (w_i - W)^2$$

Le degré de signification p correspondant au résultat du test est lu dans la table du χ^2 , pour un nombre de d.d.l. = C - 1 (table 5 ; annexe 5).

Encadré 44

Comparaison de trois moyennes par le test de Kruskal-Wallis
(données fictives)

Après tirage au sort de patients atteints de paludisme en vue d'évaluer un nouveau traitement, on cherche à vérifier que la parasitémie moyenne de chacun des trois groupes constitués ne diffère pas significativement (hypothèse nulle). Le tableau suivant donne les parasitémies des patients appartenant aux différents groupes. Chaque groupe présente une typographie distincte pour faciliter l'identification ultérieure des rangs.

groupe A	800	1 500	500	1 000	3 000	5 000	10 000	2 000	300	1 200			
groupe B	400	200	6 000	1 500	700	17 000	100	900	2 500	900	3 500	1 300	
groupe C	1 000	45 000	600	7 000	200	1 100	3 600	900	300	1 800	900	1 000	100

parasitémies	100	100	200	200	300	300	400	500	600	700	800	900
rangs	1,5	1,5	3,5	3,5	5,5	5,5	7	8	9	10	11	13,5
parasitémies	900	900	900	1 000	1 000	1 000	1 100	1 200	1 300	1 500	1 500	1 800
rangs	13,5	13,5	13,5	17	17	17	19	20	21	22,5	22,5	24
parasitémies	2 000	2 500	3 000	3 500	3 600	5 000	6 000	7 000	10 000	17 000	45 000	
rangs	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	

La somme des rangs du groupe A (5,5 + 8 + 11 + 17 + 20 + 22,5 + 25 + 27 + 30 + 33) est égale à 199, la somme des rangs du groupe B (1,5 + 3,5 + 7 + 10 + 13,5 + 13,5 + 21 + 22,5 + 26 + 28 + 31 + 34) est égale à 211,5 et celle du groupe C (1,5 + 3,5 + 5,5 + 9 + 13,5 + 13,5 + 17 + 17 + 19 + 24 + 29 + 32 + 35) à 219,5.

$$n_A = 10 ; n_B = 12 ; n_C = 13 ; N = n_A + n_B + n_C = 35$$

$$w_A = 19,9 ; w_B = 17,6 ; w_C = 16,9 ; W = (35 + 1)/2 = 18$$

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \frac{12}{35} \times \frac{10(19,9 - 18)^2 + 12(17,6 - 18)^2 + 13(16,9 - 18)^2}{35 + 1} \\ &= \frac{12}{35} \times \frac{53,96}{36} = 0,34 \times 1,5 = 0,51 \end{aligned}$$

Pour $\chi^2 = 0,51$, avec un d.d.l. = C - 1 = 2, la table donne $p > 0,5$. L'hypothèse nulle n'est pas rejetée et la distribution des parasitémies n'est pas différente dans les trois groupes de patients.

Test de Mac Nemar et analyse séquentielle

Ce test simple à exécuter est utilisé pour comparer une variable qualitative entre deux séries appariées. On ne considère que les paires divergentes. Il ne demande aucune condition particulière de distribution et peut s'appliquer à partir d'un effectif de 6 paires divergentes. L'hypothèse nulle est l'absence de différence entre les deux séries.

Soit le nombre a de paires pour lesquelles $A > B$ et b celui des paires où $B > A$, le χ^2 répond à l'une des deux formules suivantes, selon l'effectif.

$$\text{quand } \frac{(a+b)}{2} \geq 5 \quad \chi^2 = \frac{(a-b)^2}{(a+b)}$$

$$\text{quand } 3 < \frac{(a+b)}{2} < 5 \quad \chi^2 = \frac{(|a-b| - 1)^2}{(a+b)}$$

Le degré de signification p est lu dans la table de χ^2 pour un d.d.l. = 1 (table 5, annexe 5).

Ce test peut également être utilisé pour effectuer une analyse séquentielle. Toutefois, la valeur du risque α est choisie de telle sorte qu'elle corresponde au risque $\alpha = 0,05$ en fin d'essai. Cette valeur dépend de la proportion attendue d'échec, c'est-à-dire H_1 , qui détermine également le nombre de paires à inclure. Elle est donnée par une table spécifique.

TABLES ET COURBES DE SURVIE

L'analyse de survie est une méthode d'évaluation diachronique de la probabilité de constater un statut déterminé chez les sujets appartenant à une population dont le suivi est longitudinal. Elle tient également compte des personnes dont le statut n'est pas connu (perdus de vue). Le statut peut concerner la survie (vivant *versus* décédé), ou tout état défini au préalable et sur lequel l'intervention présente un impact que l'on cherche à mesurer ou comparer (guéri *versus* malade ; immun *versus* non immun, etc.).

La période d'étude couvre la durée de surveillance comprise entre l'entrée du sujet dans l'étude (naissance, inclusion, événement initial) et sa sortie pour une raison

quelconque : décès (lié ou non à l'intervention), abandon, arrêt de l'étude... Cette période est différente pour chacun des sujets, non seulement parce qu'ils sortent de l'étude à des moments différents, mais aussi parce qu'ils peuvent y rentrer à des instants distincts. En principe, l'entrée et la sortie constituent deux événements définissant les bornes de l'intervalle de suivi du sujet. Le recueil de l'information fait appel à deux techniques : des recensements à intervalles réguliers, qui permettent de connaître la situation à un instant T , ou le suivi personnalisé de chaque sujet en permanence, beaucoup plus informatif mais aussi beaucoup plus coûteux et complexe. L'analyse fait principalement appel à des graphiques portant en abscisse le temps et en ordonnée la probabilité de survie (100 % à T_0) selon deux méthodes principales : la courbe de Kaplan-Meier et la méthode actuarielle. La comparaison de plusieurs courbes est possible à l'aide du test de logrank qui suit la distribution du χ^2 , dans les conditions d'applications du test.

Cette méthode concerne plus particulièrement l'évaluation de traitements de longue durée, l'intervention sur des maladies chroniques (tuberculose, lèpre, diabète, HTA) ou des interventions préventives, efficacité vaccinale notamment.

Tables de survie

Les tables de survie permettent d'évaluer la probabilité S_i d'observer la variable d'intérêt au sein de la population surveillée à l'instant t_i .

$$S_i = \frac{\text{Sujets vivants à } T_i}{\text{Population suivie}}$$

Le nombre de sujets vivants (ou répondant au critère observé), V , est mesuré en déduisant de la population initiale le nombre de sujets ayant quitté l'étude pour une cause quelconque (décès, abandon, exclusion, perdu de vue, etc.). Pour plus de commodité, compte tenu des difficultés pour obtenir l'information dans les conditions réelles, on admet que les sujets soustraits de l'étude appartiennent à deux groupes seulement : les décédés, c'est-à-dire ceux dont le statut est opposé au caractère observé (D), et les exclus (E), sans présumer de la raison de cet abandon. Il est alors possible de construire une table de survie (tabl. II) en notant à chaque rendez-vous, recensement ou recueil d'information (T_i), la valeur de V_i , D_i et E_i . La probabilité de survie est notée p et celle de décès q , telles que $p + q = 1$.

Tableau II
Construction d'une table de survie

Temps	Vivants	Décédés	Exclus	Probabilité décès q	Probabilité survie p	Fonction de survie S
T_0	V_0	0	0	$q_0 = 0$	$p_0 = 1$	$S_0 = 1$
T_1	V_1	D_1	E_1	$q_1 = \frac{D_1}{V_1 - E_1}$	$p_1 = 1 - q_1$	$S_1 = S_0 p_1$
T_2	V_2	D_2	E_2	$q_2 = \frac{D_2}{V_2 - E_2}$	$p_2 = 1 - q_2$	$S_2 = S_1 p_2$
T_i	V_i	D_i	E_i	$q_i = \frac{D_i}{V_i - E_i}$	$p_i = 1 - q_i$	$S_i = S_{i-1} p_i$

Courbes de survies

La table de survie peut être représentée par une courbe. La date de survenue de l'événement d'intérêt est généralement facile à obtenir : les dispositions sont prises pour cela. En revanche, les abandons sont parfois plus difficiles à dater et, le plus souvent, constatés *a posteriori*, « par défaut ». Il existe deux types de représentations graphiques.

■ La courbe de Kaplan-Meier représente l'estimation de la probabilité de survie entre deux rendez-vous. Celle-ci est supposée constante sur l'intervalle, donc prend la forme d'un segment horizontal. Le décès, constaté au moment où il se produit ou lors du rendez-vous suivant, est marqué par un saut de la probabilité de survie. Les sujets exclus, que l'on peut signaler par un symbole sur la barre horizontale au moment de leur exclusion si l'on connaît la date et la cause de leur sortie, ne sont pas considérés comme ayant quitté l'étude avant le rendez-vous ou l'événement suivant où ils seront alors considérés comme définitivement exclus. Cela permet de les distinguer des sujets décédés. Néanmoins, faute d'informations spécifiques, il est convenu de les faire sortir arbitrairement de l'étude lors de la survenue de l'événement d'intérêt ou du recensement suivant.

■ Dans la méthode actuarielle, l'intervalle de temps n'est plus déterminé par la survenue d'un événement, mais choisi à intervalle régulier et fixe. Les probabilités de survie sont donc calculées à chaque rendez-vous et reliées par une droite qui correspond à une intégration des sorties de l'étude, quelle qu'en soit la cause. Cette méthode est d'autant

plus précise que l'intervalle de temps entre les rendez-vous est bref. Dans le cas contraire, la perte d'information peut devenir importante, surtout s'il survient un événement intercurrent (épidémie, par exemple) qui joue le rôle de facteur de confusion.

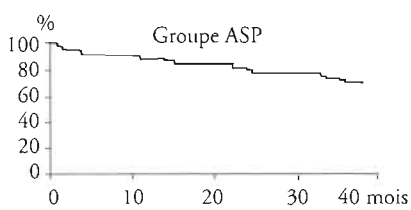
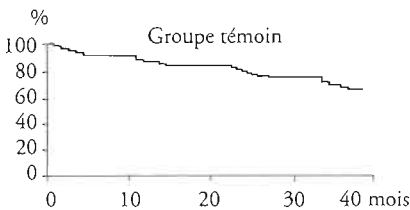
Encadré 45

Analyse de survie par la courbe de Kaplan-Meier (données fictives)

Un nouveau traitement intermittent contre le paludisme associant artésunate et sulfadoxine pyriméthamine (= ASP) est expérimenté. Le traitement consiste en une prise systématique d'ASP une fois par mois pendant la saison de transmission (d'août à décembre). Le groupe témoin reçoit un placebo d'aspect identique et dans les mêmes conditions. Tous les sujets sont surveillés de façon identique et traités en cas de maladie. Les éventuels accès palustres sont traités par de la quinine quel que soit le groupe d'appartenance.

Les patients sont tirés au sort, 104 dans le groupe témoin et 106 dans le groupe ASP. La surveillance est constante, mais les rendez-vous sont rythmés par le traitement mensuel. En dehors de la saison de transmission, aucune surveillance particulière n'est exercée. Pour permettre de vérifier l'acquisition d'une prémunition spécifique, l'étude couvre trois saisons de transmission, soit 41 mois au total.

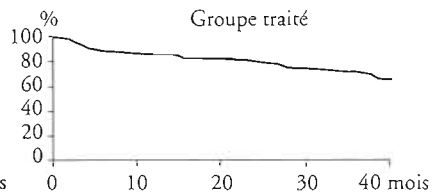
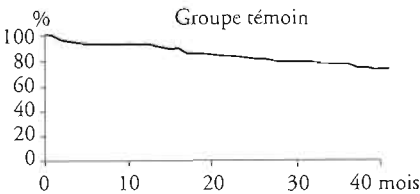
Dans le groupe témoin, on a observé 18 décès et 17 abandons (toutes causes confondues) et dans le groupe ASP, il y a eu 13 morts et 15 abandons. L'hypothèse nulle n'est pas rejetée et l'on conclut à l'absence de différence de mortalité entre les deux groupes ($\chi^2 = 1,25$; d.d.l. = 2 ; $p > 0,5$).



Encadré 46

Analyse de survie par la méthode actuarielle (données fictives)

Mêmes données que dans le tableau 45 présentées selon la méthode actuarielle.



Comparaison à l'aide du logrank

Le test du logrank compare les estimations de probabilité de survie de deux ou plusieurs groupes à l'aide d'un classique test du χ^2 . Les effectifs observés o_A et o_B correspondent au total des abandons dans les groupes A et B respectivement (ou le total des décédés si l'on veut ne considérer que cette information). Les valeurs calculées c_A et c_B sont la somme des nombres théoriques de décès dans les deux groupes à chaque rendez-vous. Pour V_i et D_i , respectivement le nombre de vivants et de décédés et/ou perdus de vue à T_i , les effectifs théoriques sont :

$$c_A = V_{Ai} \frac{D_{Ai} + D_{Bi}}{V_{Ai} + V_{Bi}}$$

$$c_B = o_A + o_B - c_A$$

La formule du χ^2 est la suivante :

$$\chi^2 = \sum \frac{(o_A - c_A)^2}{c_A} + \frac{(o_B - c_B)^2}{c_B}$$

Le degré de signification p est lu dans la table du χ^2 (table 5 ; annexe 5) pour un d.d.l. = 1.

Encadré 47

Comparaison de deux courbes de survie (données fictives)

Le test du logrank peut être utilisé pour comparer les deux courbes de survie des sujets traités et témoins présentées dans l'encadré 45. Les effectifs observés sont $o_A = 34$ et $o_B = 28$ (cumul décédés et exclus). Les effectifs théoriques sont obtenus sur un tableur en effectuant ligne à ligne, c'est-à-dire pour chaque rendez-vous T_i , le calcul de c_{Ai} : $c_A = 29,69$ et $c_B = 32,31$. Dans ces conditions, $\chi^2 = 1,2$ (d.d.l. = 1 ; $p > 0,5$). Par curiosité, il est possible d'effectuer la même opération sans considérer les exclus et en ne comptant que les décédés. Dans ce cas, $o_A = 18$ et $o_B = 13$. On calcule $c_A = 14,92$ et $c_B = 16,08$. On obtient $\chi^2 = 1,23$ (d.d.l. = 1 ; $p > 0,5$).

Dans la première hypothèse, pessimiste, les perdus de vue ont été assimilés aux décédés, ce qui n'est très probablement pas le cas pour la majorité d'entre eux. En revanche, l'hypothèse optimiste suppose que les perdus de vue sont vivants et ont abandonné pour des raisons qui sont indépendantes de l'essai, ce que rien ne permet d'affirmer. La réalité se situe entre les deux et p se trouve ici toujours supérieur à 0,5. De toute façon, H_0 n'est pas rejeté.

STRATÉGIE DE CHOIX D'UN TEST STATISTIQUE

L'ordre logique des critères permettant le choix d'un test statistique est le suivant : type de variable, taille de l'échantillon, nombre d'échantillons, distribution de la variable, appariement de cette dernière (tabl. III). La puissance est égale à $1 - \beta$ et dépend essentiellement du risque α fixé et de la taille de l'échantillon.

Tableau III
Tableau récapitulatif des conditions
d'utilisation des principaux tests statistiques

Test statistiques	Type de variable	Taille de chaque échantillon (n)	Nombre d'échantillons	Distribution de la variable	Variables appariées
Comparaison de pourcentages	Quantitative	$n \geq 30$	2	Indifférente	Non
Comparaison de moyennes	Quantitative	$n \geq 30$	2	Indifférente	Non
T de Student	Quantitative	$n < 30$	2	Normale	Non
Comparaison de moyennes appariées	Quantitative	$n \geq 30$	2	Normale	Oui
Analyse de variance	Quantitative	Indifférente	≥ 2	Normale	Non
χ^2	Quantitative ou qualitative	Modérée	≥ 2	Indifférente	Non
Corrélation	Quantitative	Indifférente	2	Normale	Oui
Wilcoxon	Quantitative	$n \geq 10$	2	Indifférente	Non
T de Wilcoxon	Quantitative	$n \geq 20$	2	Indifférente	Oui
Kruskal-Wallis	Quantitative	$n \geq 10$	≥ 2	Indifférente	Non
Mac Nemar	Qualitative	$n \geq 6$ paires divergentes	2	Indifférente	Oui
Logrank	Censurée	Indifférente	2	Indifférente	Non
Kappa	Quantitative et qualitative	Indifférente	≥ 2	Indifférente	Non

RÉPÉTITION DES TESTS STATISTIQUES

De multiples tests effectués sur la même variable influent sur le risque global d'erreur de première espèce α (fig. 10). Ce risque global quantifie la probabilité d'observer une différence faussement significative. De 5 % pour un test unique, elle passe à plus de 10 % dès le 3^e test appliqué sur la même variable, à 20 % au 10^e test et 25 % au 20^e. Lorsque des mesures sont répétées, il convient soit d'effectuer l'analyse sur la moyenne des données, soit d'appliquer une méthode statistique appropriée (analyse de variance multivariée, appariements, séries chronologiques). Mais il est souvent possible de limiter le nombre de tests...

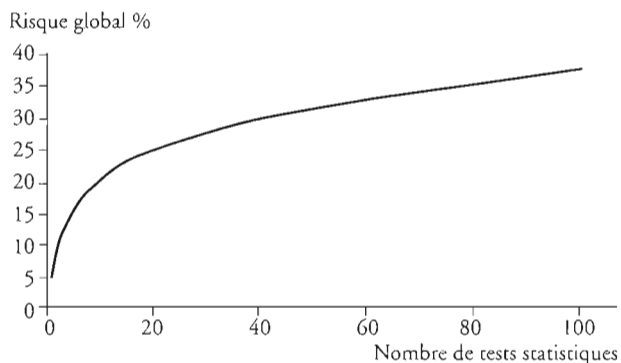


Figure 10
Augmentation du risque global α
en fonction du nombre de tests effectués

Causes d'erreurs et corrections

LES DIFFÉRENTS TYPES D'ERREUR

Parmi les erreurs qui peuvent altérer un essai clinique, outre l'imprécision des mesures et la variabilité naturelle, on peut en retenir deux principales : les biais et les facteurs de confusion. Ils peuvent longtemps passer inaperçus et, en définitive, invalider l'ensemble de l'étude.

Variabilité des mesures

Les mesures doivent être fidèles, c'est-à-dire reproductibles, justes et sensibles. L'intervalle de confiance d'une mesure, comme pour toute variable, permet d'estimer sa précision qui est inversement proportionnelle à l'intervalle de confiance. La technologie permet maintenant une excellente précision des mesures biologiques et anthropométriques. Toutefois, en Afrique, cela peut représenter un coût inacceptable et conduire à préférer des options conduisant à des mesures moins précises. En revanche, il peut être beaucoup plus délicat d'obtenir des évaluations reproductibles de paramètres qualitatifs, surtout s'ils sont subjectifs. Il est fréquent de constater des divergences d'appréciation entre investigateurs, renforcées par des facteurs linguistiques, culturels ou éducatifs : sévérité, douleur, couleur, volume, taille ou durée lorsqu'ils ne sont pas quantifiés par une mesure objective ou étalonnée au préalable. On peut percevoir l'importance de cette divergence à l'aide d'un test (encadré 48) et la considérer comme acceptable ou non, ce qui nécessitera d'y remédier.

De plus, la culture, le langage, l'éducation, la sensibilité ou l'habitude peuvent induire des formulations ou des interprétations très différentes selon les personnes, qu'il s'agisse des sujets ou des investigateurs. La couleur, la douleur, voire même certaines sensations (nausées, acouphènes, phosphènes, froid, chaud, céphalées, etc.) peuvent être ressenties – ou traduites – très différemment selon les sujets. Lorsque de telles variables sont utilisées pour mesurer une différence entre deux traitements, il convient au préalable de tester la validité de leur expression.

Encadré 48
Test de concordance ou test kappa

Ce test très simple permet de vérifier la reproductibilité d'une mesure ou la concordance entre deux investigateurs lors de l'estimation d'un même paramètre subjectif. Le principe est de comparer le coefficient de concordance observé C_o et le coefficient de concordance théorique C_c , calculé comme pour un test de χ^2 . Toutefois, il ne s'agit pas d'un χ^2 et le résultat, comme pour une corrélation, est compris entre -1 et $+1$, respectivement divergence et convergence absolues. Pour $\kappa = 0$, les concordances sont strictement dues au hasard.

mesures A mesures B	jugement 1	jugement 2	jugement 3	total
jugement 1	o_{11}	o_{12}	o_{13}	J_{B1}
jugement 2	o_{21}	o_{22}	o_{23}	J_{B2}
jugement 3	o_{31}	o_{32}	o_{33}	J_{B3}
total	J_{A1}	J_{A2}	J_{A3}	N

Il n'y a pas de conditions particulières d'application et le nombre de mesures ou de jugements est indifférent.

$$c_o = \frac{\text{Nombre de paires concordantes}}{\text{Nombre total de paires}} \quad c_c = \frac{J_{A1} + J_{B1} + J_{A2} + J_{B2} + J_{A3} + J_{B3}}{N^2}$$

$$\kappa = \frac{C_o - C_c}{1 - C_c}$$

Le pourcentage de concordance entre les différents jugements est donné par le coefficient kappa (κ %).

Erreurs systématiques

Un biais constitue une erreur systématique inattendue, quoique souvent prévisible, et qui, introduite involontairement dans une étude au moment du recueil des données ou de leur analyse, entraîne une estimation de paramètre systématiquement décalée par rapport à sa valeur théorique. C'est une explication fréquente pour interpréter une différence uniforme, surtout si elle est faible (encadré 37, p. 161).

Les biais peuvent être de quatre ordres :

- les biais de recrutement (ou de sélection) concernent les modalités de recrutement dépendant de schémas culturels différents, notamment dans l'offre ou le recours aux soins et le choix entre médecine traditionnelle et médecine moderne ; la population d'où l'on extrait l'échantillon n'est plus représentative, ni de la population générale, ni des malades sur lesquels on travaille ;
- les biais de jugement (ou d'évaluation) sont liés à la perception de la maladie ou de ses symptômes par le sujet et l'observateur, ainsi qu'à l'accoutumance que l'un et l'autre finissent par prendre au cours de l'étude ;
- les biais de médiatisation (ou de publication) sont dus aux effets d'annonce, aux publications dans les revues scientifiques ou la presse non spécialisée qui induisent des conceptions ou des perceptions subjectives ; les résultats négatifs sont délibérément passés sous silence au motif qu'ils sont de moindre intérêt tandis que certains essais cliniques positifs bénéficient d'une publicité exagérée, parfois redondante voire injustifiée, ce qui peut fausser leur impact réel ;
- les biais sémantiques ou culturels, particulièrement fréquents en Afrique, se situent au niveau d'une interprétation erronée d'un terme ou d'une mesure (cf. « Variabilité des mesures », p. 181). Par exemple, le terme « mal au cœur » appliqué en France aux nausées désigne en Afrique francophone, lorsqu'il est compris, les douleurs à la poitrine.

Un facteur de confusion provient d'une liaison dissimulée et inopinée entre deux variables, ou facteur de risque, pouvant entraîner une erreur d'interprétation des résultats de l'étude. L'âge et le sexe sont des facteurs de confusion classiques et modulent fréquemment la réponse thérapeutique. La morbidité, la sensibilité ou les mécanismes de défense évoluent avec la durée et la fréquence d'exposition mais aussi avec les transformations métaboliques ou immunologiques, tous facteurs fortement liés à l'âge et/ou au sexe. Le lieu de résidence, l'activité, certaines habitudes de vie ou les coutumes alimentaires peuvent avoir une forte implication sur le risque de contamination ou de diffusion d'un agent pathogène et constituer un facteur de confusion plus ou moins facile à déceler.

LES CORRECTIONS POSSIBLES

Des corrections permettent de réduire les causes d'erreur mais ne les évitent jamais totalement. Parfois, elles peuvent même rajouter un biais ou un facteur de confusion.

Randomisation

La randomisation, ou distribution aléatoire des sujets, revient à assigner au hasard (par tirage au sort à partir d'une table de nombres au hasard ou d'un ordinateur) chaque sujet à l'un des groupes de comparaison. Cette technique conduit à répartir les sujets qui se trouveront ainsi dans les mêmes proportions dans chacun des groupes à comparer, indépendamment de tout biais ou facteur de confusion connu ou inconnu. Il est admis que c'est la meilleure façon d'empêcher les effets de facteurs non maîtrisés sur les différences observées, et donc sur le critère de jugement qui se trouve ainsi seul en cause dans une éventuelle différence. Selon Fisher, le théoricien de la randomisation, cette technique permet de mesurer les effets non maîtrisables de facteurs multiples mais pas de les identifier, ni de les empêcher ou de les atténuer.

Stratification

La stratification consiste à répartir les sujets en sous-groupes – ou strates – en fonction d'un ou plusieurs caractères déterminés : l'âge, le sexe, l'ethnie, les facteurs de risque d'une maladie, le niveau socio-économique, l'habitat, etc.

Cette méthode permet d'éviter certains biais et surtout les facteurs de confusion identifiés, comme l'âge et le sexe sur lesquels il est toujours préférable de stratifier les données. Il faut, toutefois, se souvenir que chaque niveau de stratification augmente fortement le nombre de sujets et les contraintes tant logistiques que méthodologiques.

Appariement

L'appariement est une technique qui vise à améliorer la comparabilité des traitements (elle est distincte de la stratification et des tests appariés). Chaque paire est constituée sur des critères préalablement définis et en rapport avec les objectifs de l'étude ou ses caractéristiques. La randomisation est effectuée sur l'un des deux membres de la paire et l'autre membre est affecté au groupe restant. Constituer une « bonne paire » est délicat et nécessite une population de recrutement plus importante que pour une randomisation simple. Il est important de démarrer l'étude après que les paires ont toutes été constituées ou, au moins, d'être certain que le recrutement sera suffisant et rapide, sauf dans le cas d'une analyse séquentielle pour laquelle le recrutement est progressif par définition. Il faut, en effet, éviter le prolongement de l'essai, ce qui introduirait des différences historiques, c'est-à-dire une réduction de la comparabi-

lité des groupes. Par ailleurs, les facteurs à prendre en compte doivent être bien évalués ; cela suppose connus les facteurs en rapport avec l'étude. Un nombre insuffisant de facteurs limite la validité des paires, un nombre trop élevé augmente les effectifs et les contraintes. Une variante peut être d'utiliser le même sujet, ce qui est fréquent en dermatologie (application de traitements à des endroits différents du corps), en ophtalmologie (un traitement pour chaque œil) ou, plus généralement, chaque fois que l'on peut utiliser séparément deux organes paires chez un même sujet. En revanche, il serait incorrect d'utiliser le même sujet à deux périodes différentes, sauf dans les études avec témoins historiques dont la méthodologie est particulière.

Analyse en intention de traiter

L'analyse en intention de traiter permet de s'affranchir de nombreux biais de jugement et d'écarts au protocole (erreurs de randomisation, mauvaise observance, abandon, etc.) dont la répartition peut être différente selon les groupes. Elle consiste à effectuer l'analyse finale sur tous les sujets en fonction du traitement prévu lors de l'attribution des groupes quel que soit le déroulement effectif de l'essai et comme si chacun d'eux avait subi l'intervention telle qu'elle était prévue dans le protocole. Cette approche de type pragmatique fait perdre de la puissance à l'étude mais elle conduit à une évaluation plus juste et réaliste de l'impact du traitement dans les conditions d'utilisation normale.

Les statistiques apportent à l'essai clinique la rigueur scientifique qui valide les conclusions concernant le médicament en expérimentation. Toutefois, l'outil mathématique auquel il est fait référence ne peut cautionner ni la justesse du raisonnement, ni la garantie des techniques, ni l'objectivité des observations, ni même l'honnêteté de l'interprétation finale.

La précision des chiffres peut donc masquer – volontairement ou non – des approximations, voire des erreurs, à toutes les étapes de l'étude. Les conditions dans lesquelles vont se dérouler l'essai en Afrique doivent inciter à la rigueur lors de la réalisation de l'essai, à la prudence au moment de la prise de décision et à la modestie lors de la valorisation des résultats.



Particularités
des essais cliniques
en Afrique

Réalisation d'un essai clinique

Entreprendre un essai clinique, c'est admettre au moins implicitement qu'il existe un patient à qui l'on peut proposer une nouvelle stratégie thérapeutique (HEY, 2002). Le développement d'un médicament est une succession d'opérations conçues avec cet objectif. On n'effectue pas un essai clinique partiellement, sauf arrêt du développement justifié par un risque ou un bénéfice insuffisant du produit étudié. Énoncé en quatre phases par commodité (encadré 49), cet enchaînement d'études répond donc à une stratégie spécifique, définie par le promoteur qui doit en assurer la lisibilité.

Encadré 49 Développement d'un médicament			
	Objectifs	Étapes	Effectif requis par groupe
Innocuité	Évaluation de la dose active. Évaluation de la tolérance.	Phase I	5 à 10
Intérêt thérapeutique	Étude de la tolérance. Estimation de l'efficacité.	Phase II	50 à 100
Modalités d'utilisation	Indications et posologies. Précautions d'emploi.	Phase III	500 à 1 000
Pharmacovigilance	Utilité du médicament. Événements indésirables rares.	Phase IV	> 10 000

Le protocole est un document essentiel dont l'importance est à la fois scientifique, puisqu'il décrit les modalités pratiques de la conduite de l'essai clinique, administrative et juridique. En effet, c'est lui qui sert de référence aussi bien pour le dépôt du dossier d'enregistrement qu'en cas d'événement indésirable grave dont on s'efforcera de déterminer la cause exacte : accident inhérent au produit, erreur méthodologique ou faute technique.

Encadré 50
Liste des parties d'un protocole d'essai clinique
 (d'après les bonnes pratiques en épidémiologie, non exhaustif)

Titre	Il doit être explicite et aussi informatif que possible.
Investigateurs	Sont précisés leurs identité, affiliation, qualification et responsabilités dans l'étude ainsi que leurs engagements pouvant induire un conflit d'intérêts (cf. encadré 23, p. 131).
Promoteur	Son identification inclut la justification de son implication.
Résumé	Il fournit les principaux éléments méthodologiques et les résultats attendus.
Exposé des motifs	C'est l'historique et la présentation des hypothèses justifiant l'étude. Il contient une revue aussi complète que possible de la littérature ainsi que les résultats d'éventuelles études pilotes. Il se termine par les objectifs visés.
Plan d'étude	Cette partie doit être descriptive et précise ; elle justifie le choix des techniques adoptées.
Sujets	Ce chapitre expose le mode de détermination de la taille de l'échantillon, les critères de sélection des sujets et de répartition au sein des groupes. Il énumère les précautions prises pour la protection des sujets, notamment les risques qu'ils encourent, le respect de l'éthique (en particulier le recueil du consentement), la confidentialité et l'intégrité des données. Il prévoit les mesures et les indemnités en cas d'effets indésirables graves.
Décision	Cette partie décrit les techniques de collecte des données (avec le contrôle de qualité et leur validation), la méthode statistique utilisée pour l'analyse et les critères de décision, y compris leurs limites.
Calendrier	Il précise la date de début et de fin des principales étapes, la durée de l'analyse et quand seront communiqués les résultats.
Valorisation	Ce chapitre prévoit les modalités de diffusion des résultats dans les milieux scientifiques et les populations concernées. Il stipule qui est propriétaire des données et des résultats et les dispositions prévues pour l'archivage des données.
Budget	Il est présenté dans ses grandes lignes et précise, notamment, les compensations prévues pour les sujets ou la population d'étude et les indemnités du personnel afin d'évaluer les risques de conflits d'intérêts.

Il s'inscrit dans le développement général du produit expérimenté et constitue le fil conducteur de l'essai clinique proprement dit. Son objectif est de réduire au maximum l'improvisation et les modifications de dernière minute préjudiciables à la validité du travail. Le plan de ce document n'est pas formalisé, mais il requiert des rubriques obligatoires dont une liste très complète figure dans les bonnes pratiques en épidémiologie (encadré 50) : objectifs, plan expérimental, description des patients, techniques de mesure, critères de jugement, analyse statistique.

Les règles de réalisation d'un essai clinique ne diffèrent pas fondamentalement dans un pays en développement ou dans un pays industrialisé. La même approche méthodologique et la même rigueur sont indispensables. Le protocole, dans son principe et sa présentation, reste applicable partout. En outre, la nécessité de disposer de médicaments adaptés aux conditions difficiles de l'exercice de la médecine en Afrique – offre de soins réduite, recours au système de santé pluriel et complexe, moyens dérisoires – devrait encourager la multiplication des études cliniques pour améliorer les stratégies thérapeutiques.

Néanmoins, il est possible de relever des particularités à différents niveaux. Les objectifs se voudront résolument pragmatiques. La réalisation est marquée par des conceptions culturelles qu'il faut savoir prendre en compte pour garantir la qualité des données. La perception de la maladie, par exemple, peut conduire à d'importantes divergences d'interprétation : dans de nombreuses communautés rurales, l'hématurie du jeune garçon, qui traduit pour l'investigateur une atteinte bilharzienne, est classiquement considérée comme l'équivalent des premières menstruations de la fillette. De même, les fièvres saisonnières du jeune enfant (regroupées sous le terme simpliste de « paludisme », avec ses dénominations locales) renvoient à une nosologie complexe ne pouvant se réduire à la terminologie occidentale. Il en découle une fréquente incompréhension réciproque entre le patient et l'investigateur qui utilisent des mots ne recouvrant pas strictement les mêmes entités. À cet égard, une bonne correspondance entre les conceptions des uns et des autres peut être trompeuse, dans la mesure où elle conduit à généraliser des définitions fausses dans une proportion des cas qui peut ne pas être négligeable et à induire un biais mal maîtrisé. Il pourrait être judicieux d'assimiler les différences sémantiques à un indicateur et d'en mesurer la spécificité et la sensibilité.

L'analyse et la conclusion envisageront l'utilisation des résultats dans un contexte africain fortement contraint : faible accessibilité des structures sanitaires, concurrence entre les diverses offres de soins, coût financier et social du traitement, absence de

prise en charge qui est la règle plutôt que l'exception. La valorisation elle-même devra moins viser la publication internationale, dont le public habituel est peu concerné, que les autorités sanitaires et la population africaine en attente de traitements adaptés à ses besoins.

Le protocole est complété par un cahier de procédures qui décrit en détail chaque acte devant être effectué, en précisant qui doit le faire, quand et comment ce doit être fait. Enfin, il peut être utile – en tout cas prudent – de rajouter un chapitre précisant la valorisation des résultats envisagée.

Justifications et objectifs

Le premier but d'un essai clinique est de proposer une nouvelle intervention préventive ou thérapeutique. Il est donc essentiel de situer ce projet dans un contexte qui permet de justifier l'effort, tant matériel qu'humain. L'exposé des motifs commence par une rétrospective détaillée de la maladie concernée et de son environnement, accompagnée d'une bibliographie aussi complète que possible. Pour répondre aux impératifs éthiques autant que pour éviter des études inutiles ou insuffisantes, il est capital de disposer d'un exposé à la fois clair et complet.

La documentation concerne l'ensemble de la démarche qui a permis d'aboutir au projet de recherche et à la rédaction du protocole. Elle comprend au minimum 3 parties :

- la description de la maladie en général et dans le contexte particulier qui concerne l'essai clinique (localité où se déroule l'étude, mais aussi région où sera applicable son résultat). Elle synthétise ce que l'on sait sur l'étiologie, l'épidémiologie (fréquence, gravité, population cible), le diagnostic, la symptomatologie, l'évolution, le mode de prévention et le traitement de l'affection. Elle précise les limites et insuffisances de nos connaissances justifiant un nouvel essai clinique ;
- les informations pertinentes sur le traitement proposé à l'expérimentation clinique, indépendamment des dossiers toxicologiques et pharmacologiques également joints, résumant les circonstances de sa découverte, son origine, les études déjà effectuées ; les résultats de ces dernières devront souligner les éventuelles faiblesses déjà identifiées ;
- le contexte dans lequel sera utilisé le médicament si l'essai clinique est concluant. Il sera décrit notamment les stratégies thérapeutiques similaires employées contre d'autres maladies, les traitements déjà entrepris contre cette même affection mais avec des produits distincts, ainsi que les expériences comparables effectuées dans les pays voisins afin de disposer d'une revue critique, voire contradictoire, des possibilités d'utilisation de la molécule. On y ajoutera des données socioculturelles pertinentes qui peuvent soutenir – ou au contraire limiter – le déroulement de l'essai clinique ou la promotion du médicament s'il est mis sur le marché.

La première difficulté que l'on rencontre en Afrique concerne la collecte de l'information de base. L'interrogation en ligne de bases documentaires est, certes, désormais possible, mais l'accès aux articles reste difficile. Les bibliothèques sont rares, pauvres, souvent désorganisées et inconfortables. Les publications internationales et indexées sont inaccessibles. On a vu qu'elles étaient, de plus, biaisées puisque l'exhaustivité et l'objectivité de l'information ne pouvaient être garanties. Il existe, toutefois, une littérature grise sous forme de rapports, de comptes rendus de séminaires ou de réunions qui peuvent apporter un complément d'information pertinent. Malheureusement, ces documents sont dispersés dans des administrations qui souvent ignorent elles-mêmes leur existence.

La seconde difficulté réside dans l'inaccessibilité des résultats de la recherche médicale menée dans les pays en développement (GIBBS, 1995) et la méconnaissance des travaux effectués en Afrique, francophone notamment (CERTAIN, 2003). Les raisons de ces lacunes tiennent, d'une part, au manque de revues médicales locales et, d'autre part, aux traditions universitaires qui poussent les chercheurs à publier à l'étranger, le plus souvent en anglais. Or, les revues internationales, généralement peu intéressées par des études strictement africaines, ont des exigences éditoriales souvent dissuasives pour de jeunes équipes originaires des pays en développement. Ainsi de nombreuses études, dont l'importance et la pertinence locales sont indiscutables pour préparer une étude clinique, échappent-elles à la connaissance.

Il devient dès lors laborieux de rassembler les éléments qui justifient l'étude que l'on voudrait entreprendre. L'exposé des motifs est le plus souvent lacunaire, voire approximatif, et laisse dans l'ombre des aspects importants pour le choix d'une stratégie méthodologique. Parfois même, il repose sur des affirmations sans fondement ou sur des publications obsolètes qui peuvent se révéler inexactes. La formulation de l'objectif va bien entendu en pâtir. Il revient au comité d'éthique de vérifier que la problématique repose, sinon sur une information exhaustive, du moins sur un paradigme raisonnable, actualisé et en accord avec l'environnement sanitaire, social et économique du pays où est réalisé l'essai clinique.

C'est le travail du promoteur, qui doit décrire aussi précisément que possible le contexte scientifique et stratégique de la molécule qu'il veut développer. Il est, toutefois, du devoir de l'investigateur d'en vérifier l'exhaustivité et l'objectivité, tant au niveau du choix que de la présentation.

L'objectif de l'étude sera ensuite formulé avec concision. L'essai clinique ne peut avoir d'autre ambition que de répondre à une seule question principale. Quelles que soient la méthode et les procédures utilisées, le résultat ne pourra être exploitable que si sa validation, tant interne qu'externe, est assurée. La question posée a tout intérêt, si l'on envisage une réponse utile, à être simple, précise et réaliste. Se fixer deux objectifs au cours d'une même étude expose à n'avoir de réponse satisfaisante pour aucun et à parvenir à un résultat inutilisable parce que douteux, voire faux.

L'objectif principal, qui a d'autant plus de raison d'être unique que l'essai se déroule en Afrique, privilégiera les études pragmatiques. Il est possible de définir quelques priorités de bon sens. Les justifications les plus courantes d'entreprendre un essai clinique en Afrique sont :

- l'absence de traitement acceptable contre une maladie (ou l'apparition d'une résistance se généralisant) ;
- le coût élevé d'un médicament d'utilisation courante ;
- la démonstration qu'un produit nouveau et accessible présente de sérieux avantages (meilleure tolérance, coût réduit, réputation dans la population) sur ceux qui sont commercialisés ;
- l'optimisation de la prise en charge des malades (traitement minute, prophylaxie moins contraignante, traitement ou vaccination associable à d'autres sans inconvénient).

D'une façon générale, on privilégiera une différence d'efficacité notable, donc facile à mesurer à l'aide de techniques simples, ou un avantage indiscutable (coût faible, administration simplifiée, risques réduits) au risque d'une légère perte de qualité par ailleurs. Encore faudra-t-il évaluer le bénéfice final qui autorise à remplacer un médicament qui a fait ses preuves par un nouveau qui doit encore les faire.

Il est possible, toutefois, de définir quelques questions secondaires, de préférence peu nombreuses et en relation avec la question principale sans oublier son caractère prioritaire. Dans le meilleur des cas, cela fera gagner un peu de temps, dans le pire, on disposera de quelques indications sur d'autres propriétés du produit. Il faut garder présent à l'esprit que l'augmentation du nombre d'objectifs accroît en proportion la complexité de l'organisation de l'essai, le nombre de sujets nécessaires et les difficultés d'analyse.

Au terme de ce chapitre introductif, la justification de l'essai et son objectif doivent permettre de suggérer le cadre méthodologique général : traitement à évaluer, doses, sujets cibles, type d'essai et techniques envisagés...

Plan et organisation générale de l'étude

Le choix du type d'essai clinique dépend d'abord de la question à laquelle on veut répondre. Celle-ci est bien entendu liée à la problématique qui a été décrite dans le premier chapitre du protocole. Le plus souvent, un essai clinique a pour but de mesurer l'efficacité d'une intervention. Ce terme, ambigu en français, doit avant tout être précisé (encadré 51).

Encadré 51 Mesure de l'efficacité

L'anglais est plus précis que le français en ce qui concerne la définition de l'efficacité. Elle se décline en 3 concepts :

L'efficacité théorique, prévisible, (*efficacy*) est mesurée expérimentalement lors d'un essai clinique ; cela conduit à un résultat objectif, que la mesure soit effectuée par rapport à un placebo ou à un médicament de référence.

L'efficacité réelle ou utilité (*effectiveness*) d'une intervention menée dans des conditions usuelles mesure le résultat observé par rapport aux objectifs.

L'efficacité logistique ou rendement (*efficiency*) évalue l'ensemble des effets produits en considérant les moyens mis en œuvre pour y parvenir.

Il est admis désormais que l'essai clinique précise l'efficacité d'un produit. L'utilité d'un médicament est une interrogation commune aux services publics pour parvenir à une maîtrise des coûts. Enfin, l'estimation du rendement d'une intervention, comme d'un médicament, est essentielle pour mener une politique sanitaire.

STRATÉGIE MÉTHODOLOGIQUE

Deux options se présentent *a priori* (SCHWARTZ et LELLOUGH, 1967).

- L'objectif peut être de mesurer l'efficacité d'un nouveau traitement, soit pour traiter une pathologie sans recours, soit pour remplacer une thérapeutique existante mais

jugée insuffisante : c'est l'essai explicatif, démarche expérimentale dont le cadre méthodologique est parfaitement défini et restrictif (ESCHWÈGE et BOUVENOT, 1994).

■ Le but peut être d'évaluer l'utilité d'une intervention, éventuellement pour améliorer une stratégie thérapeutique ou préventive. La démarche pragmatique est un outil favorisant la décision. Trop souvent négligée malgré sa grande importance pratique (SCHWARTZ, 1994), elle tend à se développer avec la complexité des stratégies thérapeutiques et les politiques de maîtrise des dépenses de santé.

Cette alternative conditionne la méthodologie et les procédures qui vont devoir être adoptées (encadré 52).

Cette décision prise, il importe de tenir compte de l'environnement dans lequel se déroule l'étude et seront exploités ses résultats. Cela est tout particulièrement vrai pour les essais pragmatiques. Les considérations complexes que cela peut entraîner conduisent à privilégier des essais plus simples mais réalistes, quitte à effectuer davantage d'études et à y consacrer plus de temps.

Si le choix entre essais explicatif et pragmatique reste théoriquement possible, l'importance des approches pragmatiques dans les pays en développement est évidente. Elles tiennent en effet davantage compte de l'environnement politique, socio-économique et médical et des besoins sanitaires.

■ Les États africains francophones sont fortement centralisés. L'autorité administrative, très hiérarchisée, concentre les pouvoirs de décision, ne laissant que peu d'initiatives aux collectivités locales ou à la société civile. Ce schéma évolue lentement, mais il reste des usages qui peuvent avoir des conséquences lourdes sur la préparation et la logistique des essais cliniques.

■ Conjugués à l'absence de couverture sociale, les faibles revenus de la population expliquent le désintérêt global de l'industrie pharmaceutique pour l'Afrique. Seuls les marchés publics mobilisent vraiment l'attention des fabricants de médicaments ou de vaccins. Les circuits de distribution sont essentiellement concentrés dans les villes, négligeant le secteur rural qui représente pourtant plus de 60 % de la population.

■ Les maladies infectieuses dominent très largement la pathologie africaine, même si dans les villes les affections métaboliques ou cardiovasculaires (diabète, hypertension, accidents vasculaires cérébraux) augmentent dangereusement. La couverture sanitaire est notoirement insuffisante ; cet état de fait est aggravé par une accessibilité inéquitable des structures sanitaires, leur sous-équipement, leur approvisionnement irrégulier et la faible disponibilité du personnel, à la fois débordé et peu motivé. Le système

de santé occidental est fortement concurrencé par la médecine traditionnelle qui joue un rôle complexe de substitution et de complément.

Dans ce contexte, les objectifs d'un essai clinique doivent impérativement se préoccuper de l'utilité d'une stratégie d'intervention, de sa faisabilité et de son acceptabilité.

Encadré 52		
Comparaison entre essais explicatif et pragmatique (d'après ESCHWÈGE et BOUVENOT, 1994)		
Facteurs considérés	Essai explicatif	Essai pragmatique
Objectif prioritaire	Mesurer l'efficacité.	Évaluer l'utilité ou le rendement.
Sujets	Sélectionnés pour leur comparabilité. Choisis en fonction de leur expérience.	Représentatifs des conditions usuelles d'utilisation du produit.
Investigateurs	Sélectionnés pour leur comparabilité. Choisis en fonction de leur expérience.	Représentatifs des conditions usuelles d'utilisation du produit.
Plan expérimental	Sous double insu.	Ouvert.
Témoins	Placebo ou traitement de référence.	Traitements habituels.
Traitement	Conditions standardisées et uniformes.	Conditions usuelles.
Surveillance	Optimisée et standardisée.	Modalités usuelles.
Jugement	Un seul critère parfaitement défini.	Tous critères permettant d'évaluer la satisfaction des utilisateurs.
Effectif	Calculé en fonction de la différence de résultat voulue, des risques α et β et de la variabilité du critère de jugement.	Calculé en fonction du risque γ et de la variabilité du critère de jugement (la différence de résultat est accessoire).
Méthode d'analyse	Test statistique de comparaison.	<i>Idem</i> + critères logistiques et économiques.
Stratégie d'analyse	Analyse en efficacité.	Analyse en intention de traiter.

RÉSISTANCES FACE AUX ESSAIS CLINIQUES

À un troisième niveau, on déterminera la nécessité d'avoir recours à une technique soulevant des réticences. Les différents motifs qui entraînent des résistances fréquentes dans le public, y compris chez les investigateurs, ne doivent pas être méconnus (encadré 53) : il peut être utile d'anticiper les critiques qui seraient opposées à la mise en place d'un essai clinique et de vérifier l'acceptabilité d'une technique soulevant des réticences.

Réticences générales

L'une des critiques les plus courantes porte sur l'antagonisme entre soins et recherche, qui peut être à l'origine d'un conflit d'obligation modifiant la pratique médicale et obligeant le thérapeute à renoncer à des soins au nom de la rigueur scientifique (encadré 23, p. 131). Dans un essai clinique, l'ignorance du médecin concernant le traitement qu'il donne à son patient (médicament inconnu, voire placebo) s'ajoute au risque d'une thérapeutique encore non évaluée. Pourtant, ce n'est qu'un effet d'optique dû à une perspective différente (HCERNI et SAURY, 1998). En effet, ignorance et risque coexistent au sein des deux démarches, thérapeutique et expérimentale, et l'obligation de moyens s'exerce de la même façon : on peut légitimement attendre du nouveau traitement un plus grand bénéfice pour un risque moindre. Il serait regrettable de ne pas en faire profiter son patient¹³. En Afrique, les principes fondamentaux de la médecine s'appliquent avec la même force qu'ailleurs, mais il est souvent très difficile de réunir toutes les conditions scientifiques, techniques et éthiques requises.

Comme partout, l'essai clinique suscite en Afrique des opinions divergentes. La spécificité des endémo-épidémies qui sévissent en Afrique et touchent une majorité de la population à des titres divers autant que les moyens dérisoires mis en œuvre pour les combattre jettent la suspicion sur des recherches menées parfois de façon

¹³ Le paradoxe dénoncé par Pignarre (PIGNARRE, 2003) est qu'une faible différence d'efficacité et/ou de tolérance entre deux médicaments rend à la fois plus nécessaire et plus discutable l'essai clinique justifiant l'éventuelle supériorité de l'un des deux médicaments : si l'amélioration d'un traitement est toujours souhaitable, le coût de sa démonstration (nombre de sujets élevé, distribution des risques et bénéfiques) devient rapidement inacceptable. À ces critères, s'ajoutent en Afrique ceux de l'accessibilité (prix du médicament), de la praticabilité (facilité d'utilisation, conservation) ou de l'acceptabilité (durée du traitement, mode d'administration) qui peuvent être déterminants.

maladroite. Il est vrai que pressions politiques et médiatiques se combinent pour brouiller les messages. Schématiquement, on peut distinguer trois types de maladies qui provoquent des réticences ou au contraire une concurrence mobilisant inutilement les ressources et nuisant à la transparence des recherches :

- celles qui touchent également les pays industrialisés (sida, poliomyélite, tuberculose), qui s'en approprient la lutte en suscitant des stratégies inadaptées en Afrique, dont certaines se traduisent par une précipitation préjudiciable à un développement rigoureux et efficace ;
- les endémies qui épargnent les pays industrialisés (paludisme, onchocercose, schistosomoses) et dont le traitement s'avère dépourvu de rentabilité financière, ce qui explique la faiblesse des ressources engagées dans la lutte contre ces maladies ;
- les pathologies « stratégiques », dont la fréquence est très variable mais qui entraînent des réactions exagérées comme la fermeture des frontières (méningites dues au méningocoque, choléra) ou des scènes de panique disproportionnées avec la véritable fréquence de la maladie (Ebola, syndrome respiratoire aigu sévère).

Encadré 53 Causes de la résistance aux essais cliniques	
Technique contestée	Motifs invoqués
Tirage au sort du patient	Perte de l'autorité du médecin. Impossibilité d'adapter le traitement selon l'état du patient.
Placebo	Absence de traitement chez un malade.
Rigueur du protocole	Impossibilité de changer le traitement en fonction de l'état du patient.
Procédures de standardisation	Leur complexité et leurs contraintes entraînent la perte de l'autonomie du praticien. Elles entraînent une perte de temps et sont coûteuses.

Dans certains cas, des attitudes équivoques suscitent la circulation de rumeurs qui tentent un difficile syncrétisme entre les interprétations traditionnelles plutôt rassurantes et les explications rationnelles délivrées par la science occidentale. La confusion entre la vaccination qui protège durablement et une prophylaxie d'efficacité limitée contre la maladie du sommeil, le paludisme, la bilharziose, l'onchocercose ou la filariose de bancroft provient d'une simplification dans la présentation des objectifs de la lutte. Par ailleurs, l'amalgame entre les programmes de vaccinations de routine et les politiques de régulation des naissances, pour des raisons parfois plus politiques que scientifiques, est à l'origine de nombreux échecs de programmes d'immunisation, comme

en témoigne le violent rejet de vaccination collective contre la poliomyélite dans le nord du Nigeria en 2004. Cela a également été observé pour des médicaments réduisant la fécondité des parasites et que la rumeur présentait comme des stérilisants.

Tirage au sort des sujets

La nécessité d'une randomisation (encadré 54) est généralement plus facilement comprise par le personnel soignant que par les patients, du moins dans les pays industrialisés. En Afrique, la randomisation est généralement bien acceptée. Elle est assimilée à une loterie et l'image traditionnelle du jeu de hasard facilite les explications. Cette adaptation n'est toutefois pas sans danger. D'une part, le sujet estime qu'une décision de cette importance ne devrait pas dépendre d'une loterie mais du thérapeute ou, à la rigueur, d'un parent. D'autre part, l'incertitude sur l'efficacité d'un médicament est incongrue : un médicament guérit et un vaccin prévient la maladie ; l'absence de résultat n'est généralement pas considérée comme un échec du médicament ou du vaccin, mais comme la conséquence de facteurs externes et probablement indépendants. Dès lors, substituer une loterie à la décision thérapeutique ne peut que réduire l'autorité et la compétence du soignant ; il est donc paradoxal et incompréhensible pour le patient ou son entourage que cela puisse émaner du thérapeute lui-même. En outre, le concept d'expérimentation s'applique difficilement au médicament dont l'efficacité ne relève pas d'un raisonnement explicite : elle est révélée ou fondée sur l'usage. Faire appel à l'expérimentation pour justifier la randomisation crée plus souvent un trouble dans l'esprit du sujet ou de son entourage qu'une garantie de rationalité et d'objectivité dont il n'est pas demandeur *a priori*.

Encadré 54 La randomisation est-elle éthique ?

Avantage	Conséquences éthiques
Elle garantit la rigueur de la méthode et la validité des résultats.	Elle apporte un bénéfice certain pour le sujet et la communauté.
Elle évite un choix raisonné ou subjectif, voire partial.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Elle donne une chance égale à chaque sujet d'être inclus dans le groupe traité. ■ En cas de comparaison avec un traitement de référence, le sujet qui reçoit le nouveau médicament bénéficie <i>a priori</i> du meilleur traitement. Le sujet témoin reçoit le traitement qui lui aurait été administré de toute façon.

Placebo

L'utilisation d'un placebo se heurte souvent à des objections d'ordre éthique. Pourtant, cette démarche ne s'oppose pas au respect de l'éthique. D'une part, la rigueur d'une comparaison visant à mesurer l'efficacité, pour laquelle le placebo peut être indispensable, permet bien souvent de retenir un médicament qui améliorera l'état des malades ou, à l'inverse, de rejeter celui dont le bénéfice est nul. Cette démonstration est une forme de respect de l'éthique. En outre, l'utilisation d'un placebo favorise la réduction des effectifs nécessaires pour obtenir ce résultat tout en écourtant les délais de réponse, ce qui constitue également un bénéfice pour l'ensemble des malades (encadré 55). Rappelons ici les risques d'utiliser un faux placebo (placebo impur, médicament dont l'activité s'exerce sur d'autres organes ou fonctions ou n'ayant théoriquement aucun impact sur la variable étudiée) qui risque d'invalider l'étude en introduisant un biais supplémentaire difficile à prévoir et impossible à évaluer. Mieux vaut, si le placebo est refusé, prendre un traitement de référence et augmenter la taille de l'échantillon, ou reconsidérer les objectifs de l'essai et adopter un autre type d'étude (encadré 56).

Encadré 55
Placebo ou médicament de référence ?
(d'après SPIRIET *et al.*, 1993)

Facteurs	Placebo	Médicament de référence
Objectifs	Mesure de l'efficacité.	Évaluation de l'équivalence ou de l'utilité.
Différence (Δ) recherchée	Δ grand.	Δ petit.
Analyse statistique	Test unilatéral (risque α et β). Test bilatéral (risques α et γ).	
Effectif	Modeste.	Important.
Éthique	Peut poser un problème.	Favorise une distribution équitable.

Le placebo semble moins bien compris dans les pays en développement que dans les pays industrialisés (LEACH *et al.*, 1999). Il répond, en effet, à une notion probabiliste

qui n'est pas couramment admise. Cette ambiguïté est trop souvent ignorée par les investigateurs qui recueillent malgré tout le consentement sans réserve. En revanche, la comparaison avec un traitement de référence est très facilement admise et permet de mieux faire accepter la randomisation.

Traitement de référence

Le traitement de référence, si l'on choisit cette solution de préférence au placebo, reste controversé. Doit-on donner le meilleur traitement, souvent inaccessible, voire inconnu, dans le pays dans lequel se déroule l'étude, ou le médicament couramment administré auquel la population est habituée ? Le qualificatif de meilleur est d'ailleurs lui-même équivoque. À quelles propriétés se rapporte le qualificatif et, s'il s'agit d'efficacité, comment la définir (encadré 51, p. 197) ? La déclaration d'Helsinki est loin d'apporter des arguments décisifs. Elle renforce d'ailleurs l'ambiguïté, dans son article 29 (encadré 13, p. 106-107), en recommandant « les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage », ce qui laisse libre cours à bien des interprétations. À l'évidence, il se profile en arrière-plan un débat politique et économique qui oppose d'une part les universalistes, pour qui les mêmes critères prévalent quels que soient le lieu et la population, et d'autre part les relativistes, associés pour une fois aux utilitaristes, qui défendent le réalisme des différences économiques, logistiques et sociales. L'industrie pharmaceutique reste partagée car, si elle souhaite distribuer le plus largement possible ses « meilleurs » médicaments, elle sait très bien qu'elle en sera empêchée par l'insolvabilité de la population et des États africains.

Encadré 56

Essai de l'ivermectine contre l'onchocercose au Nord-Cameroun

L'onchocercose, ou cécité des rivières, est une filariose atteignant 20 millions de personnes et transmise par un moucheton hématophage, la simulie, dont les larves se développent dans les cours d'eau rapides d'Afrique sub-saharienne. La filaire onchocercue vit dans les tissus sous-cutanés et provoque des lésions dermiques et oculaires. La cécité apparaît après plusieurs années d'infection élevée. La lutte contre le vecteur a constitué pendant longtemps la stratégie principale, faute de médicament à la fois efficace et bien toléré. L'ivermectine (Mectizan®), un antiparasitaire utilisé en médecine vétérinaire, s'est révélée très active contre la plupart des filaires, notamment l'onchocercue, ouvrant la voie à une nouvelle stratégie de lutte.

Encadré 56 (suite)

Essai de l'ivermectine contre l'onchocercose au Nord-Cameroun

Après des essais cliniques concluants en Afrique de l'Ouest, il a été décidé par l'OMS de mener une évaluation à grande échelle en Afrique centrale où la lutte contre le vecteur n'était pas organisée et où l'onchocercose était reconnue comme la première cause de cécité. Les études initiales se sont déroulées au Cameroun. L'objectif était de vérifier la bonne tolérance du produit, son efficacité sur le court, moyen et long terme et de préciser certaines conditions d'administration (posologie, fréquence et modalités de distribution) afin d'autoriser une distribution à large échelle du médicament.

Initialement, le protocole prévoyait une comparaison entre un groupe traité par l'ivermectine et un groupe témoin sous placebo pour mesurer son efficacité et confirmer sa tolérance. Le placebo a été refusé par le ministère de la Santé du Cameroun pour des raisons éthiques, ce qui a conduit à modifier le projet et à traiter l'ensemble des sujets. Comme il n'existait pas de traitement de référence que l'on pouvait administrer en campagne de masse, les réactions indésirables au médicament habituel contre les filarioses, la diéthylcarbazine, étant trop sévères, le groupe témoin a été remplacé par une comparaison avec les sujets inclus en cours d'étude et la différence de réponse au traitement entre les sujets recevant régulièrement l'ivermectine et ceux qui la recevaient pour la première fois (CHIPPAUX *et al.*, 1999). La conséquence a été :

- une prolongation très significative de la durée de l'étude, 8 ans au lieu des 2 ou 3 prévus au départ, avec toutes les difficultés que cela a entraîné pour réduire l'attrition de la cohorte et conserver un minimum de puissance ;
- une augmentation substantielle des effectifs ;
- la critique des résultats par des évaluateurs externes qui contestaient l'efficacité du Mectizan® en raison de l'absence de placebo qui empêchait une mesure de l'efficacité du médicament.

Ainsi, le coût a été fortement majoré et la valorisation scientifique difficile. Le fait que cela n'ait pas empêché l'ivermectine d'être distribuée à large échelle sur une base communautaire par la suite ne contredit pas ce dernier point. En effet, la décision en avait été prise auparavant sur des considérations politiques et économiques. Dès lors, on peut s'interroger sur les véritables objectifs de cet essai, qui a coûté plus de 500 000 US \$ et dont les enjeux scientifiques, prépondérants à l'origine, n'étaient probablement pas prioritaires.

Il ne semble pas qu'une telle question trouve une réponse satisfaisante applicable en toute circonstance. Il faudra se contenter de solutions ponctuelles discutées au cas par cas. Il n'est d'ailleurs pas indifférent qu'elle se pose avec acuité pour le sida et qu'elle ne soit pas formulée lors de la plupart des autres essais cliniques menés en Afrique.

Témoins

Les concepts de randomisation et de placebo ou de traitement de référence renvoient implicitement à celui de témoin. La justification scientifique du témoin réside essentiellement dans la rigueur de l'étude et conduit à déterminer soit l'efficacité absolue d'une molécule lorsque le témoin reçoit un placebo, soit le bénéfice que l'on peut attendre d'un nouveau produit si l'on administre au témoin un médicament de référence.

En revanche, il est plus difficile de légitimer la nécessité d'un témoin au plan éthique. Pour beaucoup, l'option du traitement de référence n'est qu'une dérobade au problème de fond, qui est que l'on décide sciemment de ne pas donner le nouveau médicament – *a priori* le meilleur – à la moitié des sujets. Le traitement de référence, passer dans la mesure où il constitue le traitement proposé antérieurement à tout le monde, n'est que modérément satisfaisant puisqu'il empêche certains de recevoir le « bon médicament ».

En Afrique comme ailleurs, il faut bien accepter la contradiction qui existe entre rigueur scientifique et principe de bienfaisance.

Prélèvements biologiques

Les prélèvements sanguins entraînent partout une réticence chez les personnes sollicitées ou leur entourage. Le caractère invasif de la prise de sang est probablement le facteur le plus fréquemment avancé comme motif de refus. La douleur, la spoliation sanguine, considérée comme dangereuse quelle que soit la quantité prélevée, ou la simple vue du sang sont autant de raisons qui incitent la famille ou le sujet à refuser son consentement. Plus rarement, ce sont les principes religieux, notamment chez les adeptes de certaines sectes syncrétiques dont le nombre augmente en Afrique, qui constituent le blocage majeur. En pratique, cette dernière raison apparaît secondaire, d'une part, parce que ces personnes parviennent rarement au stade du recrutement, qui suppose une adhésion minimale à la médecine occidentale et, d'autre part, parce que la prise de sang est entrée dans les habitudes, y compris en Afrique. En revanche, la crainte d'un affaiblissement lié à la prise de sang est fortement ressentie. Cela est constaté nettement lorsque les prélèvements sont itératifs, même si l'intervalle entre chacun d'eux est important et donc suffisant pour la reconstitution des cellules sanguines. Il faut souligner que le volume du prélèvement n'est pas un argument décisif, alors que le nombre de tubes constitue un point sensible : prélever 10 ml dans un seul tube sera plus facilement accepté que deux tubes de 5 ml, *a fortiori* trois tubes de 3 ml chacun.

On oublie trop souvent que l'autorisation de pratiquer un examen invasif – indépendamment du consentement du sujet – est dans la législation française du seul ressort de l'autorité publique (LANGLOIS, 2000). C'est cette législation qui est le plus souvent appliquée, par défaut, dans les pays africains francophones.

Enfin, l'utilisation qui est faite du sang après le prélèvement est une question récurrente. La crainte d'une commercialisation ou d'une exploitation par des « étrangers » reste prégnante en Afrique et il est essentiel de rassurer la population sur ce point. Dans quelques cas particuliers, il a été observé des attitudes de défiance similaires pour d'autres fluides ou produits du corps humain, notamment les selles et les urines...

La stratégie méthodologique va donc être déterminée à partir des paramètres ainsi définis. Le choix du plan de l'étude sera arrêté et correspondra, dans la majorité des cas, à l'un des types d'essai décrits dans la partie II (cf. « Les différents types d'essais cliniques », p. 83). Ce dernier va à son tour conditionner les critères de sélection et les modalités de surveillance des sujets, les critères de jugement et les techniques d'analyse, notamment le choix des tests statistiques.

Dès ce stade, il importe donc de pouvoir estimer la taille de l'échantillon nécessaire ; cela constitue un élément décisif dans la définition des critères d'inclusion.

BUDGET

Fournir un budget détaillé n'est généralement pas nécessaire, ni même demandé par un comité d'éthique ou les autorités publiques encadrant le déroulement des essais cliniques. En revanche, trois informations sont essentielles :

- l'origine des crédits utilisés, en pratique le nom du promoteur, pour que soient éclaircis les éventuels conflits d'intérêts ;
- le fonds d'indemnisation des sujets en cas d'événements indésirables graves ou d'incapacités survenant au cours de l'essai clinique ;
- les rétributions prévues pour le personnel, qui doivent être proportionnées aux fonctions occupées et en rapport avec les salaires habituels du pays où se déroule l'essai afin de minimiser le risque de conflits d'intérêts.

Ces précisions revêtent en Afrique un caractère essentiel en raison du décalage entre le revenu moyen de la population, notamment des sujets participant à l'essai mais aussi d'une majorité du personnel, et le coût généralement considérable de l'essai clinique.

Sélection et suivi des sujets

Les sujets participant à un essai clinique constituent, autant pour des raisons éthiques que méthodologiques, le maillon primordial. De la sélection des sujets, de leur adhésion au protocole et de la qualité du suivi dont ils font l'objet dépend la validité de l'essai. Un test statistique performant et puissant n'est d'aucune utilité si la réalisation de l'étude est médiocre, voire biaisée. En outre, il faut se souvenir que les procédures utilisées pour garantir la rigueur scientifique de l'étude ou le respect de l'éthique (stratification, randomisation, réduction d'effectif, etc.) constituent autant de complications dans l'organisation de l'essai clinique qui peuvent mettre en danger sa réalisation.

CRITÈRES DE PARTICIPATION

Les objectifs de l'essai clinique vont déterminer le profil des sujets auquel on va s'adresser. Les impératifs apparaissent, à certains égards, contradictoires et la sélection devra tenir compte de chaque critère les uns par rapport aux autres. L'opposition la plus forte tient à la nécessité d'une grande précision des critères de sélection. Si celle-ci garantit l'homogénéité de l'échantillon, donc la validité interne de l'étude, elle génère en revanche des contraintes qui ralentissent le recrutement et réduisent l'effectif, donc la puissance de l'essai.

Les critères d'inclusion ne comportent pas de particularité majeure en Afrique par rapport aux impératifs des pays industrialisés. La sélection des sujets accordera une attention accrue au choix de la population éligible et au consentement des sujets inclus.

L'identification des sujets pose des problèmes spécifiques alors que, paradoxalement, l'observance des procédures est généralement respectée.

Recrutement

Dans un premier temps, on définit les critères précis qui guident la sélection des sujets (encadré 57). Selon la complexité des procédures nécessaires, on effectuera une

présélection puis, après un examen clinique et biologique approprié, l'inclusion proprement dite. La clause d'ambivalence pose que les critères et le choix sont conçus pour que chaque sujet ait des chances égales d'appartenir à n'importe quel groupe de l'étude. C'est à ce stade qu'il convient de décider de la nécessité d'une stratification et de préciser la ou les variables sur lesquelles elle sera effectuée.

Encadré 57
Critères de sélection des sujets

Critères	Définition	Objectifs
Inclusion	Ils déterminent, avant la randomisation, la capacité d'un sujet à participer à l'essai.	Homogénéité. Représentativité. Stabilité.
Non-inclusion	Ils fixent, avant la randomisation, les facteurs interdisant la participation à l'essai.	Éthique. Homogénéité. Représentativité. Stabilité.
Exclusion	Ils stipulent, à tout moment après l'inclusion, les conditions de retrait d'un sujet.	Éthique. Homogénéité. Représentativité. Stabilité.

- La définition de base concerne directement l'objectif principal : définition de la maladie, du cas et des limites à l'intérieur desquelles le choix s'avère pertinent.
- L'homogénéité des groupes de départ doit être absolument préservée pour la validation ultérieure de l'essai. C'est la principale justification de la randomisation des sujets pour une allocation aléatoire dans chaque groupe de comparaison.
- La représentativité des sujets par rapport à la population d'ensemble est essentielle dans les essais pragmatiques, puisque de cette propriété va dépendre la généralisation des résultats. C'est donc une qualité à privilégier dans ce type d'étude destinée à améliorer une stratégie thérapeutique et effectuée dans les conditions usuelles de traitement. En revanche, au cours des essais explicatifs, une telle exigence n'est pas primordiale : elle serait même contreproductive dans la mesure où l'homogénéité des sujets doit lui être préférée.

■ La stabilité de l'état des sujets, surtout au cours d'essais à inclusion différée, doit respecter l'homogénéité et/ou la représentativité de l'échantillon. Cette stabilité étant, *a priori*, impossible à garantir, on privilégiera les essais de courte durée ou des inclusions à dates rapprochées.

■ Enfin, exigence qui transcende toutes les autres, le respect de l'éthique est constant et prioritaire sur toutes les autres considérations. Les risques courus par les sujets ou la population à laquelle ils appartiennent doivent rester inférieurs aux bénéfices individuels et collectifs retirés lors de l'essai. L'intérêt scientifique, critère important, est subordonné à l'évaluation du rapport entre les risques et les bénéfices. Ce souci conduit à définir des critères de non-inclusion tout aussi rigoureux pour éviter d'inclure par erreur un sujet présentant un risque particulier ou pouvant introduire un biais dans l'étude.

La population au sein de laquelle sera effectué le recrutement peut ne pas être elle-même représentative de la population générale et, par conséquent, empêcher toute généralisation des résultats de l'étude quelle que soit la technique d'allocation des sujets dans les différents groupes. Aucune structure ne peut, en effet, prétendre reproduire la diversité de la population générale africaine : une faible partie des malades consulte dans les centres de santé, les maternités ne drainent qu'une proportion limitée des accouchements, l'école n'est fréquentée que par une fraction réduite de la classe d'âge correspondante – souvent sélectionnée sur des critères socio-économiques, culturels ou religieux – et l'armée recrute sur une base élitiste, ne serait-ce qu'au plan physique.

Certaines affections, voire certains symptômes ou certains niveaux de gravité, conduisent à des parcours thérapeutiques complexes qui provoquent un tri insidieux des patients avant la consultation au dispensaire ou à l'hôpital où s'effectue le recrutement en vue d'un essai clinique. Cela est particulièrement fréquent, par exemple, pour les fièvres palustres traitées en première intention à domicile ou chez le praticien et ne parvenant qu'à un stade tardif, parfois ultime, au dispensaire. Il peut ainsi échapper à l'investigateur des formes cliniques ou des complications spécifiques. Il ne suffit pas de considérer que les techniques d'inclusion des sujets dans l'étude, d'une part, ou que les tests statistiques comparant deux groupes de recrutement identique mais de traitements différents, d'autre part, éviteront un biais de sélection. Les effectifs prévus initialement sur la base de critères attendus et finalement non observés pour des raisons diverses au cours de l'étude, pourraient ne pas être atteints et induire une perte de puissance statistique. Par ailleurs, l'évaluation du nouveau trai-

tement sur un groupe particulier de malades manquera définitivement à l'essai clinique, ce qui risque d'obliger à reprendre l'étude, voire tout le développement du produit. La validité interne de l'essai clinique dépend de l'élimination du maximum de biais, notamment les biais de sélection, de la maîtrise du recueil et de l'interprétation des informations (GLUUD, 1999).

Ainsi, il est souvent difficile de constituer une réserve de sujets dans laquelle trouver en toute confiance les candidats pour une inclusion dans un essai clinique. Le recrutement peut alors se faire dans des milieux *a priori* plus représentatifs, comme un marché, ou après une information communautaire et un appel à candidature spontanée qui pose les mêmes problèmes que ceux que l'on rencontre dans les pays industrialisés. On peut aussi proposer de rechercher à domicile les sujets à inclure et entreprendre un recrutement exhaustif ou après un tirage au sort des habitations que l'on visitera. Cette solution peut d'ailleurs faciliter l'identification des sujets par la suite. Elle n'en reste pas moins délicate à organiser sur un plan éthique. Il est également possible de recruter dans une structure peu représentative mais facile d'accès et de solliciter auprès de ses membres la participation de parents qui ne sont pas inscrits. On demande, par exemple, aux écoliers de revenir le lendemain accompagnés de leurs frères et sœurs non scolarisés. Ce mode de recrutement n'évite pas les biais de sélection mais il les réduit d'autant plus qu'il est appliqué dans de petites communautés rurales. Bien souvent, il sera préférable d'accepter un biais de recrutement et de procéder à un essai pragmatique dont la robustesse se satisfait d'une approximation raisonnable.

Les critères de sélection seront fixés en tenant compte du réalisme et de la faisabilité du recrutement : fréquence des sujets répondant aux critères au sein de la population, difficultés pratiques de l'enrôlement, durée et coût de celui-ci, acceptabilité des contraintes par les sujets possibles ainsi que par les investigateurs...

L'information préalable de la population sera effectuée à ce moment de l'essai clinique. Elle porte sur la maladie étudiée, sur le nouveau produit, sur l'organisation générale de l'essai clinique (expliquant la randomisation et présentant le placebo ou le traitement de référence), sur la valorisation des résultats et sur les bénéfices attendus à titre individuel ou collectif. La médiatisation prendra toutes les formes habituelles en Afrique, notamment traditionnelles : chefs de village ou de quartier, autorités religieuses et administratives, milieux associatifs, etc.

Avant l'inclusion proprement dite, les sujets éligibles sont informés des objectifs et modalités de l'essai clinique. Le protocole détaille cette procédure et fait figurer le

texte intégral de l'information fournie au sujet ainsi que les éléments qui constituent la preuve que, d'une part, il a bien reçu et compris l'information et, d'autre part, il en accepte les termes. La formalisation du consentement du sujet doit être clairement précisée.

Le protocole doit spécifier de façon aussi précise et détaillée que possible les critères d'inclusion, non-inclusion et exclusion avant le début de l'essai clinique. Ces critères seront définitifs afin d'éviter toute initiative de la part de l'investigateur ou de ses collaborateurs au cours du déroulement de l'étude. Ils seront définis par rapport à la littérature, c'est-à-dire ce que l'on connaît de la maladie, de son traitement et du produit en expérimentation (pharmacologie, effets indésirables attendus). On prendra soin en particulier de ne pas ajouter de facteurs de confusion, notamment une pathologie associée ou des antécédents familiaux ou personnels pouvant conduire à des complications classiques (épilepsie, obésité ou hypertension), ou de risques d'interférence avec la surveillance de l'essai clinique (sujets nomades pour un traitement prolongé).

Recueil du consentement informé

Le consentement des sujets soumis à un essai clinique constitue la pierre angulaire de toute expérimentation humaine. Le recueil du consentement éclairé est une démarche désormais indispensable lors de toute recherche clinique. Les modalités et les limites des procédures actuellement recommandées sont à l'origine de nombreuses controverses portant sur chacun des trois termes considérés à rebours.

- L'information fonde la légitimité du consentement. Elle doit être franche, exhaustive mais rester simple et claire pour ne pas alarmer inutilement le sujet. La difficulté de présenter le protocole et ses procédures en termes accessibles ne doit pas conduire à éluder les divergences conceptuelles entre deux paradigmes. Il serait, notamment, malhonnête de soustraire de l'exposé une partie de l'information, sous prétexte de traduction ou d'explication difficiles concernant le rapport entre les risques ou les contraintes que le sujet va subir et le bénéfice que lui ou ses proches en retireront (cf. « Bénéfice et avantage du sujet », p. 121). En tout état de cause, le texte contenant l'information est soumis au comité d'éthique qui en appréciera la pertinence par rapport au projet scientifique, aux objectifs de l'étude et aux coutumes locales.
- Le consentement nécessite, après la compréhension des enjeux, une approbation sans réserve du sujet qui n'a de valeur morale et juridique que si son autonomie est

préservée. C'est un aspect particulièrement délicat dans les pays en développement où, bien souvent, la décision appartient à la communauté (encadré 58). De plus, les aspects économiques et le bénéfice espéré ne doivent pas constituer un moyen de pression.

■ Le recueil implique un acte spécifique qui formalise la preuve du consentement. Une telle approche, relativement banale dans les pays industrialisés, peut être perçue en Afrique comme agressive (cf. « Recueil et formalisation du consentement », p. 120). Alors que le sujet illettré appose en toute bonne foi son paraphe ou ses empreintes digitales, le refus du promoteur qui n'accepte qu'une signature – lisible de surcroît – est humiliant. Les procédures recourant à un témoin « testimonial » ne sont pas plus satisfaisantes et seraient même illusoires, dans la mesure où le témoin ne reçoit pas la même information et n'est pas concerné au même titre que le sujet, sans parler du délicat problème de confidentialité qu'il devient particulièrement difficile de respecter dans ces conditions... Les procédures de recueil de consentement tenant compte du degré d'illettrisme entraînent un autre type de réticences lorsque les investigateurs cherchent à faire préciser le niveau scolaire, ce qui apparaît également comme une brimade.

Encadré 58
Consentement informé et libre arbitre

L'autonomie est affaire de culture. Dans certaines sociétés, l'enfant dépend de la mère (ou lui appartient ?), l'épouse du mari, l'homme de la famille, cette dernière du clan, etc. C'est pourquoi l'on recommande dans les pays en développement un recueil du consentement à deux niveaux : communautaire et individuel. Face à ce consensus, de nombreuses voix s'élèvent pour dénoncer son inconsistance. Les uns rappellent que le libre arbitre ne peut accepter le diktat d'un responsable communautaire dont la légitimité reste floue, sinon contestable (IJSSFIMUIDEN et FADEN, 1992). Les autres soulignent que le particulier ne peut se dissocier d'une communauté fortement structurée sous peine de briser la cohésion du groupe. Dans la pratique, il est bien difficile à l'individu de s'opposer ouvertement à sa communauté sans se retrouver isolé, ce qu'il n'est pas prêt à accepter (SYLLA, 1994). Cela n'évite pas, en outre, les problèmes liés à la vulnérabilité des personnes, ni même à l'exploitation de celles qui n'ont pas une compréhension suffisante des implications de la recherche à laquelle elles participent pour percevoir leur faible pertinence.

Enfin, soulignons la difficulté de respecter la confidentialité dans une procédure de recueil de consentement passant directement ou indirectement par la communauté.

Face à l'impossibilité pratique ou culturelle de refuser la participation à l'essai, le sujet peut se trouver contraint à développer une stratégie du refus qui lui permet de préserver sa soumission à la décision communautaire tout en échappant à une situation qu'il considère – à titre individuel – comme intolérable. La proposition d'envisager, dès la rédaction du protocole, cette éventualité en prévoyant une clause de « refus honorable » (DIALLO *et al.*, 2003) est une solution élégante et simple (encadré 59).

Encadré 59

Le refus honorable (DIALLO *et al.*, 2003)

Il s'agit d'ajouter au protocole un critère de non-inclusion invérifiable par l'investigateur, par exemple un voyage prévu par le sujet pendant l'étude.

Cette méthode a été proposée pour permettre une échappatoire en cas de refus individuel difficile dont les raisons peuvent être :

- opposition avec l'acceptation communautaire ;
- incongruité du refus propre à certaines sociétés ;
- timidité ou honte de ne pas suivre une recommandation provenant d'une autorité incontestable.

Cela suppose, toutefois, que le sujet puisse identifier et utiliser cette ressource au moment de l'interrogation et qu'elle ne soit pas réfutable par la communauté ou l'autorité. La présentation doit donc souligner ces différents caractères. Dans l'exemple du voyage, il faut que l'inclusion soit interdite à tout sujet devant s'absenter pendant l'essai et que ce voyage indispensable ne puisse être, d'une part, reporté et, d'autre part, effectué par quelqu'un d'autre.

Stratification et appariement

La stratification consiste à établir une répartition des sujets en fonction de critères déterminés dans des groupes spécifiques au sein desquels sera ensuite appliquée la randomisation. Les variables sur lesquelles se fonde la stratification doivent être distinctes de la variable d'intérêt et exercer une influence directe sur celle-ci ou être un facteur de confusion connu ou probable. Par exemple, l'âge intervient sur l'incidence et la gravité des accès palustres dans la population autochtone d'une région holoendémique en raison du développement de l'immunité naturelle ou prémunit. En conséquence, il peut être pertinent de séparer les sujets en plusieurs groupes d'âge.

L'habitat ou l'activité peuvent entraîner une exposition très différente à certaines maladies infectieuses, notamment vectorielles, qui pourra être prise en compte dans une stratification.

La randomisation s'exercera de façon indépendante dans chaque groupe. Cependant, on s'efforcera de limiter le nombre de strates au strict minimum car chacune réduit la puissance de l'essai clinique et impose une augmentation substantielle de l'effectif.

L'appariement conduit à associer en une paire deux sujets répondant à un ensemble de caractéristiques communes, déterminées au préalable (âge, sexe, exposition, stade ou sévérité de l'affection, etc.). Ces critères d'appariement doivent être pertinents et cohérents avec l'objectif de l'essai clinique. La randomisation s'appliquera ensuite au sein de chaque paire, l'un des sujets recevant un traitement et l'autre étant témoin ou soumis au traitement de référence.

Randomisation

Cette étape cruciale, en apparence fort simple, doit être effectuée avec une grande rigueur. Les techniques systématiques de répartition sont prohibées, qu'elles soient fondées sur la première lettre du nom, l'ordre ou l'alternance d'arrivée, l'adresse, la date de naissance, le jour de la semaine, etc. Il a été montré que toutes induisaient des biais ou des facteurs de confusion. Il est indispensable de préciser dans le protocole la méthode employée : tirage à pile ou face, jet de dés, table de nombres au hasard, ordinateur, logiciel en ligne. Certaines s'avèrent peu fiables (papiers tirés d'une urne), sans parler des fraudes manifestes (dés pipés).

Dans certains cas, il peut être préférable de rééquilibrer les groupes pour assurer une meilleure homogénéité ou pour des raisons éthiques. On peut, par exemple, souhaiter réduire l'effectif du groupe témoin afin que davantage de patients bénéficient du traitement. Dans la majorité des cas, cela n'empêche pas la randomisation : l'alternance des allocations entre les groupes est juste modifiée (par exemple, 2 ou 3 sujets traités pour 1 ou 2 témoins). Les techniques d'équilibrage nécessitent d'être définies et standardisées au préalable. Cependant, le danger de constater à la fin de l'étude que la comparabilité des groupes est déficiente n'est pas négligeable. Ces procédures devront donc être prises en compte lors de l'analyse et de l'interprétation des résultats. En tout état de cause, la justification de cette option doit être précisée.

IDENTIFICATION DES SUJETS

Cette étape doit répondre à deux impératifs contradictoires : d'une part, il est indispensable de pouvoir retrouver chaque sujet à tout moment de l'étude et souvent même par la suite ; d'autre part, le respect de la confidentialité interdit absolument une utilisation du patronyme sans cryptage, ce qui nécessite l'emploi de codes.

Les modalités d'identification et les mesures de confidentialité seront détaillées dans le protocole.

État civil

En Afrique, l'état civil comporte de nombreuses lacunes. Les naissances à domicile, les plus fréquentes, ne font pas toujours l'objet d'une déclaration. En outre, dans la plupart des pays africains, des habitudes coutumières déterminent souvent l'appellation des nouveau-nés. Le nom et le prénom sont difficiles à distinguer selon les standards occidentaux, et l'appellation courante peut dépendre d'un facteur indépendant de la lignée : jour de la naissance, ordre dans la fratrie, personnalité que l'on cherche à honorer... Dans certaines ethnies, il existe même des circonstances qui nécessitent le changement de nom ; en cas de maladie, par exemple, et jusqu'à la guérison, le nom est changé pour détourner tout maléfice.

Le très grand nombre d'homonymies peut entraîner des confusions préjudiciables. En outre, la prononciation et l'écriture des noms accentuent ce risque. Dans certaines ethnies, la majorité de la population se partage une dizaine de patronymes, avec le plus souvent un nombre équivalent de prénoms (encadré 60).

L'adresse est souvent insuffisante pour permettre l'identification car l'adressage n'est pas encore généralisé en Afrique. Dans les villes, les limites de quartier sont fluctuantes en fonction de l'administration à laquelle on s'adresse : cadastre, finances, équipement, sécurité, municipalité, chefferie traditionnelle... De plus, le repérage du logement est basé sur une numérotation du groupe d'habitations qui peut héberger plusieurs centaines ou milliers de personnes, dont beaucoup sont des résidents temporaires.

Encadré 60
Petite histoire du patronyme

La formalisation du patronyme en Europe est apparue progressivement à la fin du Moyen Âge (BECK *et al.*, 2001). Au XI^e siècle, 50 à 80 % de la population française se partage une douzaine de noms et 20 % porte le même. Le patronyme remplacera le surnom à partir du XII^e siècle. Le surnom est lui-même composé du sobriquet, de la fonction (profession ou activité remarquable), du lieu ou de la filiation qui l'a finalement emporté sans toutefois totalement éliminer les autres appellations. L'état civil est rendu obligatoire par l'ordonnance de Villers-Cotterêts en 1539.

En Chine, le patronyme remplace le marronyme par décret impérial au VI^e siècle avant notre ère (CAVALLI-SFORZA, 2001). Le patronyme est devenu obligatoire dans les registres religieux en Europe après le concile de Trente (1545-1563). En France, l'héritage patronymique patrilinéaire date du Code civil (1803) et au Japon, par exemple, il n'est fixé que depuis 1868.

L'identification des sujets participant à un essai clinique nécessite en Afrique des méthodes plus précises et plus sûres que le simple nom. Il est indispensable de compléter le relevé du patronyme par quelques repères généalogiques : nom du père et de la mère, du chef de famille, de concession, de quartier ou de village selon la localité où est effectuée l'étude. En outre, il sera dans la mesure du possible fait appel, d'une part, à la photographie du sujet et, d'autre part, à la localisation précise de son habitation par ses coordonnées géographiques à l'aide d'un appareil de positionnement géographique (*global positioning system* ou GPS). Selon les endroits, le portrait peut faciliter le contact lorsqu'un tirage est remis au sujet ou, au contraire, entraîner des complications si la personne refuse d'être photographiée.

Âge

Plus encore que le nom, cette information est incertaine et même fluctuante en Afrique. L'âge n'y a pas comme dans les pays industrialisés une fonction légale directe. Il sera alors fixé, *a posteriori*, au gré des besoins qui varient au cours de l'existence : entrée à l'école, conscription, permis de conduire, embauche, départ à la retraite... Bien souvent, un jugement supplétif, c'est-à-dire une déclaration de l'âge par un agent assermenté, apporte l'information jugée conforme aux obligations du

moment. En conséquence, le même sujet peut détenir plusieurs jugements supplétifs lui accordant des âges différents.

Plusieurs méthodes existent pour évaluer l'âge individuellement ou collectivement (PISON, 1979 ; 1980). Elles n'évitent pas les erreurs ni les biais, mais peuvent les réduire. Dans tous les cas, il semble préférable d'éviter de prendre un âge précis comme critère de sélection. Le poids ou la taille ne constituent pas, même chez les enfants, un critère fiable et dépourvu de biais en raison des variabilités importantes ethniques, environnementales ou socio-économiques. Si l'âge est un critère discriminant, il est préférable de se référer à l'âge « social » déterminé par l'activité ou un marqueur fonctionnel (entrée à l'école, puberté, apprentissage) qui est le plus représentatif d'une classe d'âge définie (encadré 61).

Anonymat

Une législation existe en France pour le respect de l'anonymat dans les fichiers informatiques. Il s'agit de la loi du 20 décembre 1988 (protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales) et de celle du 6 janvier 1978, complétée par celle du 1^{er} juillet 1994 sur les fichiers informatiques nominatifs (CHAMBON-SAVANOVITCH *et al.*, 2001). Dans la plupart des pays africains, il n'existe aucune loi sur la protection des personnes en dehors de l'application par défaut de la réglementation française ou de jurisprudences récentes.

Le respect de l'anonymat est rendu difficile par les habitudes communautaires et la tradition orale qui créent une circulation de l'information très difficile à contraindre ou à maîtriser. D'une part, les rumeurs utilisent les mêmes voies que les autres formes d'information, y compris les annonces officielles, ce qui les crédibilise et peut empêcher des gestes pouvant passer inaperçus ailleurs (prélèvements et traitements répétés imputés, parfois à tort, à une infection par le VIH, par exemple). D'autre part, la rareté des registres et documents d'état civil conduit à privilégier l'interrogatoire des personnes, ce qui peut conduire à toutes sortes d'interprétations sur les raisons et les procédures d'enquête, outre la lourdeur et la gêne occasionnées par ces techniques.

Néanmoins, l'utilisation des procédures en vigueur dans les études menées dans les pays industrialisés demeure une obligation, quelles que soient les difficultés que l'on peut rencontrer à les appliquer.

Encadré 61
Constitution des classes d'âge

Classes d'âge	Dénomination	Caractéristiques
0 - 1 an	Nourrissons	Enfants nourris au sein et ne sachant pas encore marcher. ► Système immunitaire immature.
1 - 2 ans	Jeunes enfants	Enfants sachant marcher mais ne parlant pas encore. ► Maximum des malnutritions sévères.
2 - 6 ans	Pré-scolaires	Enfants sachant parler. ► Système immunitaire mature – susceptibilité maximale aux infections.
6 - 12 ans	Scolaires	Enfants d'âge scolaire non pubères. ► recrutement simplifié – acquisition des prémunitions.
12 - 16 ans	Pubères	Adolescents en cours de puberté. ► Observance médiocre.
16 - 50 ans	Actifs	Adultes jeunes, en âge d'avoir une activité professionnelle.
≥ 50 ans	Sujets âgés	Sujets n'assurant plus qu'un travail marginal. ► prévalence élevée des pathologies métaboliques ou dégénératives.

INTERVENTIONS

À côté des essais cliniques classiques tels qu'ils se pratiquent dans les pays industrialisés, diverses études collectives sont proposées dans les pays en développement afin de répondre à des stratégies préventives ou prophylactiques, dites à large échelle.

Essais cliniques conventionnels

Ils concernent une intervention et une surveillance répondant aux critères d'un essai clinique. Le sujet est considéré individuellement même si, pour des raisons éthiques,

le contexte communautaire intervient sur le recueil du consentement ou l'évaluation des bénéfiques, comme cela est souligné dans cet ouvrage.

Essais collectifs ou particuliers

La perspective de tels essais se conçoit d'emblée au niveau communautaire. Le bénéfice individuel est souvent présent, parfois même décisif, mais l'objectif reconnu des stratégies visées est essentiellement collectif.

Les essais de moustiquaires imprégnées, d'aspersion d'insecticide, de campagnes de vaccinations ou de chimioprophylaxie de masse répondent le plus souvent à un double but : protéger ou traiter le sujet, d'une part, ce qui constitue un argument souvent décisif, et limiter la transmission ou la diffusion d'une maladie au sein d'un groupe de personnes, d'autre part. Cet objectif, qui apparaît souvent comme le plus rentable à long terme, n'est pas toujours bien expliqué à la population, qui n'en comprend donc pas toujours les enjeux, ni la nécessité d'une observance rigoureuse.

Les essais collectifs nécessitent une préparation soignée, tant au niveau de l'information des autorités et des sujets concernés que de la logistique. De nombreux aspects du protocole, notamment méthodologiques, devront être simplifiés pour limiter les contraintes, éviter une augmentation des coûts ou des impossibilités opérationnelles. Le recrutement des sujets sera allégé, tant au niveau de la sélection que du recueil du consentement. L'un des écueils principaux sera le respect de l'éthique, ce qui impose une préparation particulièrement rigoureuse, un examen attentif du protocole par le comité d'éthique et une information communautaire renforcée. Les investigateurs doivent s'attacher à laisser de nombreuses échappatoires individuelles, comme le refus honorable (encadré 59, p. 215), même si la communauté semble unanimement favorable à l'intervention. En outre, les critères d'évaluation devront être choisis avec une attention particulière pour permettre de mesurer à la fin de l'étude le bénéfice de l'intervention. Il est fréquent que des indicateurs manquant de robustesse, de spécificité ou ayant perdu de leur pertinence du fait de l'intervention ne permettent pas en fin d'étude de répondre aux questions posées. Ainsi, la plupart des indicateurs épidémiologiques (incidence, morbidité, mortalité, létalité) mesurent correctement l'efficacité de l'intervention dans un premier temps, ce qui est l'un des objectifs, mais, du fait même de leur réduction, se révèlent incapables d'évaluer le fonctionnement du programme d'intervention et d'identifier ses limites ou insuffisances. Ainsi, la prévalence de certains symptômes peut se trouver durablement

abaissée alors que la transmission reprend et que l'incidence s'accroît insidieusement, ce qui traduit un traitement de masse insuffisant. Il est donc essentiel de prévoir dès le début de l'étude les outils nécessaires à cette approche.

Les principales causes d'échec des essais collectifs sont soit une défiance qui conduit à un refus massif de l'intervention, soit une organisation défectueuse, deux écueils qui peuvent être évités par une bonne information de la population et une préparation soigneuse.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Dans la mesure où ils fondent le jugement et la décision finale, le choix des critères de jugement constitue un enjeu essentiel. À chaque objectif va correspondre un seul critère ; au critère principal pourront éventuellement s'adjoindre quelques variables secondaires. Du critère vont dépendre certaines options méthodologiques ou analytiques : caractéristiques du témoin (placebo ou médicament de référence), ajustement, appariements, tests statistiques, analyse d'efficacité ou en intention de traiter, etc.

Le critère sera le plus simple possible, pertinent par rapport à l'objectif visé et robuste, c'est-à-dire stable et facile à mesurer. Les conditions d'observation seront également définies avec précision. On choisira de préférence une variable quantitative répondant à un symptôme objectif. Si une variable qualitative est retenue, ce qui est généralement le cas d'un critère clinique, sa définition, son recueil et son évaluation seront testés et standardisés avant le début de l'étude afin de limiter la variabilité et les erreurs de mesure. La multiplicité des observateurs ajoute encore un risque de biais, particulièrement si le caractère recherché fait appel à une certaine subjectivité de la part du sujet ou de l'investigateur. En conséquence, un calibrage préalable des réponses en fonction des enquêteurs est nécessaire (cf. « Variabilité des mesures », encadré 48, p 182).

Bien que plus constants, les paramètres biologiques feront également l'objet d'un étalonnage préliminaire. On aura intérêt à s'assurer que la technique utilisée est fiable, reproductible et qu'elle le restera pendant toute la durée de l'essai. Lorsque cela est possible, les analyses seront faites en même temps, notamment celles concernant des prélèvements à comparer entre eux. Les titrages immunologiques, qui se basent souvent sur un différentiel de taux d'anticorps, doivent toujours être effectués au cours de la

même séance et avec les mêmes réactifs. Quel que soit le critère retenu, il faut en déterminer la performance à partir de sa sensibilité et de sa spécificité. Si ces qualités ne sont pas connues pour le caractère considéré, une enquête préliminaire devra être faite.

On se souviendra, au moment du choix, que chaque type de variable possède des propriétés dont dépendent l'utilisation des tests statistiques et leurs contraintes. Une fois arrêté et défini, le critère de jugement ne devra plus changer au cours de l'étude sous peine d'invalider l'ensemble, à moins que l'on puisse reprendre la totalité des observations comme, par exemple, des pièces anatomo-pathologiques, selon le nouveau critère. Toutefois, même dans ce cas, il se pourrait que le traitement de l'information ne soit pas compatible avec son recueil (fixateur incorrect pour un diagnostic anatomo-pathologique ou anticoagulant incompatible avec un dosage sérologique, par exemple).

Il est donc primordial de choisir le bon critère et les conditions correctes de son recueil avant le début de l'essai.

Critères d'efficacité

Ils doivent permettre d'établir la supériorité ou l'équivalence d'un traitement par rapport à l'autre et ainsi répondre à l'objectif principal de l'essai clinique. Les critères peuvent être quantitatifs, et se prêter à une comparaison à l'aide de tests paramétriques, ou qualitatifs, et nécessiter l'utilisation de tests non paramétriques, dont on a vu qu'ils étaient moins contraignants mais aussi moins puissants (cf. « Choix des tests », p. 149).

Les variables cliniques sont généralement qualitatives (guérison, amélioration, complication ou décès ; présence ou absence de symptômes qui peuvent être hiérarchisés ou non) et sont donc particulièrement sujettes à la subjectivité, ce qui devra être évité le plus possible en ce qui concerne les critères d'efficacité.

Les critères biologiques sont plus souvent quantitatifs et objectifs. Il convient néanmoins de s'assurer que les techniques de mesures sont reproductibles. La spécificité et la sensibilité de chaque test, ainsi que les seuils seront déterminés au préalable en fonction des conditions d'utilisation – et pas seulement des spécifications du vendeur. En Afrique, il est nécessaire de tenir compte de trois facteurs limitants : l'équipement parfois rudimentaire qui restreint les possibilités, en nombre et en qualité, des analyses de laboratoire, les aléas techniques (panne d'appareil, coupure d'eau et d'électricité) qui compromettent la répétition des examens ou la reproductibilité des

résultats, et la rigueur du climat (température et sécheresse) qui influe sur le transport ou la conservation des échantillons et des réactifs.

Les autres critères utilisables, souvent appelés para-cliniques, peuvent appartenir à l'une ou l'autre catégorie : image radiologique, courbes électrocardiographique ou électro-encéphalographique, échographie. Les mêmes précautions seront suivies en fonction du type de critères, les mêmes facteurs limitants doivent être envisagés.

Dans tous les cas, le recueil sera standardisé : modalité de recherche, technique de lecture ou d'analyse utilisée, horaire, notation, etc. Chaque paramètre sera consigné dans le cahier d'observation. Les échecs et les observations ou prélèvements négatifs seront également notés.

La répétition des examens – qu'ils soient cliniques, para-cliniques ou biologiques – favorise les comparaisons mais peut se révéler contreproductive : elle augmente les coûts, gêne les patients et augmente rapidement le risque d'erreur statistique (cf. « Répétition des tests statistiques », p. 179 et fig. 10). Par ailleurs, il faut tenir compte de variations naturelles (nyctémérales, saisonnières ou physiologiques) ou épidémiologiques (pic de transmission parasitaire) qui peuvent modifier les résultats indépendamment du facteur étudié.

Le nombre de critères n'est pas indifférent : élevé, il conduit à nuancer la décision au risque de restreindre la reproductibilité des résultats. Il est donc préférable de s'en tenir à un ou deux critères préalablement validés ou, si l'on en retient davantage, de les hiérarchiser. Les critères composites (scores, échelles, indices) sont souvent utiles lorsque la pathologie étudiée est complexe, son évolution chronique, lorsque les complications sont variées ou les traitements d'efficacité comparable ; c'est notamment le cas dans les essais cliniques d'équivalence. Ils étendent souvent les possibilités statistiques en permettant l'utilisation de tests plus puissants ou robustes ; ils peuvent, en effet, être traités comme des moyennes et non comme des fréquences.

Critères de tolérance

Ils ne répondent pas au même objectif. Il s'agit ici de dépister des événements indésirables (encadré 64, p. 232) dont il faudra attribuer l'imputabilité au produit (encadré 65, p. 233).

Le choix des critères peut être fermé, c'est-à-dire déterminé par les propriétés de la molécule et les résultats des études pré-cliniques, ou ouvert et laissé à l'initiative des investigateurs en fonction des plaintes exprimées par le sujet.

Si les conditions de recueil ne sont pas fixées strictement au préalable pour permettre l'enregistrement de tous les événements quel que soit le moment de leur survenue, la notation des circonstances et la description de l'événement devront être rigoureuses et précises pour pouvoir documenter l'imputabilité. En outre, il est indispensable de prévoir des examens cliniques, para-cliniques et/ou biologiques minimaux servant à recueillir les informations essentielles sur des effets indésirables classiques ou fréquents : allergie, intoxication hépatique, cardiovasculaire, sanguine, neurologique, etc.

Indicateurs de fonctionnement de programme

Il s'agit d'indicateurs évaluant les propriétés opérationnelles d'un programme d'intervention et ses modalités d'application dans le cadre d'un essai collectif. Le but est à la fois de mesurer la faisabilité d'une intervention et de proposer des critères de surveillance qui facilitent si nécessaire l'amélioration du programme.

Généralement, on utilise des indicateurs macroscopiques – épidémiologiques, démographiques et socioéconomiques – ou des paramètres opérationnels (kilomètres parcourus, proportion de comprimés perdus, fréquentation des distributions ou assiduité aux rassemblements, représentativité des participants par rapport à la population d'origine). Ces indicateurs doivent présenter une continuité au cours du déroulement de l'intervention et une cohérence entre eux qui atteste d'un fonctionnement satisfaisant. En revanche, un changement brutal (disparition d'un groupe d'âge ou d'un sexe chez les participants) ou une dérive progressive (augmentation du taux de perte de comprimés) signalent un dysfonctionnement dont l'analyse permettra de trouver l'origine et auquel on pourra remédier d'autant plus vite que la surveillance est attentive et régulière.

Préparation des questionnaires

Dans de nombreux essais, particulièrement les essais collectifs, le rôle des questionnaires est déterminant. Ils servent à un recueil standardisé, reproductible, de l'information. Ils constituent des documents sources particulièrement utiles pour l'analyse, sous réserve qu'ils soient bien conçus et bien utilisés.

Un questionnaire doit être aussi simple que possible, autant pour guider l'enquêteur que pour bien cadrer les réponses. Les questions seront simples et précises, de préfé-

rence fermées. L'inconvénient de cette méthode est de contraindre les options, mais cela évite des réponses dilatoires ou non pertinentes dont l'analyse est le plus souvent impossible. Il est donc important de mesurer l'amplitude des réponses possibles et d'offrir au répondant le choix le plus large. En outre, la langue est un facteur essentiel. Le plus souvent la traduction expose à des contresens que l'on pourra limiter en faisant effectuer une traduction inverse par un autre interprète. Il est essentiel de tester le questionnaire sur un petit échantillon de sujets issus de la même population. L'examen des réponses de l'échantillon permet des corrections appropriées.

Changement de critères ou d'indicateurs

Le changement d'indicateurs, de modalité de recueil, de technique d'analyse ou d'interprétation doit être évité autant que possible. Cela compromet gravement la validité de tout l'essai. Lorsque cela est indispensable et que l'on doit s'y résoudre, il convient de soumettre le problème et la solution proposée à un comité indépendant qui procédera à un examen de la question selon une procédure précisée dans le protocole. Deux éléments guident le comité : la pertinence et l'amélioration apportées par le nouveau critère ou indicateur, d'une part, sa comparabilité avec l'ancien, d'autre part. Les modifications seront détaillées dans un amendement au protocole, mentionnant les raisons du changement et la date d'effet. L'amendement sera soumis au comité d'éthique pour avis.

EXÉCUTION DE L'ESSAI

Une bonne surveillance permet d'affirmer rétrospectivement la validité interne de l'étude. Elle est effectuée par l'équipe d'investigation en fonction de procédures précises. La supervision est assurée par le promoteur à deux niveaux : le monitoring qui est récurrent (encadré 62) et l'audit, plus exceptionnel. Ce dernier, qui concerne également la vérification du monitoring, peut être effectué par des instances indépendantes (audit externe) afin de garantir le bon déroulement général de l'essai clinique selon des critères propres à l'équipe de contrôle.

Les modalités de cette supervision sont détaillées dans le recueil de procédures. Elles sont basées sur la définition des différents types d'événements qui sont susceptibles

de survenir au cours de l'étude. Il y est fait systématiquement référence aux législations pertinentes (annexes 1 et 4), aux bonnes pratiques cliniques, aux bonnes pratiques en épidémiologie et, dans une moindre mesure, aux bonnes pratiques de laboratoire ou aux bonnes pratiques de fabrication (annexe 3).

Outre l'administration correcte des traitements et la surveillance des variables d'intérêt, deux types d'information réclament une attention particulière : les abandons, dont l'importance est cruciale pour l'analyse, et la validation du résultat (encadré 63) et les événements indésirables qui permettent d'évaluer la tolérance (encadré 64).

Encadré 62
Monitoring d'un essai clinique

Le monitoring est sous la seule responsabilité de l'équipe du promoteur ; il est effectué par l'assistant de recherche clinique sous la direction du moniteur d'essai clinique. Cette supervision du processus de l'essai clinique consiste en une vérification scrupuleuse des procédures.

Observance du protocole	<ul style="list-style-type: none"> ■ respect des critères de sélection (encadré 57, p. 210) ; ■ présence aux rendez-vous ; ■ adhésion au traitement ; ■ existence et cohérence des données.
--------------------------------	---

Fiabilité des informations	<ul style="list-style-type: none"> ■ exactitude et précision des données ; ■ étalonnage des appareils ; ■ tenue des documents (encadré 66, p. 237).
-----------------------------------	--

Tolérance	respect du recueil et de la définition des événements indésirables (encadré 64, p. 232).
------------------	--

Observance et adhésion

L'observance concerne le respect des procédures de traitement et de collecte des variables d'intérêt. Le sujet, lors de l'information préalable à son consentement et à l'inclusion, doit avoir pris connaissance de toutes les contraintes liées à sa participation,

notamment les rendez-vous pour l'administration du produit ou les examens cliniques et biologiques.

Les écarts au protocole peuvent revêtir de multiples aspects qu'il n'est pas toujours possible d'anticiper. Néanmoins, les transgressions les plus graves pouvant faire peser sur l'étude de sérieux risques d'invalidation, il sera prudent de chercher à les prévenir. En fonction de leur nombre et de leur cause, les abandons (encadré 63) constituent le problème essentiel. Un nombre élevé d'abandons peut déséquilibrer les groupes et soit faire perdre de la puissance à l'analyse, soit réduire la validité des résultats. La raison pour laquelle un sujet sort d'une étude peut être liée à son objectif, à ses procédures ou à une cause indépendante : l'identification de celle-ci permet, éventuellement, d'en minimiser la portée.

Les problèmes posés par les essais cliniques conduits dans les pays industrialisés existent également dans ceux menés en Afrique. Les délais d'inclusion devront y être le plus courts possible pour éviter une modification des caractéristiques des personnes éligibles. La planification s'efforcera de tenir compte des risques de perturbation lorsque ceux-ci sont prévisibles.

Encadré 63
Définition et causes possibles des abandons

Type d'abandon	Définition	Causes possibles
Perdu de vue	Absence brutale et définitive d'information (cause inconnue mais éventuellement prévisible).	Lié à l'objet de l'essai (refus ou décès). Indépendant de l'objet de l'essai (déménagement, décès, oubli).
Exclusion	Arrêt de participation décidé par l'investigateur.	Critères définis dans le protocole.
Refus	Arrêt décidé librement par le sujet et dont il n'a pas à se justifier.	Insuffisance de résultats. Contraintes excessives. Perception négative de l'étude ou des investigateurs.
Décès	Le principal événement indésirable grave.	Lié à l'objet de l'essai (imputabilité ; encadré 65, p. 233). Indépendant de l'objet de l'essai.

La rupture d'insu est plus rare que dans les pays industrialisés et il n'existe pas – ou rarement, du moins de la part des sujets – de tentatives volontaires de découvrir si le médicament administré est le produit en expérimentation, le placebo ou le médicament de référence. Les mesures de sécurité pour le respect de l'aveugle peuvent donc être moins sévères en Afrique.

L'exclusion, décision prise par l'investigateur dans l'intérêt du sujet pour le soustraire à un risque ou parce que son état ne répond plus aux critères de participation, survient dans des proportions analogues à celles des pays industrialisés. En Afrique, le refus, dont le sujet n'a pas plus qu'ailleurs à se justifier, est en rapport soit avec une contrainte jugée excessive (nombre et volume des prélèvements de sang, par exemple), soit avec une perception particulière de l'étude parfois dépendante d'une rumeur ou d'une mauvaise information. Ces rumeurs peuvent d'ailleurs être un détournement d'une information trop détaillée délivrée au sujet pour obtenir son consentement. Ainsi, lors d'un essai clinique concernant un produit bloquant la fécondité des parasites, le message avait été déformé et interprété comme pouvant altérer également la fécondité des jeunes femmes participant à l'étude. Cela n'empêche pas des rumeurs indépendantes de circuler, certaines à fortes connotations religieuses, politiques ou sociales, incitant la population à refuser son consentement. La crainte récurrente de la vente du sang prélevé lors des essais cliniques existe dans tous les pays d'Afrique, tant en milieu rural qu'urbain.

La violation du protocole est une erreur du déroulement des procédures de l'enquête. Selon sa gravité, cela peut remettre en cause la validité du résultat concernant le sujet ou, parfois, celle de l'ensemble du travail. Quelle que soit la localisation de l'essai clinique, un strict respect des procédures et une préparation logistique soignée réduiront le nombre et la gravité des violations du protocole.

L'organisation de l'étude peut pallier une grande partie des défections relevant des trois premières circonstances : exclusion, refus et violation du protocole. La précision et le pragmatisme de la définition des critères d'inclusion peuvent restreindre les exclusions secondaires. Il semble, en effet, qu'il y ait une tendance à ce que les études dont le recrutement a été particulièrement sélectif aient une attrition plus faible (CHIPPAUX, 2004). Une explication détaillée et réaliste du protocole limitera l'incompréhension survenant au cours de l'étude, source de conflit entre investigateur et sujet conduisant à une rupture du contrat. Plusieurs auteurs soulignent l'importance de l'information du sujet et du recueil de son consentement (CAMPAGNE *et al.*, 2003 ; DIALLO *et al.*, 2003 ; PRÉZIOSI *et al.*, 1997).

Les abandons ne sont pas, contrairement à une opinion répandue, plus fréquents en Afrique bien que les causes puissent en être différentes. Les perdus de vue sont généralement le fait de migrants saisonniers, le plus souvent temporaires, ou des enfants confiés, c'est-à-dire des enfants qui, pour des raisons sociales, éducatives ou économiques, sont placés quelques mois ou quelques années chez des parents. Le décès peut être lié à l'objet d'étude ou à une cause indépendante (autre affection, accident), ce qui nécessite de le documenter précisément. L'autopsie verbale remplace en Afrique, surtout en zone rurale, l'autopsie pratiquée dans les pays industrialisés. Une surveillance attentive et une identification soignée des participants (photographie du sujet, coordonnées géographiques précises de l'habitation, plan détaillé, visites domiciliaires régulières) permettent d'exercer une surveillance sur les abandons et les décès, qu'il est plus difficile d'anticiper...

La durée d'une étude accroît mécaniquement l'importance de son attrition (fig. 11). La lassitude, ressentie autant par les sujets que par les investigateurs, est une cause importante de défection tardive. Deux circonstances accentuent ce risque.

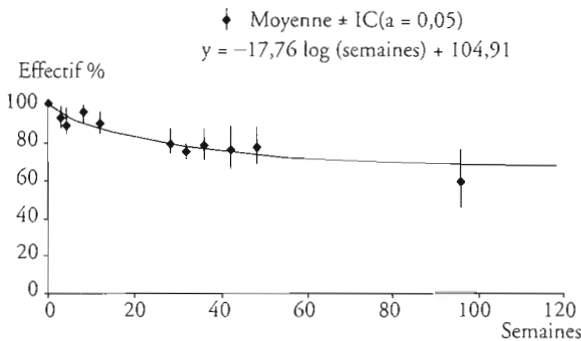


Figure 11
Attrition moyenne des cohortes en Afrique (CHIPPAUX, 2004)

La première est la suspension temporaire de l'étude qui entraîne des perturbations logistiques et fonctionnelles. Elle est souvent motivée par un souci financier ou logistique, plus rarement éthique. On peut espérer limiter les défections au cours d'un suivi longitudinal prolongé en proposant des rendez-vous intermédiaires peu contraignants qui favorisent, par exemple, les échanges informels entre investiga-

teurs et sujets. Certes coûteux, ils semblent augmenter l'observance et améliorer le résultat final de l'étude à condition, toutefois, que les examens imposés aux sujets ne soient pas dissuasifs. Au plan éthique, ces contacts présentent de nombreux avantages, notamment pour informer les sujets ou leur donner les résultats qu'ils attendent légitimement.

La seconde est le rappel des sujets après la fin de l'étude pour une prolongation ou une reprise de celle-ci. Cela conduit toujours à un nombre élevé de refus ou de perdus de vue, justifiés par le simple fait que cette modification du protocole n'était pas envisagée dès le début. Soulignons qu'un amendement au protocole est indispensable et que le comité d'éthique doit en être saisi. Les objections qu'il pourrait soulever, en raison de la connaissance des résultats de la phase précédente, sont à la fois scientifiques (l'indépendance entre les sujets n'existe plus et la randomisation n'est plus possible) et éthiques (équité, respect de l'anonymat, inquiétude créée chez le sujet du fait d'une nouvelle convocation). Il est donc préférable d'éviter les nombreux problèmes que pose ce rappel en préparant plus soigneusement le protocole initial.

Évaluation de la tolérance

Les événements indésirables (encadré 64) seront recueillis, décrits et documentés afin de pouvoir, dans un premier temps, préserver la sécurité du sujet et, dans un second temps, évaluer leur imputabilité à l'intervention (encadré 65). Les événements indésirables graves font l'objet d'une procédure particulière, réglementée et devant être transmise en urgence au promoteur qui en assurera la diffusion aux autorités administratives, au comité indépendant de surveillance et au comité d'éthique. Le recueil des événements indésirables peut être « ouvert », c'est-à-dire établi en fonction des plaintes du sujet, ou « fermé », c'est-à-dire élaboré à partir d'un questionnaire listant tous les événements indésirables attendus ou possibles. Dans les deux cas, mais davantage avec la première méthode, il est possible d'ignorer des événements réels que le sujet oublie de mentionner. Le recueil fermé présente l'inconvénient de suggérer des symptômes et d'augmenter la prévalence des événements indésirables mineurs prévus dans la liste, tout en réduisant celle des événements indésirables mineurs non prévus (SPRIET *et al.*, 1993).

Encadré 64
Événements indésirables

Indésirable grave	« Événement indésirable dont l'issue est fatale, qui présente un risque pour la vie de la personne, qui est susceptible de provoquer un handicap permanent ou qui entraîne l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation. En outre, toute anomalie congénitale ou manifestation maligne est considérée comme un événement indésirable grave » (BPC européennes).
Indésirable mineur	En pratique, tout événement indésirable qui ne répond pas à la définition de l'événement indésirable grave. En revanche, il peut entraîner une altération soit des modalités de traitement (réduction de la dose, interruption ou arrêt du traitement), soit de l'interprétation du critère de jugement (aggravation de l'état du patient, rechute, etc.). En conséquence, outre l'information sur la tolérance, il peut modifier l'analyse et la décision finale.
Inattendu	Événement pouvant être grave ou mineur dont la particularité est qu'il n'était pas prévu dans la liste des symptômes recherchés. Il pose donc le problème particulier de son imputabilité au traitement qu'il faut savoir ne pas écarter d'emblée. <i>A priori</i> , de tels événements sont considérés comme indépendants de l'effet pharmacologique du produit, ce qui implique de rechercher une autre cause.

Une fois déclaré, l'événement indésirable devra être traité et suivi avec une attention particulière pour permettre de préciser son apparition, son intensité, son évolution et sa disparition. D'une façon générale, il est souhaitable que le protocole fournisse la liste des événements indésirables potentiels.

La difficulté majeure rencontrée lors du suivi d'un essai clinique en Afrique est de répondre aux multiples interférences naturelles ou non qui viennent en troubler le déroulement. Ces perturbations, qui existent partout, sont sans doute plus fréquentes et souvent plus graves que dans les pays développés, où des moyens existent pour y remédier. Les causes sont multiples et généralement imprévisibles : mutations intempêtes de personnel qui désorganisent le suivi des sujets, intempéries qui gênent les déplacements, épidémies qui altèrent l'interprétation des variables d'intérêt, désordres civils et militaires qui interrompent l'essai.

Encadré 65

Imputabilité (d'après SPRIET *et al.*, 1993 ; HILL, 1965)

Méthode française	Critères chronologiques : <ul style="list-style-type: none">■ délai d'apparition de l'événement (classé en suggestif, compatible, incompatible) ;■ évolution à l'arrêt du traitement (régression, non concluante, inconnue) ;■ conséquence de la réadministration (récidive, pas de récidive, non testé). Critères sémiologiques : <ul style="list-style-type: none">■ sémiologie clinique ou biologique évocatrice ;■ absence d'autre explication.
Méthode américaine (FDA)	Algorithme parvenant à un score de 6 niveaux (relation certaine, probable, possible, conditionnelle, douteuse et nulle) pour chacun des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">■ la chronologie ;■ la connaissance antérieure d'événement identique ;■ l'existence d'une autre cause possible ;■ l'évolution à l'arrêt du traitement ;■ la conséquence d'une réadministration.
Autres méthodes	<u>Méthode de Kramer</u> : algorithme comportant des réponses non dichotomiques. <u>Méthode probabiliste</u> : rapport de fréquence de l'événement avec ou sans traitement et rapport de vraisemblance des critères chronologiques et sémiologiques. <u>Critères de Hill</u> : vérification de la séquence temporelle, relation dose/effet, cohérence (fréquence), association, analogie et spécificité de l'événement.

La mesure des événements indésirables rares ou peu fréquents est un problème récurrent dans les essais cliniques, surtout au cours des trois premières phases qui ne concernent qu'un nombre réduit de sujets. Ce problème peut être considéré sous deux angles.

- La fréquence de l'événement est déjà connue et évaluée à 1 événement pour n sujets soumis à l'intervention. Dans ce cas, l'effectif pour observer au moins un cas sera égal à $3n$ avec un intervalle de confiance de 95 % ($\alpha = 0,05$).

■ La fréquence n'est pas connue et l'on cherche à estimer la fréquence maximale p_0 compatible avec l'absence de cas observé dans un échantillon de n sujets sous surveillance. Pour $\alpha = 0,05$, $p_0 = 1 - n \sqrt{0,05}$.

En outre, le recueil des événements indésirables se heurte parfois à des seuils de sensibilité imprévus, soit qu'une plainte émerge là où on ne l'attendait pas, soit au contraire qu'un événement indésirable soit associé à un phénomène considéré comme naturel par le sujet, son entourage, voire l'observateur. Cela peut avoir des conséquences sur l'imputabilité d'un événement. Ainsi, bien souvent, des syndromes fébriles ou inflammatoires sont considérés comme infectieux et intercurrents, mais pas comme dépendants du produit en expérimentation. Cette éventualité est très fréquente en Afrique, où les maladies transmissibles, surtout à certaines saisons, touchent un grand nombre de personnes et peuvent interférer avec l'essai clinique. Ainsi, il faut éviter d'attribuer au paludisme un épisode fébrile survenant en saison des pluies sans chercher à le documenter aussi précisément et objectivement que possible (parasitémie, cédation sous antimalarique). En outre, la fréquence des différents événements indésirables répertoriés sera scrupuleusement comparée entre chaque groupe de sujets.

Analyses biologiques

Les analyses biologiques peuvent poser un problème à trois niveaux : le prélèvement, parfois plus délicat que dans les pays industrialisés (cf. « Prélèvements biologiques », p. 206), le transport des échantillons entre le lieu de prélèvement et d'analyse, et les techniques de laboratoires disponibles dans le pays où se déroule l'étude.

Le transport des prélèvements exige souvent des conditions particulières, de température et de sécurité notamment, qui peuvent être difficiles à réunir, surtout en routine. Il est souvent possible de s'approvisionner en neige carbonique (-80 °C) auprès des fabricants de boissons gazeuses. Certains appareils peu coûteux fabriquent des briquettes de glace carbonique à partir d'une bonbonne de CO_2 que l'on peut acheter dans les grandes villes d'Afrique auprès de fournisseurs spécialisés (le plus souvent des fabricants de boissons gazeuses). La production d'azote liquide (-196 °C) est assurée dans la plupart des capitales africaines. Toutefois, la disponibilité peut en être très irrégulière. Le transport international de prélèvements biologiques, par avion notamment, est soumis à une réglementation très stricte tant de la part des autorités publiques que de celle des compagnies aériennes (OMS, 1997).

Variables de substitution

Dans certains cas, la variable d'intérêt ne peut être utilisée et doit être remplacée par une autre que l'on appelle variable de substitution. Plusieurs raisons conduisent à rejeter une variable d'intérêt : incidence faible, donc effectif ou temps nécessaires à son recueil incompatibles avec la durée de l'essai et, par conséquent, coût trop élevé ou complexité de l'analyse sont les raisons le plus fréquemment invoquées. Le choix de la variable de substitution est délicat. Elle doit répondre à trois principaux critères :

- le lien entre les deux variables doit être non seulement statistique (corrélation), mais également rationnel, c'est-à-dire explicable. Certains auteurs veulent même conférer à la variable de substitution une valeur prédictive sur la variable d'intérêt ;
- le traitement, ou l'intervention, doit produire le même effet sur les deux variables et, si possible, de façon proportionnelle ;
- les avantages conférés par l'utilisation de la variable de substitution doivent être très significatifs par rapport à la variable d'intérêt, voire conduire à une économie d'échelle.

Il est donc nécessaire de valider la variable de substitution par rapport à la variable d'intérêt en tenant compte des critères énoncés ci-dessus, éventuellement en effectuant des études préliminaires pour vérifier leur comparabilité. Les études épidémiologiques ont ainsi suggéré comme variables de substitution la densité parasitaire dermique en remplacement des lésions oculaires de l'onchocercose et l'oviurie bilharzienne à la place des lésions rénales dues à *Schistosoma haematobium*. La quantification des parasites au cours d'un essai thérapeutique pour évaluer l'efficacité du traitement permet non seulement de raccourcir de 10 à 20 ans la durée de l'essai, mais également d'éviter l'apparition des lésions cécitantes dans l'onchocercose ou des hydronéphroses dans les schistosomoses. Pour l'évaluation de l'efficacité de la vaccination contre la méningite à méningocoque, le titre sérique d'anticorps bactéricides s'est révélé, à l'usage, une meilleure variable d'intérêt que le titre d'anticorps mesuré en ELISA. La mesure des anticorps bactéricides permet ainsi de diviser d'un facteur 100 à 1 000 le nombre de sujets nécessaires pour évaluer l'efficacité d'un nouveau vaccin par rapport à la mesure de l'incidence de la méningite chez les sujets vaccinés (échec vaccinal). En revanche, la parasitémie à *Plasmodium falciparum* est une médiocre variable de substitution pour étudier les accès perniciose palustres. D'une part, de nombreux enfants en zone d'endémie sont porteurs de fortes parasitémies sans présenter de troubles cliniques, d'autre part, bien que la relation entre la présence du parasite et l'affection, de même que l'efficacité du traitement soient avérées, la densité parasitaire et l'atteinte cérébrale ne sont pas rigoureusement corrélées.

Documents sources

Les documents dans lesquels sont colligées les informations appartiennent à deux catégories : les documents propres à l'établissement où se déroule l'étude et le dossier constitué par les équipes de l'investigateur et/ou du promoteur effectuant l'essai clinique. Ils ne répondent pas aux mêmes objectifs mais peuvent se compléter utilement pour une vérification en cas de donnée suspecte. Les premiers resteront la propriété de l'institution qui les détient et pourront, sauf accord contraire, être exploités indépendamment de l'essai clinique, ce qui n'est pas sans soulever quelques problèmes, notamment si les informations sont discordantes. Il peut être utile de connaître les conditions d'archivage (durée, informatisation, mode de classement, etc.). Les seconds sont conçus et remplis pour les besoins de l'étude. Les exigences de leur archivage sont réglementées.

La pauvreté des dossiers médicaux dans les structures sanitaires africaines est une réelle difficulté, tant avant l'étude pour en définir les contours (fréquence d'une affection, distribution saisonnière ou spatiale, population à risque) qu'à la fin, lorsque l'on cherchera à vérifier ou confirmer certaines données douteuses.

Les registres de consultation et/ou d'hospitalisation, de même que les rapports d'activité adressés mensuellement aux autorités sanitaires, peuvent permettre d'effectuer une synthèse préliminaire du sujet de recherche pour en préparer les objectifs. En revanche, ils sont très insuffisants pour être utilisés comme documents sources lors d'un essai clinique. Sauf exception, les services hospitaliers, et moins encore les dispensaires, ne constituent pas de dossiers médicaux pour leurs patients. Le laboratoire, lorsqu'il y en a, détient des registres généralement correctement tenus.

Quels que soient les documents existant dans la structure où se déroule l'essai clinique, les investigateurs doivent disposer de leurs propres documents. Il s'agit d'un dossier qui contient toutes les informations requises par le protocole. C'est une obligation légale, en vue de l'enregistrement, et scientifique, pour permettre la conservation et l'analyse des observations ainsi que les vérifications ultérieures.

Il doit pouvoir servir en même temps de liste exhaustive des questions à poser au patient et des examens à lui faire subir à chaque rendez-vous afin que rien ne soit oublié. Il contient l'essentiel de l'information nécessaire au suivi du patient, notamment le plan expérimental, le calendrier complet des rendez-vous et une fiche de déclaration d'événement indésirable grave pour éviter toute perte de temps au cas où il en surviendrait un.

Plusieurs supports d'information peuvent être proposés (encadré 66). Ils permettent, d'une part, de simplifier le recueil des informations et, d'autre part, de faciliter la supervision. Ils seront également très utiles en cas de données aberrantes. La plupart sont des registres uniques pour l'essai centralisant les données pour tous les sujets. Seuls les cahiers d'observation et de recueil d'événements indésirables sont propres à chaque patient et le suivent individuellement pendant toute la durée de sa participation.

Les données seront toujours écrites à l'encre indélébile et, si cela est possible, sur papier autocopiant pour permettre d'avoir des copies déposées en des endroits séparés.

Encadré 66		
Documents sources dans un essai clinique		
Dénomination	Contenu	Intérêt
Registre des sujets éligibles	Liste de tous les sujets répondant aux critères d'inclusion.	Description de la population d'origine. Vérification de la représentativité des inclus. Recours pour compléter les inclusions.
Registre d'inclusion	Liste des sujets inclus, allocation et codes.	Centralisation des caractéristiques de base. Identification et adresse des sujets. Facilite le respect de l'anonymat.
Cahier d'observation	Variables d'intérêt et accessoires.	Centralisation de toutes les données relatives à chaque sujet.
Registre d'administration	Liste des traitements délivrés (date, code produit, code patient).	Vérification des administrations du produit. Contrôle des doses non utilisées.
Cahier d'événements indésirables	Événements indésirables (date, intensité, évolution, fin).	Détail et centralisation de toutes les données de tolérance pour chaque sujet.
Registre de prélèvements	Prélèvements effectués, quantité prélevée et transmission.	Vérification des prélèvements effectués.
Registre de laboratoire	Prélèvements reçus et résultats biologiques.	Vérification des données biologiques.
Registre de monitoring	Liste de toutes les incohérences ou données suspectes relevées lors des visites de monitoring.	Contrôle de qualité interne.

Assurance et contrôle de qualité

Ils relèvent généralement du moniteur, en tant que responsable, et de l'assistant de recherche clinique, en tant qu'opérateur.

L'assurance de qualité consiste à éviter les erreurs quelle qu'en soit la cause : oubli, négligence, défaillance du matériel, insuffisance logistique. Son premier but est bien évidemment de prévenir l'erreur en prenant les dispositions nécessaires, si possible consignées dans le protocole. Au-delà, il lui faudra détecter l'erreur dès que possible et la rectifier chaque fois que nécessaire ; c'est le rôle du contrôle de qualité.

Le protocole donnera une liste des points sensibles (procédures complexes, délais réduits, appareils fragiles, techniques sophistiquées) spécifiant pour chacun les méthodes de prévention et les mesures à prendre en cas d'anomalie constatée.

Il est vivement recommandé d'anticiper tous les événements pouvant entraîner une gêne ou un échec de l'essai clinique. Le protocole doit pouvoir signaler ces écueils et décrire les moyens de les éviter ou d'y remédier. Ils seront recherchés dans la littérature, les études antérieures ou l'expérience personnelle de l'investigateur et de ses collaborateurs.

Amendements

Les amendements devraient être évités dans toute la mesure du possible. Ils peuvent, en effet, entraîner une perte de l'homogénéité des groupes ainsi que des incohérences au niveau de l'analyse ou de l'interprétation des résultats. Ils risquent surtout de réduire dans d'importantes proportions la validité générale de l'essai.

Il est indispensable de prévoir les conditions de propositions d'amendements dans le protocole. Il faut dans tous les cas en informer le comité d'éthique et recueillir son avis. Enfin, l'amendement sera mentionné dans les rapports et les articles ultérieurs ; la date, les raisons et les implications éventuelles dans la réalisation de l'essai clinique seront précisées.

ANALYSES INTERMÉDIAIRES

Elles sont généralement déconseillées. L'objectif peut être triple :

– l'arrêt de l'essai clinique dès que la différence apparaît significative, ce qui

suppose une différence attendue élevée ; c'est généralement l'objet des analyses séquentielles ;

- l'arrêt de l'étude si, à l'inverse, l'éventualité d'une différence significative devient peu probable, ce qui demande une grande puissance donc un effectif élevé ;
- un réajustement d'effectif pour améliorer la puissance.

Cette approche doit être réservée à des circonstances sérieuses : essais de longue durée, maladie grave, produit toxique. En dehors d'un protocole spécial prévoyant ce mode d'analyse (cf. « Études séquentielles », p. 88), le traitement de données en cours d'étude doit répondre à des critères rigoureux, sous peine non seulement d'être erroné lui-même, mais également d'invalider l'analyse finale :

- l'absence de variation saisonnière ou d'évolution chronologique est indispensable dans la mesure où les valeurs intermédiaires doivent être prédictives des valeurs suivantes ;
- le processus de décision prévu au préalable dans le protocole ;
- le décodage respectant l'insu ou absence de décodage en considérant tous les groupes sans distinction ;
- les mêmes procédures de vérification et de verrouillage que pour l'analyse finale ;
- la prise en compte de l'analyse intermédiaire dans les tests finaux, notamment minoration du seuil de signification pour tenir compte de l'augmentation du risque de première espèce (fig. 12). Il est également possible d'effectuer le test avec un seuil de signification très faible (10^{-3}) pour minimiser son influence sur l'analyse finale.

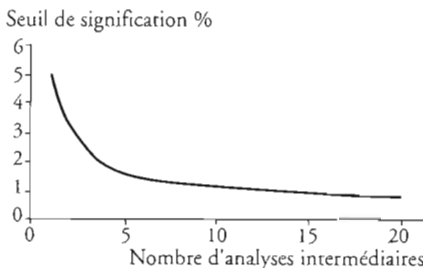


Figure 12
Réduction du seuil de signification
en fonction du nombre d'analyses intermédiaires

CAHIER DE PROCÉDURES

Ce cahier précise pour chaque opération prévue au protocole :

- quel acte est concerné ;
- la personne chargée de l'effectuer et/ou qui en porte la responsabilité ;
- le moment précis où il doit être réalisé ;
- le matériel nécessaire et la manière dont il doit être exécuté ;
- éventuellement, les difficultés que l'on peut craindre.

Il est également très utile aux responsables de la logistique, pour effectuer dans les délais commandes, réceptions, vérifications et mise en place du matériel nécessaire, et à ceux de l'assurance qualité, pour la planification des contrôles.

Analyse et exploitation

L'analyse et l'exploitation des résultats vont dépendre de l'objectif visé par l'essai clinique. La validité générale de l'étude, qui est la capacité de répondre à l'objectif principal, devra être confirmée.

Une attitude explicative se propose d'améliorer la connaissance et d'apporter une preuve patente de l'efficacité d'une intervention par une analyse statistique appropriée. L'exploitation logique du résultat est l'enregistrement du produit en vue d'obtenir l'AMM. Cette approche privilégie donc la validité interne de l'essai clinique, c'est-à-dire la capacité d'éviter l'émergence d'hypothèses concurrentes. Cela nécessite un parfait équilibre des groupes et l'utilisation d'un groupe témoin.

À l'inverse, l'attitude pragmatique projette de fournir des arguments pour favoriser un choix entre deux stratégies ou pour évaluer l'utilité d'une intervention en vue de la promouvoir. Il en résulte une analyse laissant plus de place à des appréciations subjectives ou à des critères pratiques. Les résultats pourront servir directement aux praticiens comme aide à la décision. La validité externe de l'étude permet de généraliser les résultats. Elle dépend de la taille de l'échantillon, de sa représentativité et de la possibilité d'utiliser des techniques d'équilibre ou d'assortiment entre les différents groupes si nécessaire.

PLAN D'ANALYSE ET MÉTHODES STATISTIQUES

Le plan d'analyse se décline en cinq étapes successives :

- vérification et validation des données, notamment en comparant les différentes copies si les documents ont été régulièrement dupliqués et en effectuant des contrôles de cohérence interne, puis verrouillage de la base de données qui ne pourra plus être modifiée sans justification et accord *ad hoc* ;

- ouverture des codes (ou levée de l'aveugle), qui ne devrait intervenir qu'à ce moment ; dans une étude en insu intégral, les codes sont ouverts par un intervenant extérieur qui ne communique pas les résultats au statisticien qui effectue les calculs en aveugle ;
- vérification de la comparabilité des groupes et/ou des sujets avant intervention ;
- présentation générale des données avec leurs principales propriétés (moyenne, variance, écart-type et intervalle de confiance) ;
- comparaison des variables d'intérêt (efficacité et tolérance) entre les groupes à l'aide des tests prévus et en fonction des seuils de signification définis dans le protocole.

Les calculs statistiques seront déterminés par le choix du type d'analyse que l'on souhaite effectuer et qui dépend en grande partie de la qualité des données, donc du déroulement de l'étude.

L'analyse en efficacité concerne le traitement des données conformes au protocole et obtenues dans le strict respect des procédures. Cela conduit à exclure les sujets ayant des données manquantes ou ayant violé le protocole. Dans certaines études, cela peut entraîner des déséquilibres entre groupes et une perte de puissance des tests statistiques du fait de la réduction d'effectif. Un tel type d'analyse requiert une méthodologie rigoureuse et un déroulement sans faille de l'étude.

En revanche, l'analyse en intention de traiter considère l'ensemble des sujets inclus quelles que soient les altérations subies par les variables. En particulier, on tiendra compte non pas du traitement effectivement reçu mais de celui qui avait été attribué lors du tirage au sort, même s'il n'a pas été respecté, d'où le nom de ce type d'analyse. Cette approche est beaucoup plus réaliste et permet d'avoir une conclusion compatible avec les conditions ultérieures d'utilisation de l'intervention. Bien évidemment, elle est pénalisée en proportion inverse de la qualité de l'étude.

Le plan d'analyse et les tests statistiques ne diffèrent pas en Afrique de ceux que l'on utilise dans les pays industrialisés. Le plus souvent, compte tenu des objectifs pragmatiques des essais cliniques menés en Afrique, il s'agira d'une analyse en intention de traiter et de tests simples et robustes.

Le principal problème à ce stade réside dans la fréquence de données suspectes dont il sera très difficile de déterminer si ce sont des erreurs ou des valeurs extrêmes, assez fréquemment rencontrées en Afrique. Celles-ci peuvent éventuellement nécessiter des tests statistiques particuliers si la normalité de la distribution des valeurs vient à être remise en cause.

DONNÉES IMPARFAITES

Les données imparfaites sont fréquentes, même dans les études soigneusement conduites et scrupuleusement supervisées à l'aide d'un contrôle de qualité draconien. Les raisons en sont multiples et il est impossible de les empêcher (encadré 67). On s'efforcera de les limiter et de les laisser apparentes : l'absence d'erreurs et surtout celle de corrections sont hautement suspectes. La transparence des procédures et certaines dispositions systématiques facilitent leur détection. Il est recommandé de barrer les erreurs, de les laisser lisibles, de dater et parapher ou signer toutes les corrections, d'interdire le crayon, le gommage ou le « blanco ».

Encadré 67

Classification des données imparfaites

Donnée manquante	Donnée non relevée, ou non transcrite, si le sujet a été vu le jour prévu ou absence du sujet au rendez-vous. Dans le premier cas, il est parfois possible de la rechercher dans les autres documents sources. En cas d'échec, cette donnée sera laissée manquante.
Donnée aberrante	Valeur anormale d'une donnée. Il faut distinguer une valeur manifestement fausse, due le plus souvent à une erreur d'écriture, de la valeur extrême, c'est-à-dire hors limites. Dans le premier cas, en l'absence d'une correction évidente (erreur d'unité ou de virgule, par exemple), il faudra considérer la donnée comme manquante. Dans le second, il sera difficile de statuer sur l'authenticité de cette mesure. On peut admettre un écart raisonnable par rapport à la norme, confirmée par une certaine homogénéité de l'ensemble des valeurs de cette variable pour le sujet considéré. Sinon, il est préférable de considérer la donnée comme manquante.
Violation du protocole	La donnée existe et elle ne pose aucun problème de crédibilité, mais elle est relevée dans des conditions différentes de celles prévues dans le protocole : erreur de dose, de date, inversion de l'ordre des actes prévus au protocole, etc. Une violation minimale doit être signalée et prise en compte dans l'analyse mais ne remet généralement pas fondamentalement en cause l'étude. Dans le cas contraire, il s'agira d'une donnée manquante, voire d'une cause d'exclusion du sujet.
Abandon	C'est l'arrêt de l'essai pour le sujet concerné. Les causes ont déjà été envisagées (encadré 63, p. 228). Non seulement, les données ultérieures à l'arrêt seront manquantes, mais bien souvent, les données précédentes ne pourront être exploitées.

Les données suspectes pourront être vérifiées à l'aide des autres documents sources. Si la rectification est impossible, il est préférable de considérer la valeur comme manquante. Toutefois, il peut arriver qu'une valeur paraissant aberrante soit réelle : c'est le cas des valeurs extrêmes qui sortent des limites généralement observées mais peuvent néanmoins exister. C'est relativement fréquent en Afrique en raison, d'une part, de l'absence de normes biologiques et, d'autre part, de pathologies « historiques », inhabituelles ou oubliées dans les pays industrialisés. Il serait dommageable pour l'exactitude et la validité de l'étude qu'elles ne soient pas prises en considération. Les critères utilisables pour prendre une telle décision devraient être envisagés dans le protocole, surtout si le type d'étude effectuée fait craindre cette éventualité, afin d'éviter une décision *a posteriori* risquant d'être orientée ou biaisée.

INTERPRÉTATION ET CONCLUSION

La discussion des résultats se situe à un double niveau : la validité interne qui évalue les biais et limites méthodologiques pouvant entacher l'étude, et la validité externe qui permet de généraliser les résultats.

La réponse à l'objectif principal doit être claire et incontestable pour que les conclusions de l'étude puissent être acceptées. Il en va du respect des sujets ayant participé à l'essai clinique, de la crédibilité de tous les acteurs et de la sécurité ultérieure des utilisateurs du produit.

Successivement, il sera abordé et résolu les problèmes propres à tout essai clinique :

- innocuité, relevant spécifiquement de la phase I, et tolérance recherchée à toutes les phases ;
- efficacité (immunogénicité et protection dans le cas des vaccins) étudiée à partir de la phase II ;
- faisabilité et acceptabilité de l'intervention, envisagée dès la phase II mais relevant plus spécifiquement de la phase III.

VALORISATION, DIVULGATION DES RÉSULTATS ET APPLICATION

Si, pour l'investigateur, l'essai clinique apparaît souvent comme une fin en soi, le promoteur n'oublie jamais que l'objectif final du développement du produit est sa dis-

tribution. Il n'est pas indifférent que cet aspect de la question soit systématiquement absent du protocole et éludé lors de la préparation d'un essai clinique. De trop nombreux essais cliniques sont effectués dans les pays en développement pour un médicament dont la commercialisation est prévue dans un pays industrialisé (CHIPPAUX, 2001 a). Les facilités administratives et le faible coût financier rendent les pays en développement très attractifs de ce point de vue (COT, 2003). L'accessibilité du médicament aux populations qui ont participé aux essais cliniques doit être considérée comme le corollaire de la pertinence de la recherche entreprise et devrait figurer explicitement comme la conclusion logique de l'essai clinique.

L'exploitation des résultats positifs, qui ne pose en principe pas de difficulté, aussi bien que des négatifs, généralement « pudiquement » passés sous silence, est une obligation. En effet, au-delà de la déception bien compréhensible que procure un résultat négatif, il convient d'en tenir informés, d'une part, la communauté scientifique, pour éviter de renouveler inutilement l'essai et, d'autre part, les utilisateurs potentiels (autorités sanitaires, praticiens, population) afin qu'ils ne commettent aucune erreur. La seule concession possible est de différer la publication des résultats pour respecter des clauses de confidentialité demandées par le fabricant qui souhaite légitimement protéger son invention. Cette disposition doit être prévue dès le départ et ses conditions d'application doivent être précisées.

La diffusion des résultats devrait suivre une hiérarchie systématique.

Les autorités administratives et sanitaires seront informées les premières des conclusions de l'étude par un rapport circonstancié.

Le sujet et son entourage recevront dans le même temps des informations le concernant. Ce souci de retour de l'information est essentiel pour des raisons éthiques. Cela devra être programmé au niveau du protocole et effectué tant au niveau individuel que collectif, éventuellement par voie de presse, sous réserve d'une validation préalable des résultats par la communauté scientifique.

La publication scientifique permettra d'obtenir une validation des résultats qui autorise par la suite une diffusion plus large. Les articles doivent répondre à des règles strictes, désormais édictées sous le sigle CONSORT (*consolidated standards of reporting trials*), demandées par la plupart des revues internationales (encadré 68) lors de leur soumission. Il semble nécessaire d'insister sur la nécessité de diffuser les résultats des études menées en Afrique dans des revues distribuées et lues sur place afin d'en informer largement le public qui en est le principal utilisateur. Cela n'exclut pas des critères identiques de publication.

Enfin, une vulgarisation des principales conclusions intéressant le public pourra être envisagée à l'aide d'un message soigneusement élaboré en fonction des croyances et des habitudes locales. Le support médiatique sera également choisi avec beaucoup de soin pour éviter les erreurs d'interprétation aux conséquences fâcheuses : faux espoirs, profondes déceptions, voire applications inappropriées ou dangereuses des résultats. L'utilisation comme abortifs de nombreux médicaments est à mettre sur le compte d'une information insuffisante ; cette propriété est souvent déduite des précautions d'utilisation qui écartent la femme enceinte d'un traitement à large échelle comme l'ivermectine lors des campagnes de lutte contre l'onchocercose.

Si, d'une façon générale, les méthodes utilisées pour la réalisation des essais cliniques dans les pays industrialisés sont applicables en Afrique, il faut tenir compte des particularités environnementales, culturelles, socioéconomiques et épidémiologiques du continent.

La relation entre soignant et patient y est profondément modifiée par rapport à celle que l'on observe dans les pays industrialisés, ce qui intervient dans la relation entre investigateur et sujet. La confiance que ce dernier accorde au thérapeute, la perception qu'il a de la maladie et du traitement, les rapports sociaux, la pauvreté ou le contexte politique et logistique vont influencer certaines règles éthiques : recueil du consentement, indemnisation des patients, bénéfice individuel ou collectif attendu, exploitation et valorisation des résultats.

De façon plus pragmatique, les coutumes locales vont nécessiter l'aménagement spécifique des techniques ou des procédures concernant l'identification ou le suivi des sujets et les prélèvements. De même, les conditions spécifiques, climatiques, administratives ou logistiques, interviendront sur le transport et la conservation des échantillons, sur l'interprétation des analyses et sur l'exploitation des documents sources.

Encadré 68
Recommandations CONSORT pour la publication
d'un essai randomisé (d'après MOHER *et al.*, 2001)

Chapitre	Contenu
Titre et résumé	Mode d'allocation des sujets dans chaque groupe.
Introduction	Informations générales et justification de l'essai.
Participants	Critères d'inclusion, lieu et modalités de recueil des données.
Intervention	Modalités d'administration prévues et effectivement réalisées.
Objectifs	Définition des objectifs principaux et secondaires. Description des techniques proposées et du contrôle de qualité.
Effectif	Mode de calcul de l'effectif.
Allocation	Détail des modalités d'allocation des sujets dans chaque groupe. Réalisation pratique de l'allocation.
Insu	Méthode d'insu et vérification de son respect.
Analyse statistique	Description des méthodes statistiques prévues, y compris les tests intermédiaires.
Inclusion	Date et rythme d'inclusion.
Observance	Diagramme chronologique de participation (inclusions et abandons pour chaque groupe).
Données d'origine	Comparabilité des groupes avant intervention.
Effectifs analysés	Dénominateur de chaque groupe utilisé pour l'analyse (intention de traiter ou analyse en efficacité).
Résultats	Résultats principaux avec les intervalles de confiance.
Analyses secondaires	Si pertinent, mais en précisant celles qui étaient prévues et celles qui ont été décidées <i>a posteriori</i> .
Tolérance	Fréquence des événements indésirables, notamment les événements sévères, dans chaque groupe.
Interprétation	Description des biais et de leur influence éventuelle. Discussion de l'interprétation des résultats en fonction des hypothèses initiales.
Validité externe	Possibilité, pertinence et limites d'une généralisation des résultats.
Conclusion	Interprétation synthétique du résultat par rapport au contexte.

Conclusion

La pratique des essais cliniques en Afrique ne peut se résumer à une simple et directe application des procédures définies pour les pays du Nord. Cela s'explique autant par le contexte historique particulier dans lequel se sont élaborées les règles scientifiques, techniques et éthiques qui régissent les essais cliniques dans les pays industrialisés que par les particularités environnementales, culturelles et socioéconomiques que l'on rencontre dans les pays en développement.

L'essai clinique est une étape décisive du développement d'un médicament, processus complexe qui commence par l'identification d'une molécule supposée active et se poursuit jusqu'à son utilisation comme médicament préventif ou thérapeutique. Le développement regroupe diverses approches successives : expérimentales (caractérisation chimique de la substance naturelle, toxicologie, pharmacologie), clinique (évaluation chez l'homme), galénique (dosage et présentation du médicament) et socioéconomique (commercialisation, rentabilité). L'essai clinique a pour objectif premier de confirmer l'innocuité de la molécule, de mesurer son efficacité et d'évaluer sa tolérance. D'autres buts peuvent être poursuivis, notamment après l'autorisation de mise sur le marché, comme l'optimisation de l'utilisation, l'extension des indications, l'amélioration de la présentation ou l'étude de l'efficacité. L'éthique joue un rôle d'autant plus important dans le cadre de l'essai clinique que celui-ci est une expérimentation effectuée chez l'homme et que le médicament n'est pas un bien de consommation banal. De nombreuses interventions (traitement à large échelle, moustiquaires imprégnées, etc.) suivent un processus similaire.

La recherche d'un traitement plus efficace ou mieux toléré a certainement toujours existé. La pratique médicale s'est très lentement affranchie de l'empirisme et de l'intuition qui la guidaient depuis l'Antiquité. Le raisonnement, la méthode expérimentale puis la métrologie et les statistiques ont investi ce domaine et donné à l'essai clinique un statut scientifique aujourd'hui reconnu. Face aux acquis techniques s'est élaboré le cadre éthique dans lequel s'exerce l'expérimentation humaine. Les fondements moraux et les avatars de l'Histoire ont permis de définir des règles de plus en plus précises. On comprend dans ces conditions que la législation, même

dans les pays industrialisés, soit très récente et, dans une large mesure, encore en gestation, tout particulièrement dans les pays en développement. Ce constat conduit inéluctablement à s'interroger sur l'universalité de l'éthique. Certes, il peut paraître paradoxal que la science soit présentée comme universelle quand la morale serait plurielle. L'éthique comme la science se fondent sur des principes identiques d'opposition à l'observation ou à l'action en fonction d'une perception à la fois collective et individuelle des rapports entre la personne et l'environnement ou la société. L'éthique est un code librement consenti entre les membres d'une communauté qui a pour fonction de faciliter les relations au sein du groupe et, à ce titre, contextuel voire culturaliste.

L'essai clinique représente, autant pour des raisons scientifiques que juridiques, l'étape incontournable qui permet à une substance possédant une propriété pharmacologique reconnue de devenir un médicament. Il doit donc pouvoir être effectué dans les pays en développement où le besoin de médicaments appropriés est considérable. Toutefois, il doit répondre à des exigences locales dans le cadre d'une politique du médicament bien comprise. C'est encore loin d'être le cas en Afrique, à la fois parce que les essais cliniques y sont menés dans une perspective de simple délocalisation et parce que les procédures et les règles ne sont pas encore strictement définies.

L'Afrique est écartée de la recherche clinique, car les maladies qui focalisent l'attention des laboratoires pharmaceutiques n'y sont pas encore prioritaires et l'espoir de retour sur investissement y est négligeable. Le médicament reste un produit d'importation dont la surveillance échappe aux autorités nationales. En outre, les rares essais cliniques réalisés dans les pays en développement sont menés pour le compte de promoteurs étrangers.

Rien ne s'oppose pourtant à la réalisation d'essais cliniques en Afrique. Tout en respectant les normes scientifiques, techniques et éthiques édictées dans les pays industrialisés et qu'il convient d'adapter au contexte culturel, la pratique des essais cliniques dans les pays en développement doit répondre à des objectifs et à des règles spécifiques, qui satisfont trois exigences : la pertinence, l'adaptation opérationnelle et le respect de l'autonomie.

Par principe, les médicaments expérimentés doivent être destinés aux pays en développement et donc posséder certaines propriétés inhérentes à leur utilisation future :

- **efficacité** sur des affections présentes dans les pays concernés, de préférence reconnues comme prioritaires ;

- innocuité et tolérance parfaite, en raison d'une insuffisance de surveillance post-thérapeutique et de pharmacovigilance ;
- applicabilité (simplicité de prescription, d'administration et de conservation), afin de réduire les problèmes de distribution et d'adhésion au traitement et pour pallier les faiblesses du système de santé ;
- accessibilité du produit, notamment en terme de coût, pour le maintenir à la portée des populations qui en ont besoin.

En outre, il faut s'assurer que les produits déjà existants sur le marché, supposés répondre à un besoin réel, sont correctement exploités et qu'un échec ne traduit pas une défaillance de leur utilisation plutôt qu'une inefficacité intrinsèque. Il en est de même des stratégies de contrôle, qui sont plus souvent mal appliquées qu'inopérantes.

Les procédures des essais cliniques doivent également tenir compte de certaines particularités des populations des pays en développement :

- culturelles et/ou éthiques, qui peuvent influencer sur de nombreux aspects opérationnels (critères d'inclusion, recueil du consentement, utilisation d'un placebo) et doivent être prises en compte à tous les niveaux du processus de développement (définition et choix des groupes cibles, indemnisation, bénéfices individuel ou collectif, stratégies de distribution) ;
- techniques, en fonction des habitudes locales pouvant contraindre le fonctionnement de l'essai (état civil, critères de jugement, perception de la maladie, offre de soins, capacités de surveillance thérapeutique) ;
- réglementaires, puisque l'application du médicament devra se faire dans des pays différents, souverains, mais ne disposant pas toujours d'une législation propre ni cohérente.

Le contexte politique et social dans lequel se déroulent les essais cliniques est d'autant plus sensible que, d'une part, les populations des pays en développement craignent d'être spoliées par des puissances financières peu concernées par leur santé et, d'autre part, leur approche scientifique et thérapeutique est différente. La maîtrise conceptuelle et technique des essais cliniques par les autorités nationales représente une étape indispensable à l'utilisation rationnelle de la médecine traditionnelle, ce qui constitue un argument solide en faveur d'un transfert de technologie et de compétence dans ce domaine. En outre, les responsables politiques des pays en développement doivent prendre conscience qu'il s'agit là d'un passage obligé pour conquérir l'indépendance pharmaceutique. L'opposition entre intérêt scientifique – défendu ici

au nom de la santé publique – et intérêt commercial est exacerbée dans les pays en développement, en raison du décalage considérable entre l'importance des enjeux industriels et financiers du médicament et la pauvreté des pays du Sud.

L'inventaire et l'exploitation de leurs ressources naturelles considérables constituent désormais un objectif clairement identifié par les autorités sanitaires de tous les pays africains. L'organisation de l'offre de soins, sa répartition équitable au niveau du territoire national autant que son accessibilité logistique et financière représentent un enjeu essentiel pour le pouvoir politique et administratif. L'approvisionnement et l'utilisation des médicaments selon des critères de sécurité, d'efficacité et de rendement définis et acceptables pour l'économie nationale forment la base de l'indépendance sanitaire des États. Celle-ci doit se fonder sur une politique du médicament volontariste et ambitieuse qui repose sur le choix judicieux de molécules efficaces, bien tolérées et bon marché. Face au déferlement de nouvelles molécules, modernes ou traditionnelles, qui encombrant le marché et ruinent les malades, sans parler des risques, elle doit s'appuyer sur l'essai clinique, outil fiable et rigoureux qui permet de déterminer l'utilité d'un médicament dans le cadre d'une politique sanitaire déterminée.

C'est pourquoi il est indispensable que les Africains s'approprient le concept de l'essai clinique pour répondre à leurs besoins spécifiques de santé publique, caractérisée par la prédominance des maladies infectieuses, par la médiocre accessibilité de l'offre de soins, la faible disponibilité des médicaments et par l'insolvabilité, tant publique qu'individuelle. L'essai clinique apparaît dès lors comme un instrument incontournable de l'indépendance sanitaire. Car, au-delà de cette appropriation, la finalité de la pratique d'essais cliniques dans les pays africains est bien de susciter une capacité locale permettant d'y décider, réaliser, surveiller et exploiter en toute indépendance les recherches cliniques. Cela nécessite une compétence technique et une maîtrise politique, donc financière, de la recherche et de la santé.

Bibliographie

- ABDUSSALAM M., 1993** –
« Application of ethical guidelines in non-Western cultures ». In Bankowski Z., Levine R. J. eds. : *Ethics and research on human subjects. International guidelines*, Genève, CIOMS : 65-69.
- ANCELLE T., 2002** –
Statistique épidémiologique. Paris, Maloine, coll. Sciences fondamentales, 300 p.
- ANDORNO R., 1997** –
La bioéthique et la dignité de la personne. Paris, PUF, coll. Médecine et Société, 127 p.
- ANGELL M., 1988** –
Ethical imperialism? Ethics in international collaborative clinical research. *New England Journal of Medicine*, 319 : 1081-1083.
- ANGELL M., 1997** –
The ethics of clinical research in the Third World. *New England Journal of Medicine*, 337 : 847-849.
- ANONYME, 1998** –
La pharmacovigilance. Paris, John Libbey Eurotext, 80 p.
- ANONYME, 2002** –
Pays en développement : l'éthique de la recherche dans le domaine des soins de santé. Londres, Nuffield Council of Bioethics, 19 p.
- ATLAN H., 1997** –
« Les niveaux de l'éthique ». In Changeux J.-P. éd. : *Une même éthique pour tous ?* Paris, Odile Jacob : 89-106.
- BAIL J.-N., 2002** –
Les enjeux de l'innovation. Paris, John Libbey Eurotext, 118 p.
- BANKOWSKI Z., 1996** –
Éthique, valeurs humaines et politiques de santé. *Forum Mondial de la Santé*, 17 : 151-155.
- BANKOWSKI Z., LEVINE R. J., 1993** –
Ethics and research on human subjects. International guidelines. Genève, CIOMS, 291 p.
- BEAGLEHOLE R., BONITA R., KJELLSTRÖM T., 1994** –
Éléments d'épidémiologie. Genève, OMS, 182 p.
- BECK P., BOURIN M., CHAREILLE P., 2001** –
« Nommer au Moyen Âge : du surnom au patronyme ». In Brunet G., Darlu P., Zei G. éd. : *Le patronyme. Histoire, anthropologie, société*, Paris, CNRS : 13-38.
- BEECHER H. K., 1966** –
Ethics and clinical research. *New England Journal of Medicine*, 274 : 1354-1360.
- BENASAYAG M., 2001** –
« Du simulacre en sciences ». In Benasayag M. et al. éd. : *De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale*, Paris, Ellipses : 119-124.
- BENASAYAG M., COMTE-SPONVILLE A., FARHI D., HURIET C., KHAYAT D., SPIRE A., TERNON Y., 2001** –
De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale. Paris, Ellipses, coll. Vous avez dit Santé ?, 158 p.

BENATAR S. R., 2001 –
Informed consent in health research. *Acta Tropica*, 78 : S49-S54.

BENKIMOUN P., 2002 –
Morts sans ordonnance. Paris, Hachette Littérature, coll. Le monde n'est pas à vendre, 230 p.

BERGER V. W., BEARS J. D., 2003 –
When can a clinical trial be called 'randomized'? *Vaccine*, 21 : 468-472.

BERNARD C., 1865 –
Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Garnier-Flammarion (1966), coll. Texte intégral, 318 p.

BLOOM B. R., LAMBERT P.-H., 2003 –
The vaccine book. San Diego, Elsevier Science, 436 p.

BOUVENOT G., VRAY M., 1994 –
Essais cliniques. Théorie, pratique et critique. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, coll. Statistique en biologie et en médecine, 364 p.

**BOUYER J., HÉMON D., CORDIER S.,
DERRIENNIC F., STÜCKER I.,
STENGEL B., CLAVEL J., 1995** –
Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives. Paris, Inserm, 498 p.

CAEDDU A., 1996 –
« Aux origines de la vaccination pasteurienne : la rage ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 168-184.

**CAMPAGNE G., DJIBO S.,
SCHUCHAT A., OUSSEINI A.,
CISSE L., CHIPPAUX J.-P., 1998** –
Response to conjugate *Haemophilus influenzae* b vaccine among infants in Niamey, Niger. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59 : 837-842.

**CAMPAGNE G., GARBA A., FABRE P.,
SCHUCHAT A., RYALL R., BOULANGER D.,
BYBEL M., CARLONE G., BRIANTAIS P.,
IVANOFF B., XERRI B.,
CHIPPAUX J.-P., 1999** –
Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A+C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 19 : 144-150.

**CAMPAGNE G., CHIPPAUX J.-P.,
GARBA A., 2003** –
Information et recueil du consentement parental au Niger. *Autrepart*, 28 : 111-124.

CAULIN C., CHASTANG C., DAHAN R., 1993 –
Méthodologie de l'évaluation thérapeutique. Paris, Masson, 340 p.

CAVALLI-SFORZA L., 2001 –
« Pourquoi les patronymes ? » In Brunet G., Darlu P., Zei G. éd. : *Le patronyme. Histoire, anthropologie, société*, Paris, CNRS : 407-408.

CELA-CONDÉ C. J., 1997 –
« Éthique, diversité et universalisme : l'héritage de Darwin ». In Changeux J.-P. éd. : *Une même éthique pour tous ?*, Paris, Odile Jacob : 75-88.

CÉLINE L.-F., 1977 –
Semmelweis. Paris, Gallimard, coll. L'imaginaire, 124 p.

CERTAIN E., 2003 –
Recherche médicale en Afrique francophone : une recherche méconnue. *Médecine Tropicale*, 63 : 627-631.

**CHAMBON-SAVANOVITCH C., DUBRAY C.,
ALBUISSON E., SAUVANT M.-P., 2001** –
Procédures à mettre en œuvre pour le traitement informatique des données nominatives dans le cadre de la recherche biomédicale. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 49 : 571-581.

- CHANGEUX J.-P., 1993** –
Fondements naturels de l'éthique. Paris, Odile Jacob, 334 p.
- CHANGEUX J.-P., 1997** –
Une même éthique pour tous ? Paris, Odile Jacob, 224 p.
- CHAST F., 2002** –
Histoire contemporaine des médicaments. Paris, La Découverte/Poche, coll. Sciences humaines et sociales, 416 p.
- CHEVASSUS-AU-LOUIS N., 2001** –
France : l'éthique c'est bien, mais... *La Recherche*, 342 : 37-39.
- CHIPPAUX J.-P., 2001 A** –
Épidémies au Sud, vaccin au Nord. *Sciences au Sud*, n° 11 : 1.
- CHIPPAUX J.-P., 2001 B** –
Conflits autour de la méningite en Afrique. *Le Monde Diplomatique*, mai 2001, n° 566 : 22.
- CHIPPAUX J.-P., 2004** –
Observance et attrition au cours des études longitudinales en Afrique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, sous presse.
- CHIPPAUX J.-P., BOUSSINESQ M., GARDON J., GARDON-WENDEL N., ERNOULD J.-C., 1996** –
Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas. *Parasitology Today*, 12 : 448-450.
- CHIPPAUX J.-P., BOUCHITÉ B., BOUSSINESQ M., RANQUE S., BALDET T., DEMANOU M., 1998** –
Impact of repeated large-scale ivermectin treatments on the transmission of *Loa loa*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 92 : 454-458.
- CHIPPAUX J.-P., BOUSSINESQ M., FOBI G., LAFLEUR C., AUDUGÉ A., BANOS M.-T., N'GOSSO A., PROD'HON J., 1999** –
Effects of repeated ivermectin treatments on ocular onchocerciasis: evaluation after six to eight dosing. *Ophthalmic Epidemiology*, 6 : 229-246.
- CHIPPAUX J.-P., LE HESRAN J.-Y., COT M., MASSOUBODJI A., 2003** –
Limites et faiblesses du traitement intermittent dans la prévention du paludisme. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 96 : 75-76.
- CHIPPAUX J.-P., GARBA A., ETHEVENAUX C., CAMPAGNE G., CHABALIER DE F., DJIBO S., NICOLAS P., ALI H., CHARRONDIÈRE M., RYALL R., BYBEL M., SCHUCHAT A., 2004** –
Immunogenicity, safety, and memory of different schedules of *Neisseria meningitidis* A/C-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants in Niger. *Vaccine*, 2004, 22 : 3303-3311.
- CLEMENS J., BRENNER R., RAO M., TAFARI N., LOWE C., 1996** –
Evaluating new vaccines for developing countries. Efficacy or effectiveness? *Journal of American Medical Association*, 275 : 390-397.
- COLLINS R., MACMAHON S., 2001** –
Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I clinical trials. *Lancet*, 357 : 373-380.
- COMTE-SPONVILLE A., 2001** –
« Médecine et recherche ». In Benasayag M. et al. éd. : *De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale*. Paris, Ellipses : 81-89.
- COT M., 2003** –
Faut-il soutenir la recherche clinique dans les pays en développement ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 51 : 297-300.

CUCHERAT M., 1997 –
Méta-analyse des essais thérapeutiques. Paris
Masson, coll. Évaluation et statistique,
390 p.

CULLINAN T., 1997 –
Other societies have different concept of
autonomy. *British Medical Journal*, 315 :
248.

DAGOGNET F., 1984 –
La raison et les remèdes. Paris, Presse Univer-
sitaire de France, 360 p.

DAGOGNET F., 1998 –
Savoir et pouvoir en médecine. Paris,
Synthélabo, coll. Les empêcheurs de penser
en rond, 288 p.

DAMASIO A. R., 1993 –
« Comprendre les fondements naturels des
conventions sociales et de l'éthique, données
neuronales ». In Changeux J.-P. éd. :
Fondements naturels de l'éthique, Paris, Odile
Jacob : 121-137.

DARMON P., 1986 –
*La Longue Traque de la variole. Les pionniers
de la médecine préventive*. Paris, Perrin, 503 p.

**DIALLO A., LY C., SIMONDON F.,
SIMONDON K. B., 2003** –
Consentement éclairé pour la recherche bio-
médicale dans les pays en développement :
procédures et attitudes parentales dans un
essai randomisé de supplémentation alimen-
taire de nourrissons sénégalais. *Journal
International de Bioéthique*, 14 : 195-207.

DOUCET H., 2002 –
*L'éthique de la recherche. Guide pour le cher-
cheur en science de la santé*. Montréal, Presse
Universitaire de Montréal, coll. Paramètres,
265 p.

**DUCORPS M., GARDON-WENDEL N.,
RANQUE S., NDONG W., BOUSSINESQ M.,
GARDON J., SCHNEIDER D.,
CHIPPAUX J.-P., 1995** –

Effets secondaires du traitement de la loase
hypermicrofilarémique par l'ivermectine.
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique,
88 : 105-112.

DUPIN-SPRIET T., SPRIET A., 1999 –
Mémento de l'investigateur promoteur. Bâle,
Karger, 70 p.

**DUTERTRE J. P., BARBIER P., JONVILLE A.
P., GRANBASTIEN B., PIERRE F.,
BERGER C., AUTRET E., 1993** –
Participation des enfants à la recherche bio-
médicale. Enquête d'intention auprès de
541 parents. *Archives Françaises de Pédiatrie*,
50 : 533-538.

EDELMAN B., 1991 –
Expérimentation sur l'homme : une loi sacri-
ficielle. *La Recherche*, 22 (235) : 1056-1065.

**EDWARDS S. J., LILFORD R. J.,
THORNTON J., HEWISON J., 1998** –
Informed consent for clinical trials: in search of
the "best" method. *Social Science and Medicine*,
47 : 1825-1840.

**EFFA P., MASSOUBODJI A., NTOUMI F.,
DERME A., NDEMANGA-KAMOUNE J.,
NGUEMBO J., IMPOUMA B., AKUÉ J.-P.,
EHOUMAN A., DIEYE A., KILAMA W.,
VICARI M., HIRSCH F., DEBOIS H., 2003** –
Comités d'éthique en Afrique de l'Ouest et
Afrique centrale : des prémices concrets pour
un partenariat de la recherche clinique. *Les
Cahiers du Comité Consultatif National
d'Éthique*, 37 : 45-49.

**EMMANUEL E., WENDLER D.,
GRADY C., 2000** –
What makes clinical research ethical. *Journal of
American Medical Association*, 283 : 2701-2711.

- ESCHWÈGE E., BOUVENOT G., 1994** –
Essais explicatifs ou pragmatiques, le dualisme. *Revue de Médecine Interne*, 15 : 357-361.
- ESCHWÈGE E., BOUVENOT G., DOYON F., LACROUX A., 1994 (2^E ÉDIT.)** –
Essais thérapeutiques. Mode d'emploi. Paris, Inserm, 314 p.
- ESER A., 1998** –
« Les aspects juridiques de l'expérimentation sur le vivant ». In Noble D. et Vincent J.-P. éd. : *L'éthique du vivant*, Paris, Unesco, coll. Éthique : 132-164.
- ESTÈVE J., BENHAMOU E., RAYMOND L., 1993** –
Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive. Paris, Inserm, 307 p.
- FAGOT-LARGEAULT A., 1997** –
« Les problèmes du relativisme moral ». In Changeux J.-P. éd. : *Une même éthique pour tous ?*, Paris, Odile Jacob : 41-58.
- FAGOT-LARGEAULT A., 2000** –
La voie bioéthique. *Cités*, 3 : 23-29.
- FAGOT-LARGEAULT A., 2002** –
« Éthique de l'investigation scientifique sur l'être humain ». In Michaud Y. éd. : *Université de tous les savoirs 11. La philosophie et l'éthique*, Paris, Odile Jacob, coll. Poches : 68-86.
- FOÈX B., 1999** –
Science, Ethic, and future of research into maternal-infant transmission of HIV-1. *Lancet*, 353 : 1879.
- FRITZELL B., 2002** –
Detection of adverse events: what are the current sensitivity limits during clinical development. *Vaccine*, 20 : S47-S48.
- GAUDILLIÈRE J.-P., 2002** –
Des médicaments sous contrôle. La norme des essais cliniques est un produit de la médecine de guerre. *La Recherche*, hors-série n° 7 : 102-104.
- GHEORGHU M., 1996** –
« Le BCG, vaccin contre la tuberculose : leçons du passé pour aujourd'hui ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 219-228.
- GIBBARD A., 1993** –
« Moralité et évolution humaine ». In Changeux J.-P. éd. : *Fondements naturels de l'éthique*, Paris, Odile Jacob : 65-86.
- GIBBS W. W., 1995** –
Lost science in the third world. *Scientific American*, 273 : 92-9.
- GLUUD C., 1999** –
Trials and errors in clinical research. *Lancet*, 354 : siv59.
- GRJEBINE A., 1994** –
L'éthique sans dieux. *Pour la Science*, 202 : 28-35.
- GRMEK M. D., 1996 a** –
« Les premières étapes de la vaccination. Mythe et histoire ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 41-56.
- GRMEK M. D., 1996 b** –
« L'âge héroïque : les vaccins de Pasteur ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 143-159.
- GROMB S., 1992** –
Le droit de l'expérimentation sur l'homme. Paris, Litec, 299 p.
- HEY E., 2002** –
Clinical trials: when to start and when to stop. *Lancet*, 359 : 1449.

- HILL A. B., 1965 –**
Environment and disease: association or causation. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58 : 295-300.
- HCERNI B., SAURY R., 1998 –**
Le consentement. Information, autonomie et décision en médecine. Paris, Masson, coll. Abrégés, 156 p.
- HUET M., 2000 –**
L'expérimentation humaine au temps de Charles Nicolle. *Histoire des Sciences Médicales*, 34 : 409-414.
- HUFFMAN M. A., 1995 –**
La pharmacopée des chimpanzés. *La Recherche*, 280 : 66-71.
- HUGUIER M., FLAHAULT A., 2003 –**
Biostatistiques au quotidien. Paris, Elsevier (2^e édit.), 206 p.
- IJSSELMUIDEN C. B., FADEN R. R., 1992 –**
Research and informed consent in Africa – an other look. *The New England Journal of Medicine*, 326 : 830-834.
- JAMMAL A., ALLARD R., LOSLIER G., 1988 –**
Dictionnaire d'épidémiologie. St-Hyacinthe et Paris, Edisem et Maloine, 171 p.
- JENICEK M., 1976 –**
Introduction à l'épidémiologie. St-Hyacinthe et Paris, Edisem et Maloine, 400 p.
- JENICEK M., CLÉROUX R., 1985 –**
Épidémiologie clinique. Clinimétrie. Québec et Paris, Edisem et Maloine S. A., 254 p.
- JUÈS J.-P., 1998 –**
L'industrie pharmaceutique. Paris, Presse Universitaire de France, coll. Que sais-je n° 3276, 128 p.
- KENT G., 1996 –**
Shared understandings for informed consent: the relevance of psychological research on the provision of information. *Social Science and Medicine*, 43 : 1517-1523.
- KLIMEK C. Y., PETERS G., 1995 –**
Une politique du médicament pour l'Afrique. Contraintes et choix. Paris, Karthala, 198 p.
- KOPROWSKI H., 1996 –**
« Post-scriptum à Pasteur. Le vaccin moderne contre la rage ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 185-189.
- KOURILSKY P., VINEY G., 2000 –**
Le principe de précaution. Paris, Odile Jacob et Documentation française, 405 p.
- LANDRIVON G., DELAHAYE F., 1995 –**
La recherche clinique. De l'idée à la publication. Paris, Masson, 273 p.
- LANGLOIS A., 2000 –**
La protection des personnes dans la recherche biomédicale : une affaire de comités. *Cités*, 3 : 30-40.
- LAPEYSSONNIE L., 1987 –**
Moi Jamot. Le vainqueur de la maladie du sommeil. Plaisir, Presse de l'Inam (2^e édit.), 206 p.
- LAPLANCHE A., COM-NOUGUÉ C., FLAMANT R., 1989 –**
Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, coll. Statistique en biologie et en médecine, 168 p.
- LAZAR P., SCHWARTZ D., 1967 –**
Éléments de probabilités et statistique à l'usage des étudiants en biologie humaine et générale. Paris, Éditions Médicales Flammarion, 165 p.

LEACH A., HILTON S., GREENWOOD B. M.,
MANNEH E., DIBBA B., WILKINS A.,
MULHOLLAND E. K., 1999 –

An evaluation of the informed consent procedure used during a trial of a *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine undertaken in The Gambia, West Africa. *Social Science and Medicine*, 48 : 139-148.

LECOURT D., 2004 –

Dictionnaire de la pensée médicale. Paris, Presse Universitaire de France, coll. Quadrige, 1 270 p.

LE FLOCH J.-P., PERLEMUTER L., 1995 –

Essais thérapeutiques et études cliniques. Paris Masson, coll. Abrégés, 446 p.

LE PEN C., 2002 –

« Économie de l'innovation et médicaments ». In Bail J.-N. éd. : *Les enjeux de l'innovation*, Paris, John Libbey Eurotext : 55-70.

LEVINE R. J., 1991 –

Informed consent : some challenges to the universal validity of the Western model. *Law, Medicine and Health Care*, 19 : 207-213.

LEVINE R. J., GOROVITZ S.,
GALLAGHER J., 2000 –

Biomedical research ethics: updating international guidelines. A consultation. Genève, CIOMS, 295 p.

LEWIS J. A., JONSSON B.,
KREUTZ G., SAMPAIO C.,
ZWIETEN-BOOT B. VAN, 2002 –

Placebo-controlled trials and the Declaration of Helsinki. *Lancet*, 359 : 1337-1340.

LÖWY I., 1996 –

« Le vaccin anticholérique à l'Institut Pasteur (1890-1895) : Haffkine, Metchnikoff, Roux ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 193-209.

LURIE P., WOLFE S. M., 1997 –
Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N. Engl. J. Med.*, 337 : 853-856.

LURIE P., WOLFE S. M., 1999 –
Science, Ethic, and future of research into maternal-infant transmission of HIV-1. *Lancet*, 353 : 1878-1879.

LYNOE N., SANDLUND M.,
DAHLQVIST G., JACOBSSON L., 1991 –

Informed consent: study of quality of information given to participants in a clinical trial. *British Medical Journal*, 303 : 610-613.

MADELINE P., 1996 –

« La première vaccination antirabique de Pasteur ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 160-167.

MANN H., 2002 –

Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet*, 359 : 406-408.

MARINER W. K., 1993 –

« Distinguishing "exploitable" from "vulnerable" populations: when consent is not the issue ». In Bankowski Z., Levine R. J. eds. : *Ethics and research on human subjects. International guidelines*, Genève, CIOMS : 44-55.

MARKS H. M., 1999 a –

La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1999). Paris, Synthélabo, coll. Les empêcheurs de penser en rond, 352 p.

MARKS H. M., 1999 b –

L'irruption de la preuve statistique en médecine. *La Recherche*, 316 : 76-81.

- MARTIN N., 2001** –
« Avant-propos ». In Benasayag M. et al. éd. : *De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale*, Paris, Ellipses : 3-10.
- MASSÉ L., MASSÉ G., 1976** –
« Préface ». In Jenicek M. : *Introduction à l'épidémiologie*, St-Hyacinthe et Paris, Edisem et Maloine : XI-XLIX.
- MBUYI-MUAMBA J. M., 1993** –
Essais de médicaments dans le tiers-monde : une certaine éthique s'impose. *Forum Mondial de la Santé*, 14 : 32-34.
- MELNICK J., 1996** –
« Histoire du vaccin polio injectable ». In Moulin A.-M éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 311-328.
- MICHAUD Y., 2002** –
Université de tous les savoirs 11. La philosophie et l'éthique. Paris, Odile Jacob, coll. Poches, 252 p.
- MOHER D., SCHULTZ K. F., ALTMAN D. G., CONSORT GROUP, 2001** –
The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 357 : 1191-1194.
- MORABIA A, 1996** –
Épidémiologie causale. Genève, Médecine & Hygiène, 174 p.
- NOBLE D., VINCENT J.-D., 1998** –
L'éthique du vivant. Paris, Unesco, coll. Éthique, 254 p.
- OMS, 1997** –
Guide sur la sécurité du transport des matières infectieuses et des échantillons de diagnostic. Genève, OMS, WHO/EMC/97.3, 15 p.
- OMS, 1999** –
Réglementation des vaccins. Genève, OMS, 31 p.
- OMS, 2000** –
General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Genève, OMS, 71 p.
- OSUNTOKUN B. O., 1993 A** –
« Individual consent: a perspective of developing countries ». In Bankowski Z., Levine R. J. eds : *Ethics and research on human subjects. International guidelines*, Genève, CIOMS : 25-35.
- OSUNTOKUN B. O., 1993 B** –
« Cultural perspectives on ethics and research on human subjects. An African perspective ». In Bankowski Z., Levine R. J. eds : *Ethics and research on human subjects. International guidelines*, Genève, CIOMS : 173-176.
- PARIENTE-BUTTERLIN I., 2000** –
Corps humain, droit et politique. *Cités*, 3 : 50-65.
- PARIZEAU M. H., 2000** –
Les comités d'éthique de la recherche et la pharmaco-politique : le cas du Québec. *Cités*, 3 : 82-95.
- PARROCHIA D., 2002** –
L'expérience dans les sciences : modèles et simulation. In Michaud Y. éd. : *Université de tous les savoirs 11. La philosophie et l'éthique*, Paris, Odile Jacob, coll. Poches : 9- 34.
- PAYS J.-F., 1995** –
« Relations avec les malades originaires d'Afrique noire ». In Durand H., Biclet P., Hervé C. éd. : *Éthique et pratique médicale*, Paris, Doin-APHP : 18-21.
- PHILIPON P, 2003** –
L'effet placebo pris sur le fait. *La Recherche*, 366 : 54-57.
- PIGNARRE P, 1997** –
Qu'est-ce qu'un médicament ? Un objet étrange, entre science, marché et société. Paris, La Découverte, coll. Sciences et société, 233 p.

- PIGNARRE P., 2003** –
Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. Paris, La Découverte, 179 p.
- PISON G., 1979** –
Âge déclaré et âge réel : une mesure des erreurs sur l'âge en l'absence d'état civil. *Population*, 3 : 637-648.
- PISON G., 1980** –
Calculer l'âge sans le demander. Méthode d'estimation de l'âge et structure par âge des Peuls Bandé (Sénégal oriental). *Population*, 4-5 : 861-892.
- PLOTKIN S. A., 2002** –
Lessons learned concerning vaccine safety. *Vaccine*, 20 : S16-S19.
- PRÉZIOSI M.-P., YAM A.,
NDIAYE M., SIMAGA A., SIMONDON F.,
WASSILAK S. G. F., 1997** –
Practical experience in obtaining informed consent for a vaccine trial in rural Africa. *The New England Journal of Medicine*, 336 : 370-373.
- RAO M. R., BLACKWELDER W. C.,
TROENDLE J. F., NAFICY A. B.,
CLEMENS J. D., 2002** –
Sample size determination for phase II studies of new vaccines. *Vaccine*, 20 : 3364-3369.
- RAMEIX S., 1996** –
Fondements philosophiques de l'éthique médicale. Paris, Ellipses, 159 p.
- REN-ZONG-QIU, 1993** –
Repenser la protection sanitaire ne signifie pas abandonner l'humanitarisme. *Forum Mondial de la Santé*, 14 : 117-127.
- ROTHMAN D. J., 2001** –
Les nouveaux cobayes de la recherche médicale. *La Recherche*, 342 : 29-37.
- RUMEAU-ROUQUETTE C.,
BRÉART G., PADIEU R., 1981** –
Méthodes en épidémiologie. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, coll. Statistique en biologie et en médecine, 306 p.
- RUMEAU-ROUQUETTE C., BLONDEL B.,
KAMINSKI M., BRÉART G., 1993** –
Épidémiologie. Méthodes et pratique. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, coll. Statistique en biologie et en médecine, 312 p.
- RUSE M., 1993** –
« Une défense de l'éthique évolutionniste ». In Changeux J.-P. éd. : *Fondements naturels de l'éthique*, Paris, Odile Jacob : 35-64.
- RWANGABO P. C., 1993** –
La médecine traditionnelle au Rwanda. Paris, ACCT et Karthala, 258 p.
- SAI F. T., 1997** –
Éthique et tradition – Une perspective africaine. *Forum Mondial de la Santé*, 18 : 157-160.
- SANSONETTI P. J., 1996** –
« Un siècle de recherche sur le vaccin contre la typhoïde : fin du commencement ou commencement de la fin ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 210-218.
- SCHERRER B., 1984** –
Biostatistique. Québec, Gaëtan Morin, 850 p.
- SCHWARTZ D., 1969** –
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, coll. Statistique en biologie et en médecine, 306 p.
- SCHWARTZ D., 1994** –
Connaissance ou décision. Attitude explicative – attitude pragmatique. *Journal de la Société de Statistique de Paris*, 135 : 3-18.

SCHWARTZ D., LAZAR P., 1964 –

Éléments de statistique médicale et biologique à l'usage des étudiants en propédeutique médicale. Médecine-Sciences Flammarion, 144 p.

SCHWARTZ D., LELLOUCH J., 1967 –

Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *Journal of chronic Diseases*, 20 : 637-648.

SCHWARTZ D., FLAMANT R.,

LELLOUCH J., 1992 –

L'essai thérapeutique chez l'homme. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, coll. Statistique en biologie et médecine, 297 p.

SEVE L., 1997 –

« S'entendre en éthique : actes de langage et langage des actes ». In Changeux J.-P. éd. : *Une même éthique pour tous ?*, Paris, Odile Jacob : 197-208.

SIMONDON F., KHODJA H., 1999 –

Capture-recapture method for estimating misclassification errors : application to the measurement of vaccine efficacy in randomized controlled trials. *International Journal of Epidemiology*, 28 : 113-116.

SMITH P. G., 1987 –

Evaluating interventions against tropical diseases. *International Journal of Epidemiology*, 16 : 159-166.

SMITH P. G., MORROW R. H., 1996 –

Field trials of health interventions in developing countries: a tool box. Londres, Macmillan Education Ltd, 362 p.

SOFOWORA A., 1996 –

Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Paris et Berne, Karthala et Académie suisse des sciences naturelles, 378 p.

SPERBER D., 1993 –

« Remarques anthropologiques sur le relativisme moral ». In Changeux J.-P. éd. : *Fondements naturels de l'éthique*, Paris, Odile Jacob : 319-334.

SPRIET A., DUPIN-SPRIET T.,

SIMON P., 1993 –

Méthodologie des essais cliniques des médicaments. Bâle, Karger (3^e édit.), 269 p.

SYLLA A., 1994 –

La philosophie morale des Wolof. Dakar, Ifan, 220 p.

TAN-TORRES EDEJER T., 2000 –

The ethics of drug trials in less-developed countries. *Lancet*, 356 : s37.

TAYLOR C. C., 1990 –

Condoms and cosmology: the 'fractal' person and sexual risk in Rwanda. *Social Science and Medicine*, 31 : 1023-1028.

TAYLOR C. E., 1979 –

Clinical trials and international health research. *American Journal of Public Health*, 69 : 981-983.

TAYLOR K. M.,

KELNER M., 1987 –

Informed consent: the physicians perspective. *Social Science Medicine*, 24 : 135-144.

TEMPELS P., 1965 –

La philosophie bantoue. Paris, Présence Africaine (3^e édit.), 126 p.

TERNON Y., 2001 –

« Genèse et sens du Code de Nuremberg ». In Abtroun S. éd. : *De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale*, Paris, Ellipses : 91-117.

TROUILLET P., BATTISTELLA C.,
PINEL J., PECOUL B., 1999 –
Is orphan drug status beneficial to tropical disease control? Comparison of the American and future European orphan drug acts. *Tropical Medicine and International Health*, 4 : 412-420.

TURIEL E., 1993 –
« Raisonement social dans l'enfance ». In Changeux J.-P. éd. : *Fondements naturels de l'éthique*, Paris, Odile Jacob : 301-317.

VALLERON A.-J., 1998 –
Introduction à la biostatistique. Paris, Masson, coll. Évaluation et statistique, 422 p.

VEATCH R. M., 1997 –
L'équité sera-t-elle compatible avec l'efficacité? *Forum Mondial de la Santé*, 18 : 160-164.

VELASQUEZ G., 1983 –
L'industrie du médicament et le Tiers Monde. Paris, L'Harmattan, coll. Bibliothèque du développement, 207 p.

WANG SONNÉ A., 1999 –
Approche historique des quinze premières années de lutte contre la maladie du sommeil dans le Mbam, 1921-1935. *Bulletin de Liaison de l'OCEAC*, 32 : 3 ; 20-28.

WEINDLING P., 1996 –
« La "victoire par les vaccins" : les vaccins contre le typhus pendant la Seconde Guerre mondiale ». In Moulin A.-M. éd. : *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard : 229-247.

WEINDLING P., 2002 –
Les racines françaises du code de Nuremberg. *La Recherche*, hors-série n° 7 : 105-107.

WHITEN A., BOESCH C., 2001 –
Les cultures des chimpanzés. *Pour la Science*, 281 : 87-93.

YUDKIN P. L.,
STRATTON I. M., 1996 –
How to deal with regression to the mean in intervention studies. *Lancet*, 347 : 241-243.

ADRESSES ET SITES INTERNET

■ Agences de médicaments et information relatives à l'AMM :

■ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS),
<http://agmed.sante.gouv.fr/>

■ European agency for the evaluation of medicinal products (EMA),
<http://www.emea.eu.int/>

■ Federal drug administration (FDA),
<http://www.fda.gov/>

■ Les Entreprises du médicament (LEEM),
<http://www.leem.org/>

■ Chargement d'Epi Info version 6 :

■ www.epiconcept.fr/html/epiinfo.html

■ Chargement de logiciels libres :

■ <http://www.cict.fr/libre/>

■ <http://www2.univ-poitiers.fr/michinov/stat.html>

■ <http://www.statsoft.com/download.html#updates>

■ <http://dpernoux.free.fr/DP032131.htm>

■ <http://perso.wanadoo.fr/jdtr/>

■ Logiciel de calcul statistique en ligne :

■ <http://department.obg.cuhk.edu.hk/>

■ <http://members.aol.com/johnp71/javastat.html>

■ <http://www.mattindalecenter.com/Calculators2A.html>

■ <http://dpernoux.free.fr/DP032131.htm>

■ **BPC européennes :**

<http://www.arcas-sante.org/annexe/bonne.html>

■ **BPC françaises :**

http://www.med.univ-angers.fr/invite/ccprb/BPC_texte_integral.html

■ **BP en épidémiologie :**

<http://www.u444.jussieu.fr/depiscan/bpcadelf.pdf>

■ **BPL :**

http://encpb.scola.ac-paris.fr/france/inrs_3rb/bonnes_pratiques.htm

■ **BPF :**

<http://www.gazettelabo.tm.fr/2002archives/pratic/1996/11BPF.htm>

■ **Gestion en ligne des essais cliniques :**

■ http://www.medcost.fr/html/medcost/essais_cliniques.htm

■ **Éthique de la recherche clinique dans les pays en développement :**

■ <http://www.ird.fr/ccde/>

■ <http://www.hsph.harvard.edu/bioethics/>

■ <http://www.scidev.net/dossiers/>

■ <http://www.nuffieldbioethics.org/home/>

■ <http://www.cns.sante.fr/>

■ <http://www.pabin.net/>

Annexe 1 :

réglementations française et européenne

PROCÉDURES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) DE MÉDICAMENTS NOUVEAUX

Deux procédures permettant l'accès au marché communautaire sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 1995 pour l'autorisation des médicaments à usage humain et vétérinaire.

- Le règlement (CEE) n° 2309/93 établit la procédure centralisée, procédure communautaire en vue de l'octroi de l'AMM et institue l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

- En parallèle, la réglementation européenne existante est modifiée par les directives 93/39/CEE, 93/40/CEE et 93/41/CEE pour aménager une procédure de reconnaissance mutuelle des AMM nationales.

La mise en œuvre de ces procédures était accompagnée d'une période de transition de 3 ans qui s'est achevée le 1^{er} janvier 1998.

Depuis cette date, l'accès au marché communautaire est soumis soit à la procédure centralisée, soit à la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure nationale n'étant autorisée que comme étape initiale d'une reconnaissance mutuelle ou pour le cas de médicaments commercialisés dans un unique État membre.

Le dossier d'AMM

Le dossier d'AMM réunit l'intégralité des informations et études que la firme peut apporter pour l'évaluation scientifique de la demande.

L'autorisation n'est octroyée que si le demandeur est établi dans l'Union européenne et si le médicament satisfait aux critères essentiels de qualité, de sécurité et d'efficacité qui sont chacun argumentés dans les parties techniques du dossier (parties II, III et IV).

Le dossier est divisé en quatre parties.

Partie I : données administratives

La partie I contient notamment des maquettes et échantillons du conditionnement, de la notice et de l'étiquetage (Partie IA), un projet de résumé des caractéristiques du produit (Partie IB) ainsi que les rapports d'experts (Partie IC).

Les rapports d'experts qui portent sur les parties II, III et IV sont une évaluation critique des éléments exposés par le demandeur relatifs à la qualité technique du médicament, à sa sécurité d'emploi et à son efficacité sur le plan thérapeutique.

Ces rapports sont rédigés par des experts qualifiés et expérimentés dans les domaines concernés.

Partie II « Qualité » : documentation chimique, pharmaceutique et biologique

La partie II présente toutes les données relatives au développement, à la fabrication et au contrôle de la qualité du produit.

Les procédures analytiques doivent être décrites en détail, leurs résultats doivent être spécifiés et validés.

Ces procédures doivent être parfaitement reproductibles.

La partie II se divise en dix sous-parties :

IIA : composition qualitative et quantitative des composants

IIB : description du mode de préparation

IIC : contrôle des matières premières

IID : contrôle des produits intermédiaires de fabrication

IIE : contrôle du produit fini

IIF : essais de stabilité

IIIG : biodisponibilité/bioéquivalence (*si nécessaire*)

IIH : données relatives à l'évaluation des risques pour l'environnement dans le cas des produits contenant des organismes génétiquement modifiés

IIQ : autres informations

IIIV : sécurité virale (*pour les produits biologiques et les produits issus d'un procédé de biotechnologie*)

Partie III « Sécurité » : essais toxicologiques et pharmacologiques

La partie III présente l'ensemble des résultats des études précliniques menées chez l'animal conformément aux exigences de la directive 86/609/CEE et aux dispositions en vigueur en matière de bonnes pratiques de laboratoire.

Ces études visent à explorer, d'une part, la toxicité du produit et, d'autre part, à mettre en évidence une activité pharmacologique chez l'animal caractérisée par des données de *pharmacodynamie* (études des variations provoquées par le produit dans les fonctions de l'organisme) et de *pharmacocinétique* (études du sort du produit dans l'organisme).

La partie III se divise en dix sous-parties :

IIIA : toxicité (*aiguë, subaiguë et chronique*)

IIIB : examen de la fonction reproductrice

IIIC : toxicité embryo-fœtale et toxicité périnatale

IIID : pouvoir mutagène

IIIE : pouvoir cancérogène

IIIF : pharmacodynamie

IIIG : pharmacocinétique

IIIH : tolérance locale (*si nécessaire*)

IIIQ : autres informations

IIIV : écotoxicité (évaluation de la toxicité environnementale)

Partie IV « Efficacité » : documentation clinique

La partie IV présente l'ensemble des données et des résultats des études cliniques menées chez l'homme volontaire sain ou malade conformément aux dispositions en vigueur en matière de bonnes pratiques cliniques.

Les études cliniques visent à explorer l'activité pharmacologique, l'efficacité thérapeutique ainsi que le rapport bénéfice/risque du produit chez l'homme malade sur la base des données recueillies lors des études précliniques.

La partie IV se divise en deux sous-parties :

IVA : pharmacologie clinique qui compile l'ensemble des résultats des études de pharmacodynamie, pharmacocinétique, ainsi que l'étude des interactions médicamenteuses potentielles et, si nécessaire, les études de biodisponibilité et bioéquivalence.

IVB : expérience clinique qui comprend la description détaillée de tous les essais cliniques entrepris, terminés ou non, ainsi que l'expérience post-AMM si elle est disponible. Cette expérience post-AMM consiste essentiellement en un rapport d'informations de pharmacovigilance.

Annexe 2 :

déclarations et recommandations éthiques

CODE DE NUREMBERG (1947)

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus, et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.
2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.
3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage, physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison *a priori* de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.

6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947. Trad. française in F. Bayle, Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre mondiale, Neustadt, Commission scientifique des Crimes de guerre, 1950).

DÉCLARATION D'HELSINKI (HELSINKI, 1964 – WASHINGTON, 2002)

Introduction

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.
2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.
3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : « La santé de mon patient sera mon premier souci » et le Code international d'éthique médicale énonce que « le médecin devra agir uniquement dans

l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale ».

4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, *in fine*, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficacité et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

Principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêts ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre, d'une part, les risques et les contraintes et, d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être maîtrisés de manière satisfaisante. Il doit être

mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, des bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.

24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci

est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur, par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêts doivent être exposés dans les publications. Le compte rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

Principes applicables à la recherche médicale conduite au cours d'un traitement

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

Note explicative concernant le paragraphe 29

L'Association médicale mondiale note avec préoccupation que le paragraphe 29 de la Déclaration d'Helsinki (octobre 2000) est l'objet d'interprétations diverses et de possibles malentendus. Elle réaffirme par ailleurs que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes :

- lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ;

ou

- lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables.

Toutes les dispositions énoncées dans la Déclaration d'Helsinki doivent être respectées, en particulier la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.

DÉCLARATION DE MANILLE (1981)

Projet conjoint de l'Organisation mondiale de la santé
et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales
Directives internationales proposées pour la recherche biomédicale
impliquant des sujets humains

Préambule

Toute innovation dans la pratique médicale suppose une bonne compréhension des processus physiologiques et pathologiques en cause et doit nécessairement être essayée pour la première fois sur des sujets humains. C'est en ce sens qu'est utilisée l'expression recherche impliquant la participation de sujets humains.

Le champ de ces recherches est vaste puisqu'il couvre :

- les études d'un processus physiologique, biochimique ou pathologique ou de la réponse à une intervention donnée physique, chimique ou psychologique chez des sujets sains ou des malades sous traitement ;
- des essais contrôlés à finalité prospective de mesures diagnostiques, prophylactiques ou thérapeutiques dans des groupes plus importants de malades en vue de mettre en évidence une réponse donnée, sur un arrière-plan de fluctuations biologiques individuelles ;
- des études visant à établir les conséquences de mesures prophylactiques ou thérapeutiques données dans une communauté.

Dans le cadre des présentes directives, la recherche impliquant la participation de sujets humains peut donc se définir de la manière suivante : toute étude impliquant la participation de sujets humains et dirigée vers le progrès des connaissances biomédicales qui ne peut être considérée comme un élément de la conduite thérapeutique ou de la pratique de la santé publique établie et qui implique,

- soit une intervention ou une évaluation physique ou psychologique,
- soit la génération, la mise en mémoire et l'analyse de dossier contenant des informations biomédicales sur des individus identifiables.

Ces études englobent non seulement des interventions planifiées sur des sujets humains, mais des recherches dans lesquelles des facteurs environnementaux sont manipulés d'une manière pouvant constituer un risque pour des individus exposés fortuitement.

Les présentes directives couvrent les études de terrain portant sur des organismes pathogènes et sur les substances chimiques toxiques explorées à des fins médicales. Des risques analogues surgissent dans les recherches dirigées vers d'autres objectifs, mais la recherche non médicale n'entre pas dans le cadre de ce document.

La recherche impliquant la participation de sujets humains devrait être conduite exclusivement par des chercheurs possédant les qualifications et l'expérience voulues, conformément à un protocole expérimental exposant clairement :

- le but de la recherche ;
- les raisons pour lesquelles il est proposé de l'effectuer sur des sujets humains ;
- la nature et le degré des risques connus ;
- les sources auxquelles il est proposé de recruter les sujets ;
- et les moyens envisagés pour faire en sorte que leur consentement soit dûment éclairé.

Le protocole devra être évalué sur le double plan scientifique et éthique par un organisme d'appréciation convenablement constitué et indépendant des chercheurs.

Les directives proposées ci-après ne contiennent rien qui ne soit déjà appliqué sous une forme ou sous une autre dans certains pays. Elles ont été spécialement conçues en fonction des besoins des pays en développement et ont tenu compte des réponses obtenues à un questionnaire adressé à 45 administrations sanitaires nationales et 91 facultés de médecine de pays où la recherche médicale impliquant la participation de sujets humains n'est encore entreprise que sur une échelle limitée et en l'absence de critères nationaux explicites pour protéger ces sujets. Au total, 60 pays en développement ont répondu au questionnaire.

Déclarations internationales

1. La première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains est le Code de Nuremberg de 1947, issu du procès des médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations cruelles sur des prisonniers et des détenus au cours de la Seconde Guerre mondiale. Le Code met tout particulièrement l'accent sur le « consentement volontaire » (« consentement éclairé » est maintenant l'expression habituelle) du sujet, considéré comme absolument essentiel.

2. En 1964, l'Association médicale mondiale a adopté, lors de la dix-huitième Assemblée médicale mondiale, la déclaration d'Helsinki (« Helsinki I »), constituée par un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique, à des fins thérapeutiques ou non.

À la vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale tenue en 1975, l'Association a révisé cette déclaration (« Helsinki II ») et en a élargi le champ pour y inclure la recherche biomédicale portant sur l'être humain. La Déclaration révisée comporte un certain nombre de dispositions nouvelles et importantes, à savoir que le protocole de l'expérimentation portant sur l'être humain devra être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils (article 1.2)¹⁴, que ce protocole devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés (article 1.12)¹⁵ et que des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés (article 1.8)¹⁶.

3. Le Code de Nuremberg et la déclaration initiale d'Helsinki de 1964 ont été remplacés par Helsinki II dont le texte intégral est joint en annexe. C'est le document fondamental dans ce domaine et il a été largement accepté comme tel.

4. Les présentes directives tiennent compte de la distinction faite dans Helsinki II entre la recherche médicale associée à des soins professionnels (recherche clinique) et la recherche biomédicale non thérapeutique (non clinique).

5. Si les principes généraux énoncés dans Helsinki II peuvent être considérés comme universellement valables, leur mode d'application dans des circonstances spéciales doit nécessairement varier. Le but des présentes directives n'est donc pas de reprendre ou d'amender ces principes, mais de suggérer comment ils peuvent être appliqués dans les conditions qui sont celles de nombreux pays en développement sur le plan technologique. Elles soulignent en particulier les limites de la procédure du consentement éclairé et traitent des problèmes propres à la recherche portant sur des communautés plutôt que sur des individus.

Consentement des sujets

6. Helsinki II stipule (article 1.9)¹⁷ que les sujets humains ne devront être utilisés dans la recherche médicale que si l'on a obtenu leur « consentement libre et éclairé »

¹⁴ Article 13 dans la dernière version de la déclaration d'Helsinki (Edimbourg en 2000, complétée à Washington en 2002).

¹⁵ Article 14.

¹⁶ Article 27.

¹⁷ Articles 20 et 22. Noter que les articles 23 à 26 de la nouvelle version de la déclaration d'Helsinki complètent celle citée ici.

après les avoir informés de manière adéquate « des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels » de l'expérience et qu'ils sont libres de s'abstenir ou de revenir à tout moment sur leur décision. En soi cependant, le consentement éclairé constitue une sauvegarde imparfaite pour le sujet et devra toujours être complété par un examen éthique indépendant des projets de recherche. De plus, il y a de nombreux individus, notamment les enfants, les adultes mentalement malades ou déficients et les personnes totalement ignorantes des concepts médicaux modernes, qui sont incapables de donner un consentement adéquat et dont le consentement implique une participation passive et sans compréhension. Pour ces groupes en particulier, l'examen éthique indépendant est impératif.

Enfants

7. Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes. Toutefois, leur participation est indispensable pour des recherches sur des maladies de l'enfance et des pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement vulnérables. Le consentement d'un parent ou d'un autre tuteur légal, après explication approfondie des objectifs de l'expérimentation et des risques, malaises ou inconvénients possibles, est toujours nécessaire.

8. Dans la mesure du possible et en fonction de l'âge, on cherchera à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après l'avoir franchement informé des malaises ou inconvénients possibles. On peut présumer que les enfants plus âgés sont capables de donner un consentement éclairé, de préférence complété par le consentement du parent ou d'un autre tuteur légal.

9. Les enfants ne devront en aucun cas participer comme sujets à des recherches ne recelant aucun avantage potentiel pour eux, à moins que l'objectif ne soit d'élucider des conditions physiologiques ou pathologiques propres à la petite enfance et à l'enfance.

Femmes enceintes ou mères allaitantes

10. Bien que l'obtention du consentement éclairé ne pose aucun problème spécial dans le cas des femmes enceintes et des mères allaitantes en tant que telles, elles ne devront en aucun cas être les sujets de recherches dépourvues de finalité thérapeutique et comportant une possibilité de risque pour le fœtus ou le nouveau-né, à moins qu'il ne s'agisse d'élucider des problèmes liés à la grossesse ou à la lactation. La recherche thérapeutique est admissible uniquement pour améliorer la santé de la mère sans préjudice

de celle du fœtus ou du nourrisson pour augmenter la viabilité du fœtus ou pour favoriser le bon développement du nourrisson ou l'aptitude de la mère à le nourrir.

En ce qui concerne les recherches dirigées vers l'interruption de grossesse volontaire ou entreprises en prévision de l'interruption de grossesse, la question dépend de la législation nationale, ainsi que des principes religieux et culturels et ne peut donc faire l'objet d'une recommandation internationale.

Malades mentaux et déficients mentaux

11. Les considérations éthiques applicables aux malades mentaux et aux déficients mentaux sont pour l'essentiel semblables à celles qui valent pour les enfants. Ils ne devront jamais être impliqués dans des recherches pouvant tout aussi bien être effectuées sur des adultes en pleine possession de leurs facultés intellectuelles, mais ils sont évidemment les seuls sujets dont on dispose pour les recherches sur les origines et le traitement de la maladie ou de la déficience mentale dont ils sont atteints.

12. Un accord de la famille proche, époux, parent, enfants adultes, frères ou sœurs, devra être recherché, mais sa valeur peut être mise en doute du fait que les personnes mentalement dérangées ou déficientes sont parfois considérées par leur famille comme un fardeau gênant. Dans les cas où un sujet a été placé d'office dans une institution par jugement du tribunal, il peut être nécessaire d'obtenir l'accord de l'autorité judiciaire avant de le soumettre à une expérimentation.

Autres groupes sociaux vulnérables

13. La valeur du consentement de candidats qui déburent ou occupent une place subalterne dans un groupe fortement hiérarchisé mérite un examen attentif étant donné qu'il peut être indûment influencé par l'attente, justifiée ou non, d'avantages fortuits. C'est le cas, par exemple, des étudiants en médecine et des élèves infirmiers, des laborantins et des personnels hospitaliers subalternes, des salariés de l'industrie pharmaceutique et des membres des forces armées.

Sujets dans les communautés en développement

14. Les communautés rurales des pays en développement peuvent ne pas être familiarisées avec les concepts et les techniques de la médecine expérimentale. C'est dans

ces communautés que des maladies qui ne sont pas endémiques dans les pays développés prélèvent un lourd tribut de maladies, d'incapacités et de mort. La recherche sur la prophylaxie et le traitement de ces maladies est nécessaire de toute urgence et ne peut être effectuée que dans les communautés à risque.

15. Dans les cas où les membres d'une communauté ne peuvent saisir les implications de la participation à une expérience comme il le faudrait pour pouvoir donner leur consentement éclairé directement aux chercheurs, il est souhaitable que la décision de participation ou d'abstention soit obtenue par l'intermédiaire d'un chef respecté de la communauté. L'intermédiaire devra bien préciser que la participation est entièrement volontaire et que tout participant est, à tout moment, libre de s'abstenir ou de se retirer de l'expérimentation.

Recherche au niveau communautaire

16. Dans les cas où la recherche est entreprise au niveau de la communauté, par exemple – traitement expérimental des approvisionnements en eau, recherche sur les services de santé, essais de nouveaux insecticides sur une grande échelle, de nouveaux agents prophylactiques ou de nouveaux vaccins, de suppléments nutritionnels ou de produits de remplacement – il peut être impossible d'obtenir individuellement le consentement de chaque personne et la décision finale incombera à l'instance de santé publique responsable.

17. Néanmoins, il faudra tout mettre en œuvre pour informer la communauté en cause des objectifs de la recherche, des avantages attendus et des risques ou inconvénients éventuels. Si la chose est possible, les individus en désaccord devront avoir la possibilité de ne pas participer. Quelles que soient les conditions, les considérations éthiques et les garanties édictées pour la recherche sur des individus devront à tous égards être appliquées à la communauté.

Procédures d'appréciation

18. Les dispositions applicables à l'appréciation de la recherche portant sur des sujets humains sont influencées par les institutions politiques, l'organisation de la pratique et de la recherche médicales, le degré d'autonomie accordé aux chercheurs. Toutefois, quelles que soient les conditions, la société a la double responsabilité de faire en sorte que :

■ tous les médicaments et dispositifs étudiés sur des sujets humains répondent à des normes de sécurité adéquates ;

- les dispositions d'Helsinki II soient appliquées dans toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains.

Évaluation de l'innocuité

19. Le mieux est de donner à un comité consultatif interdisciplinaire, établi au niveau national, des pouvoirs nécessaires pour évaluer l'innocuité et la qualité des nouveaux médicaments et dispositifs destinés à être utilisés sur l'homme. Cliniciens, pharmacologues cliniques, pharmacologues toxicologues, anatomopathologistes, pharmaciens et statisticiens peuvent apporter une contribution importante à ces évaluations. Actuellement, de nombreux pays ne possèdent pas les ressources nécessaires pour évaluer indépendamment les données techniques selon les procédures et normes considérées comme indispensables dans de nombreux pays très développés. À court terme, ils ne pourront se doter des moyens nécessaires pour assurer cette fonction que grâce à des échanges plus efficaces de données pertinentes au niveau international.

Comités d'appréciation éthique

20. Il n'est pas possible d'établir une ligne de démarcation nette entre appréciation scientifique et éthique car une expérimentation sur l'homme qui est sans valeur scientifique est *ipso facto* contraire à l'éthique, dans la mesure où elle peut exposer sans raison les sujets à un risque ou à des inconvénients. Normalement donc, les comités d'appréciation éthique considèrent à la fois les aspects scientifiques et les aspects éthiques. Si tel comité juge une proposition de recherche scientifiquement valable, il étudiera si un risque connu ou possible pour le sujet est justifié par l'avantage escompté et, dans l'affirmative, si la procédure proposée pour obtenir le consentement éclairé du sujet est satisfaisante.

21. Dans une administration fortement centralisée, on peut constituer un comité national chargé d'étudier les protocoles de recherche du double point de vue scientifique et éthique. Dans les pays où la recherche médicale n'est pas centralisée, il est préférable que les protocoles soient examinés du point de vue éthique au niveau local ou régional. Les responsabilités fondamentales des comités locaux d'appréciation éthique sont doubles :

- vérifier que toutes les interventions proposées, en particulier l'administration de médicaments en cours de mise au point, ont été évaluées par un organisme d'experts compétents qui les a jugées suffisamment sûres pour pouvoir être menées sur des sujets humains ;

■ s'assurer que tous les autres problèmes éthiques découlant d'un protocole ont reçu une solution satisfaisante au plan des principes comme de la pratique.

22. Les comités d'appréciation peuvent être créés sous l'égide d'administrations de la santé, nationales ou locales, de conseils nationaux de la recherche médicale ou d'autres organismes médicaux à représentation nationale. La compétence des comités locaux peut être limitée à un établissement de recherche déterminé ou s'étendre à toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains entreprise dans une zone géographique donnée.

23. Les comités d'appréciation locaux rassemblent les pairs du chercheur, auxquels s'ajoutent souvent des non-spécialistes qualifiés pour représenter les valeurs culturelles et morales de la communauté. Pour préserver l'indépendance des chercheurs, il est interdit à tout membre directement intéressé par une proposition de participer à l'évaluation.

24. Les conditions imposées par les comités d'appréciation devront être particulièrement sévères dans les cas où la recherche proposée porte sur des enfants, des femmes enceintes et des mères allaitantes, des malades mentaux ou des déficients mentaux, des membres de communautés en développement peu familiarisés avec les concepts cliniques modernes ou lorsque la recherche n'a pas de finalité thérapeutique.

Information exigée des chercheurs

25. Quelles que soient les grandes lignes de la procédure adoptée pour l'appréciation éthique, il faudra établir un protocole détaillé comportant :

- un exposé clair des objectifs tenant compte de l'état actuel des connaissances et une justification de la conduite de l'étude sur des sujets humains ;
- une description précise de toutes les interventions proposées, y compris les posologies envisagées et la durée prévue du traitement ;
- un plan statistique spécifiant le nombre de sujets à recruter et les critères utilisés pour mettre fin à l'étude ;
- les critères déterminant l'admission et le retrait des sujets y compris toutes précisions utiles sur la procédure du consentement éclairé.

26. À cela, s'ajouteront des données sur :

- l'innocuité de chaque intervention proposée et de tout médicament ou dispositif à tester, y compris les résultats des recherches en laboratoire et sur l'animal ;

- les avantages présumés et les risques potentiels de la participation ;
- les moyens proposés pour obtenir le consentement éclairé ou, lorsque ceci n'est pas possible, l'assurance que le tuteur ou la famille seront bien consultés et que les droits et la personne de chaque sujet seront préservés ;
- des données montrant que le chercheur possède les qualifications et l'expérience voulues et dispose d'équipements adéquats pour conduire la recherche de manière sûre et efficace ;
- les dispositions prises pour préserver le caractère confidentiel des données ;
- la nature de toutes autres considérations éthiques en jeu avec l'indication que les principes énoncés dans Helsinki II seront bien appliqués.

Recherche parrainée de l'extérieur

27. On entend par là des recherches entreprises dans un pays hôte mais mises en route, financées et parfois exécutées en totalité ou en partie par un organisme international ou national extérieur, avec la collaboration ou l'accord des autorités compétentes du pays hôte.

28. Deux impératifs éthiques s'imposent :

- l'organisme initiateur devra soumettre le protocole de recherche à un examen éthique. Les normes éthiques appliquées ne devront pas être moins rigoureuses qu'elles ne le seraient pour des recherches exécutées dans le pays initiateur ;
- après approbation éthique de l'organisme initiateur, les autorités compétentes du pays hôte devront s'assurer, en faisant appel à un comité d'appréciation éthique par exemple, que la recherche proposée est conforme à leurs normes éthiques.

Dans le cas où la proposition de recherche est initiée et financée de l'extérieur par une firme pharmaceutique, il est de l'intérêt du pays hôte d'exiger qu'elle soit accompagnée des commentaires d'une autorité responsable du pays initiateur (Administration de la santé, Conseil de recherche, Académie de médecine ou des sciences, etc.).

29. Un objectif secondaire important de la recherche parrainée de l'extérieur sera de préparer des personnels de santé du pays hôte à exécuter, indépendamment, des projets de recherche analogues.

Indemnisation des sujets de recherche en cas d'accident

30. Les rapports d'accidents, ayant provoqué une incapacité temporaire ou permanente, voire le décès de sujets s'étant proposés pour participer à des recherches à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques, sont excessivement rares. En fait, les êtres humains soumis à la recherche médicale se trouvent, habituellement, dans des conditions exceptionnellement favorables dans la mesure où ils sont surveillés de manière attentive et continue par des chercheurs hautement qualifiés prompts à déceler les premiers signes de réactions indésirables. Ces conditions sont rarement celles de la pratique médicale courante.

31. Toutefois, toute personne soumise, de son plein gré, à des recherches médicales qui, par la suite, présenterait de ce fait une lésion, a droit à une aide, financière ou autre, l'indemnisant entièrement de toute incapacité temporaire ou permanente. En cas de décès, les personnes à charge devraient avoir droit à une indemnité matérielle appropriée.

32. Il ne faudra pas exiger des sujets de l'expérimentation, lorsqu'ils donneront leur consentement, qu'ils renoncent à leurs droits d'indemnisation en cas d'accident ; ils n'auront pas à faire la preuve qu'il y a eu négligence ou incompétence de la part du chercheur. On préconise un système d'assurance contre les risques, financé par des fonds publics ou privés ou par les deux, la partie lésée ayant seulement à démontrer qu'il y a une relation de cause à effet entre la lésion et l'investigation. Pour les recherches parrainées par des firmes pharmaceutiques, celles-ci devraient verser une indemnité en cas d'accident. Ceci est particulièrement nécessaire dans le cas de recherches parrainées de l'extérieur lorsque les sujets ne sont pas couverts par un système de sécurité sociale.

Caractère confidentiel des données

33. La recherche peut impliquer la collecte et la conservation de données concernant les individus qui, si elles étaient révélées à des tiers, pourraient être cause de préjudice ou de détresse. Les chercheurs devront donc faire le nécessaire pour préserver le caractère confidentiel de ces données, par exemple en laissant de côté les informations pouvant conduire à l'identification des sujets, en limitant l'accès aux données ou par tout autre moyen approprié.

Annexe 3 :

guides de « bonnes pratiques »

BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique afin de garantir que les données sont crédibles, que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés.

Ces principes s'appliquent dans l'industrie pharmaceutique aux quatre phases de l'évaluation clinique des médicaments, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence.

■ En France est publié en 1987 un avis concernant les bonnes pratiques cliniques destiné aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments (*Bulletin Officiel du Ministère des affaires sociales et de l'emploi n°87-32 bis*).

La **Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988** modifiée et les textes réglementaires portant application de cette loi s'attachent à définir les conditions de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

La référence actuelle pour les BPC en France, qui se substitue à l'avis de 1987, est le guide *Bonnes Pratiques Cliniques version n° 4 corrigée 3 juillet 1995* qui transcrit le guide européen en intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur.

■ Le **guide européen de BPC** est entré en vigueur le 1^{er} juillet 1991 sous la forme d'une note explicative de la Commission européenne. Ce guide (*Good Clinical Practices for trials on medicinal products in the European Community - III/3976/88*) est repris dans le guide français de 1995.

L'annexe de la Directive 75/319/CEE modifiée par la Directive 91/507/CEE du 19 juillet 1991 fait référence aux BPC dans sa quatrième partie « Documentation clinique » section « Conduite des essais » ; y sont également rappelés les principes

éthiques de la déclaration d'Helsinki (1964) et notamment le recueil du consentement éclairé donné librement par le sujet, ainsi que l'avis écrit d'un comité d'éthique préalable à tout essai clinique.

En 1996, est adoptée la **note explicative ICH E6** relative aux BPC reprenant deux addenda déjà en vigueur (Addendum à la brochure de l'investigateur - mars 1995 ; Addendum aux documents essentiels pour le contrôle des essais cliniques - octobre 1994). Cette note explicative est approuvée par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) le 17 juillet 1996, et rentre en vigueur pour les essais débutant après le 17 janvier 1997. Elle reprend les principes de comité d'éthique indépendant, définit les fonctions et responsabilités des investigateurs et des promoteurs d'essais cliniques, ainsi que le contenu du protocole d'un essai (*Note for guidance on good clinical practices : consolidated guideline 1.5.96 - CPMP/ICH/135/95*).

■ À l'heure actuelle, un projet de directive concernant la conduite des essais cliniques est proposé par la Commission européenne au Parlement européen et au Conseil. Ce projet précise notamment les modalités de commencement des essais cliniques, d'échange d'informations relatives à ces essais, de fabrication, d'importation et d'étiquetage des médicaments expérimentaux, de conformité et d'inspection, ainsi que de pharmacovigilance (*Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicament à usage humain - 97/C 306/10 - JOCE C379/27 du 7 décembre 1998*).

Texte intégral accessible sur Internet :

BPC européennes : <http://www.arcas-sante.org/annexe/bonne.html>

BPC françaises : http://www.med.univ-angers.fr/invite/ccprb/BPC_texte_integral.html

BONNES PRATIQUES EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Des recommandations ont été établies par plusieurs associations spécialisées (Association des épidémiologistes de langue française, Association pour le développement des études et recherches en épidémiologie sur la santé au travail, Association pour l'étude de l'épidémiologie des maladies animales, Association pour le développement de l'épidémiologie de terrain), en décembre 1998, pour une durée de cinq ans.

Ces recommandations complètent les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de laboratoire qu'elles ne cherchent ni à concurrencer ni à remplacer.

Les responsabilités des épidémiologistes au cours des études couvertes par ce guide sont clairement stipulées :

- responsabilités scientifiques et légales ;
- compétences de l'équipe chargée de l'étude ;
- responsabilités du responsable de l'étude en terme de disponibilité, de capacité de supervision et d'évaluation du personnel ;
- responsabilités du promoteur ;
- propriété des données.

La conception de l'étude, notamment le contenu du protocole, les modalités de validation des données et la conformité sont précisés.

Le guide expose les principes devant régir la conduite des études. Il rappelle les circonstances nécessitant le consentement éclairé des sujets participant à l'étude et les conditions de sécurisation des données nominatives. Il insiste sur le respect du protocole, des règles de collecte et d'analyse des données ainsi que la nécessité du contrôle de qualité.

Enfin, il souligne les exigences de la valorisation des résultats et celles de l'archivage des données.

Texte intégral accessible sur Internet : <http://www.u444.jussieu.fr/depiscan/bpcadelf.pdf>

BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

L'objectif des principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) est de promouvoir l'obtention de données d'essais de qualité, ces principes s'appliquant aux essais de sécurité non cliniques pour des substances contenues dans les produits pharmaceutiques, les pesticides, les cosmétiques, les médicaments vétérinaires mais aussi les additifs alimentaires destinés à l'homme ou à l'animal et les produits chimiques industriels et ce dans le cadre de l'harmonisation des procédures d'essais pour la reconnaissance mutuelle des données.

Ces principes s'appliquent hors du cadre strict des produits pharmaceutiques, ils sont en effet élaborés par des experts de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) au sein de sa division « Santé et Sécurité Environnementale ».

L'Union européenne applique les bonnes pratiques de laboratoire et les principes d'inspection et de vérification des BPL de l'OCDE depuis 1989 ⁽¹⁾.

En effet, le 28 juillet 1989 a été adoptée par le Conseil des ministres une décision concernant l'acceptation d'un projet de recommandation-décision de l'OCDE (ce projet étant adopté en octobre 1989 par le Conseil de l'OCDE ⁽²⁾).

L'annexe de la directive 75/318/CEE dans sa partie *essais toxicologiques et pharmacologiques* renvoie à deux directives ⁽³⁾⁽⁴⁾ récemment modifiées de manière à suivre l'évolution des textes de l'OCDE, par :

- la directive 1999/11/CE qui porte adaptation au progrès technique des principes de bonnes pratiques de laboratoire visés dans la directive 87/18/CEE ⁽⁵⁾.

Cette directive fait suite à la révision des principes de BPL en 1997 par l'OCDE ;

- la directive 1999/12/CE qui porte deuxième adaptation au progrès technique des principes d'inspection et de vérification des BPL visés dans la directive 88/320/CEE ⁽⁶⁾.

Cette directive fait suite à la révision des principes d'inspection et de vérification des BPL en 1995 par l'OCDE.

La Commission européenne publie également une note explicative relative à l'applicabilité des bonnes pratiques de laboratoire (*good laboratory practices* = GLP) ⁽⁷⁾.

Références

⁽¹⁾ Décision du Conseil 89/569/CEE du 28 juillet 1989 concernant l'acceptation par la CEE d'une décision-recommandation de l'OCDE sur la mise en conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire.

⁽²⁾ Décision-recommandation du Conseil sur la mise en conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)] révisée [C(95)8(Final)].

⁽³⁾ Directive 87/18/CEE du Conseil du 18 décembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.

⁽⁴⁾ Directive 88/320/CEE du Conseil du 9 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire.

(5) Directive 1999/11/CEE de la Commission du 8 mars 1999 portant adaptation au progrès technique des principes de bonnes pratiques de laboratoire visés dans la directive 87/18/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.

(6) Directive 1999/12/CEE de la Commission du 8 mars 1999 portant deuxième adaptation au progrès technique de l'annexe de la directive 88/320/CEE du Conseil concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire.

(7) Note explicative de la Commission européenne *Applicability of good laboratory practice* - III/3824/92 adoptée en février 1993.

Voir également le site Internet de la division Santé et Sécurité Environnementale de l'OCDE (<http://www.oecd.org//ehs/>) et sa rubrique publication (<http://www.oecd.org//ehs/ehsmono/index.htm>) où est consultable l'ensemble des principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE.

Texte intégral accessible sur Internet :

http://encpb.scola.ac-paris.fr/france/inrs_3rb/bonnes_pratiques.htm

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

L'industrie pharmaceutique des États membres de l'Union européenne se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments.

Un système d'AMM des médicaments garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente ; celle-ci s'assure de leur conformité avec les normes communément admises en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité.

Un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes.

Les guides de bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent des références lors des examens de demande d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicament.

Bases légales au niveau européen

Directive 75/319/CEE chapitre IV « Fabrication et importation en provenance de pays tiers » :

- Art. 19 « Le titulaire de l'autorisation (de fabrication (cf. Art. 16) est tenu au moins : f) de respecter les principes et lignes directrices de BPF des médicaments prévus par le droit communautaire ».
- Art. 19 bis : « Les principes et lignes directrices de BPF sont adoptés sous forme d'une directive destinée aux États membres ; des lignes directrices détaillées conformes à ces principes seront publiées par la Commission et révisées... »

Directive 91/356/CEE de la Commission du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain :

Chapitre I : dispositions générales

- Art. 3 : les États membres s'assurent par des inspections répétées (selon procédure décrite dans l'article 26 de la directive 75/319/CEE) que les fabricants respectent les principes de lignes directrices de BPF.
- Art. 4 : toutes les opérations de fabrication doivent être menées dans le respect des BPF et en conformité avec l'autorisation de fabrication.
- Art. 5 : réévaluation régulière des méthodes de fabrication avec projet de modification de ces méthodes soumis aux autorités compétentes.

Chapitre II : principes et lignes directrices de BPF

- Art. 6 : Gestion de la qualité
- Art. 7 : Personnel
- Art. 8 : Locaux et matériel
- Art. 9 : Documentation
- Art. 10 : Production
- Art. 11 : Contrôle de la Qualité
- Art. 12 : Contrat d'entreprise
- Art. 13 : Réclamations et Rappels de médicaments
- Art. 14 : Auto-inspection

Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes (Good Manufacturing Practices = GMP)

The rules governing medicinal products in the European Community - Volume 4 Good Manufacturing Practices, Medicinal Products for Human and Veterinary Use <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm>.

Ce guide européen regroupe des principes (*basic requirements*), des lignes directrices particulières (*annexes*) ainsi qu'un glossaire relatif aux BPF.

Les principes (*requirements*) comportent neuf chapitres qui suivent le plan du chapitre II de la Directive 91/356/CEE.

Les lignes directrices détaillées (*annexes*) sont au nombre de 14 (dont 2 sont spécifiques aux médicaments vétérinaires [annexes 5 et 6] et ne sont pas reprises dans le guide français) :

- Annex 1 : Manufacture of sterile medicinal products (adoption juillet 1996)
- Annex 2 : Manufacture of biological medicinal products for human use (III/8380/89 adoption janvier 1992)
- Annex 3 : Manufacture of radiopharmaceuticals (III/3937/89 adoption janvier 1991)
- Annex 6 : Manufacture of medicinal gases (III/3914/90 adoption janvier 1992)
- Annex 7 : Manufacture of herbal medicinal products (III/3919/90 adoption janvier 1992)
- Annex 8 : Sampling of starting and packaging materials (III/8260/89 adoption janvier 1991)
- Annex 9 : Manufacture of liquids, creams and ointments (III/8262/89 adoption janvier 1991)
- Annex 10 : Manufacture of pressurized metered dose aerosol preparation for inhalation (III/8261/89 adoption janvier 1992)
- Annex 11 : Computerized systems (III/8263/89 adoption janvier 1991)
- Annex 12 : Use of ionizing radiation in the manufacture of medicinal products
- Annex 13 : Manufacture of investigational medicinal products (III/3004/91 révision 1, adoption décembre 1996)
- Annex 14 : Manufacture of products derived from human blood and plasma (III/3232/92 adoption décembre 1992)

À l'état de projet :

« GMP guidelines - Manufacture of homeopathic medicinal products » - III/3701/91 - draft 4
« Validation Master Plan Design Qualification, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation » september 1999 - draft 4

Au niveau français

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (réédition juin 1998 - n° 98/5bis) – Agence du médicament

En France, l'article L. 511-2 stipule que la préparation des médicaments doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre chargé de la santé.

L'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication (J.O. du 13 mai 1995) modifié par l'arrêté du 18 décembre 1997 (J.O. du 7 janvier 1998) comporte en annexe le guide français des BPF.

Cette sixième édition du guide français des BPF transpose le guide communautaire, en éliminant toutefois les deux lignes directrices particulières spécifiques aux médicaments vétérinaires.

On retrouve dans ce guide une série de neuf chapitres qui constituent les principes de BPF (Ces neuf chapitres respectent le plan des principes du chapitre II de la directive 91/356/CEE, on notera que le chapitre « Fabrication et analyse en sous-traitance » dans la version française correspond à l'article 12 « Contrat d'entreprise » de la directive).

Des lignes directrices particulières s'ajoutent à ces principes :

- Fabrication des médicaments stériles
- Radiopharmaceutiques
- Liquides, crèmes et pommades
- Fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler présentées en récipients munis de valve doseuse
- Systèmes informatisés
- Échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement
- Fabrication des médicaments biologiques à usage humain
- Fabrication des gaz à usage médical
- Fabrication des médicaments à base de plantes
- Utilisation de rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments
- Fabrication des médicaments dérivés du sang et du plasma humain
- Fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques

La version française transposée des lignes directrices du guide européen diffère légèrement dans leur présentation, le cas des BPF concernant les préparations homéopathiques (encore en phase de discussion au niveau communautaire) est ainsi nettement séparé des autres lignes directrices.

Cas particulier des médicaments destinés à des essais cliniques

La réédition de juin 1998 du guide français des BPF fait suite à l'actualisation des lignes directrices européennes en 1996 avec l'adoption de la ligne directrice *Manufacture of sterile medicinal products* et la révision de la ligne directrice *Manufacture of investigational medicinal products*.

Cependant, la France dispose d'un sursis à l'application du texte relatif aux médicaments destinés à des essais cliniques, la version précédente de ce texte (1995) est donc celle actuellement en vigueur en France.

Texte intégral accessible sur Internet : <http://www.gazettelabo.tm.fr/2002archives/pratic/1996/11BPF.htm>

Annexe 4 :

réglementations africaines

COMITÉS D'ÉTHIQUE

Pays	Dénomination - Date de création - Composition - Fonctionnement
Bénin	<p>Comité d'Éthique de la Faculté des Sciences de la Santé, créé en 1998.</p> <p>Il évalue et approuve les protocoles de recherche clinique selon des critères spécifiques, notamment l'implication d'investigateurs nationaux, le bénéfice pour la communauté et la diffusion des résultats.</p> <p>Il se compose de 12 membres : médecins, représentants des associations féminines et des religions présentes au Bénin (catholique, protestante et musulmane), juriste, philosophe.</p>
Burkina Faso	<p>Comité d'Éthique pour la Recherche en Santé, créé en 2002.</p> <p>Il examine et émet un avis sur les protocoles de recherche clinique.</p> <p>Il est composé de 8 membres, dont 6 appartiennent au corps médical, un sociologue et un juriste.</p> <p>Un Comité National d'Éthique émet, par ailleurs, des avis sur les problèmes de société.</p>
Cameroun	<p>Comité National d'Éthique, créé en 1995.</p> <p>Il examine et valide les projets de recherche.</p> <p>Sa composition et son fonctionnement sont en cours de modification.</p>
Côte d'Ivoire	<p>Comité National d'Éthique, créé en 1995.</p> <p>Il émet un avis sur les questions d'éthique et le fonctionnement des programmes de lutte contre le sida, les maladies sexuellement transmises et la tuberculose mis en œuvre par le ministère de la Santé. En outre, il examine et valide les protocoles d'essais cliniques.</p> <p>Il est composé de 9 membres : médecin, pharmacien, juriste, philosophe, sociologue, représentant d'ONG et des 3 principales religions rencontrées en Côte d'Ivoire (catholique, protestante et musulmane).</p>

Pays	Dénomination - Date de création - Composition - Fonctionnement
Gabon	Pas de comité d'éthique au niveau national. Il existe des comités d'éthique institutionnels à l'hôpital Albert-Schweitzer de Lambaréné, à la faculté de médecine de Libreville et au centre international de recherche médicale de Franceville.
Guinée	Pas de comité d'éthique.
Madagascar	Pas de comité d'éthique.
Mali	Pas de comité d'éthique.
Mauritanie	Pas de comité d'éthique.
Niger	Comité Consultatif National d'Éthique , créé en 1998. Il donne un avis sur les problèmes d'éthique en matière de santé, valide et surveille les protocoles de recherche en santé. Il est composé de 12 membres représentant les ministères chargés de la recherche, de la santé, de la justice, du développement social, du travail, de l'industrie, l'ordre des médecins, le doyen de la faculté des sciences de la santé et deux associations religieuses non précisées. Les membres du comité sont indemnisés.
République centrafricaine	Pas de comité d'éthique.
République démocratique du Congo	Pas de comité d'éthique.
République du Congo	Pas de comité d'éthique.
Sénégal	Conseil National de Recherche en Santé , créé en 2001. Il examine et valide les protocoles de recherche clinique sous le double aspect scientifique et éthique. Il est composé de 9 membres de droit représentant les ministères chargés de la recherche, de la santé, de l'enseignement supérieur, de la défense, de la justice ainsi que certaines institutions ordinales, religieuses, associatives et scientifiques et 9 membres désignés par le ministre de la Santé représentant des organismes ou des services publics.
Tchad	Pas de comité d'éthique.
Togo	Pas de comité d'éthique.

ENREGISTREMENT ET CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS

La plupart des pays ont adopté une réglementation identique à celle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Généralement, l'AMM du pays d'origine du médicament est exigée.

Quelques pays possèdent un laboratoire national de la santé chargé du contrôle de qualité des médicaments, comme le Burkina Faso et le Sénégal. Plusieurs pays qui n'ont pas de laboratoire fonctionnel réclament le résultat de tests effectués dans un laboratoire spécialisé étranger.

Annexe 5 :

tables statistiques

Table 1 – Table du coefficient R permettant le calcul de l'effectif nécessaire à un test de comparaison de pourcentages ou de moyennes (d'après LAPLANCHE *et al.*, 1989 ; Dewailly, *in* BOUVENOT et VRAY, 1994).

Soit ϵ la valeur de l'écart-réduit pour les risques α et β donnés, tels que $\beta < 0,5$:

■ en unilatéral, $R = 2(\epsilon_{2\alpha} + \epsilon_{2\beta})^2$

■ en bilatéral, $R = 2(\epsilon_{\alpha} + \epsilon_{2\beta})^2$

Situation unilatérale

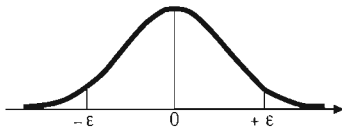
β	α	0,01	0,025	0,05	0,1
0,05		31,5	26,0	21,6	17,1
0,1		26,0	21,0	17,1	13,1
0,2		20,1	15,7	12,4	9,0
0,5		10,8	7,7	5,4	3,3

Situation bilatérale

β	α	0,01	0,025	0,05	0,1
0,05		35,6	30,3	26,0	21,6
0,1		29,8	25,0	21,0	17,1
0,2		23,4	19,1	15,7	12,4
0,5		13,4	10,2	7,8	5,5

Table 2 – Table de l'écart-réduit ε donnant la probabilité α pour que l'écart-réduit soit supérieur ou égal à la probabilité extérieure de l'intervalle $-\varepsilon, +\varepsilon$ (d'après Fisher et Yates, *Statistical tables for biological, agricultural, and medical research*, Oliver & Boyd, Edimbourg).

La probabilité α s'obtient par addition des nombres inscrits en marge :
pour $\varepsilon = 1,960$, la probabilité $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$.



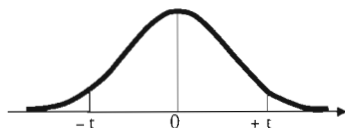
α	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	∞	2,576	2,326	2,170	2,054	1,960	1,881	1,812	1,751	1,695
0,10	1,645	1,598	1,555	1,514	1,476	1,440	1,405	1,372	1,341	1,311
0,20	1,282	1,254	1,227	1,200	1,175	1,150	1,126	1,103	1,080	1,058
0,30	1,036	1,015	0,994	0,974	0,954	0,935	0,915	0,896	0,878	0,860
0,40	0,842	0,824	0,806	0,789	0,772	0,755	0,739	0,722	0,706	0,690
0,50	0,674	0,659	0,643	0,628	0,613	0,598	0,583	0,568	0,553	0,539
0,60	0,524	0,510	0,496	0,482	0,468	0,454	0,440	0,426	0,412	0,399
0,70	0,385	0,372	0,358	0,345	0,332	0,319	0,305	0,292	0,279	0,266
0,80	0,253	0,240	0,228	0,215	0,202	0,189	0,176	0,164	0,151	0,138
0,90	0,126	0,113	0,100	0,088	0,075	0,063	0,050	0,038	0,025	0,013

Table pour les petites valeurs de la probabilité

α	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
ε	3,29053	3,89059	4,41717	4,89164	5,32672	5,73073	6,10941

Table 3 – Table de Student donnant la probabilité α pour que t soit supérieur ou égal en valeur absolue à une valeur donnée en fonction du degré de liberté d.d.l. (d'après Fisher et Yates, *Statistical tables for biological, agricultural, and medical research*, Oliver & Boyd, Edimbourg).

Pour d.d.l. = 5 et $t = 2,572$, la probabilité α est égale à 0,05.



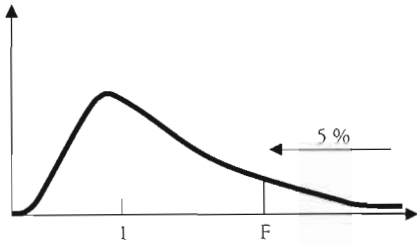
α d.d.l.	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	0,727	1,156	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	6,869
6	0,131	0,718	1,134	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,959
7	0,130	0,711	1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,408
8	0,130	0,706	1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
9	0,129	0,703	1,100	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
10	0,129	0,700	1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,587
11	0,129	0,697	1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437
12	0,128	0,695	1,083	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	4,318
13	0,128	0,694	1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	4,221
14	0,128	0,692	1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	4,140
15	0,128	0,691	1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	4,073
16	0,128	0,690	1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	4,015
17	0,128	0,689	1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,965
18	0,127	0,688	1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,922
19	0,127	0,688	1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,883
20	0,127	0,687	1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,850
21	0,127	0,686	1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,819
22	0,127	0,686	1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,792
23	0,127	0,685	1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,767
24	0,127	0,685	1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,745
25	0,127	0,684	1,058	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
26	0,127	0,684	1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,707
27	0,127	0,684	1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,690
28	0,127	0,683	1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,674
29	0,127	0,683	1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,659
30	0,127	0,683	1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,646
∞	0,126	0,674	1,036	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,291

Table 4 – Table de F (5 %) donnant la limite supérieure de $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$

pour le risque $\alpha = 0,05$, en fonction des d.d.l._A et d.d.l._B, placés respectivement en ligne et colonne (d'après Pearson et Hartley, *Biometrika tables for statisticians*, vol. 1, University Press, Cambridge).

Pour d.d.l._A (ligne) = 5 et d.d.l._B (colonne) = 15, le seuil supérieur de $F \frac{5}{15} = 2,90$ ($\alpha = 0,05$).

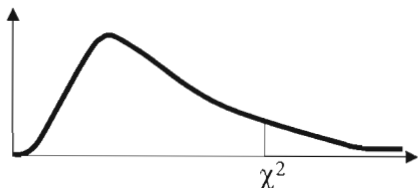
$l_A \backslash l_B$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88



10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
241,90	243,9	245,9	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

Table 5 – Table de χ^2 donnant la probabilité α pour que χ^2 soit supérieur ou égal à une valeur donnée en fonction du degré de liberté d.d.l. (d'après Fisher et Yates, *Statistical tables for biological, agricultural, and medical research*, Oliver & Boyd, Edimbourg).

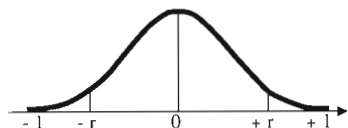
Pour d.d.l. = 5 et $\chi^2 = 11,070$, la probabilité α est égale à 0,05.



α d.d.l.	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635	10,827
2	0,211	1,386	2,408	3,219	4,605	5,991	7,824	9,210	13,815
3	0,584	2,366	3,665	4,642	6,251	7,815	9,837	11,345	16,266
4	1,064	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	11,668	13,277	18,467
5	1,610	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	13,388	15,086	20,515
6	2,204	5,348	7,231	8,558	10,645	12,592	15,033	16,812	22,457
7	2,833	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	16,622	18,475	24,322
8	3,490	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090	26,125
9	4,168	8,343	10,656	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666	27,877
10	4,865	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209	29,588
11	5,578	10,341	12,899	14,631	17,275	19,675	22,618	24,725	31,264
12	6,304	11,340	14,011	15,812	18,549	21,026	24,054	26,217	32,909
13	7,042	12,340	15,119	16,985	19,812	22,362	25,472	27,688	34,528
14	7,790	13,339	16,222	18,151	21,064	23,685	26,873	29,141	36,123
15	8,547	14,339	17,322	19,311	22,307	24,996	28,259	30,578	37,697
16	9,312	15,338	18,418	20,465	23,542	26,296	29,633	32,000	39,252
17	10,085	16,338	19,511	21,615	24,769	27,587	30,995	33,409	40,790
18	10,865	17,338	20,601	22,760	25,989	28,869	32,346	34,805	42,312
19	11,651	18,338	21,689	23,900	27,204	30,144	33,687	36,191	43,820
20	12,443	19,337	22,775	25,038	28,412	31,410	35,020	37,566	45,315
21	13,240	20,337	23,858	26,171	29,615	32,671	36,343	38,932	46,797
22	14,041	21,337	24,939	27,301	30,813	33,924	37,659	40,289	48,268
23	14,848	22,337	26,018	28,429	32,007	35,172	38,968	41,638	49,728
24	15,659	23,337	27,096	29,553	33,196	36,415	40,270	42,980	51,179
25	16,473	24,337	28,172	30,675	34,382	37,652	41,566	44,314	52,620
26	17,292	25,336	29,246	31,795	35,563	38,885	42,856	45,642	54,052
27	18,114	26,336	30,319	32,912	36,741	40,113	44,140	46,963	55,476
28	18,939	27,336	31,391	34,027	37,916	41,337	45,419	48,278	56,893
29	19,768	28,336	32,461	35,139	39,087	42,557	46,693	49,588	58,302
30	20,599	29,336	33,530	36,250	40,256	43,773	47,962	50,892	59,703

Table 6 – Table du coefficient de corrélation r donnant la probabilité α pour que r soit supérieur ou égal en valeur absolue à une valeur donnée en fonction du degré de liberté d.d.l. (d'après Fisher et Yates, *Statistical tables for biological, agricultural, and medical research*, Oliver & Boyd, Edimbourg).

Pour d.d.l. = 25 et $r = 0,3809$, la probabilité α est égale à 0,05.



d.d.l. \ α	0,10	0,05	0,02	0,01
1	0,9877	0,9969	0,9995	0,9999
2	0,9000	0,9500	0,9800	0,9900
3	0,8054	0,8783	0,9343	0,9587
4	0,7293	0,8114	0,8822	0,9172
5	0,6694	0,7545	0,8329	0,8745
6	0,6215	0,7067	0,7887	0,8343
7	0,5822	0,6664	0,7498	0,7977
8	0,5494	0,6319	0,7155	0,7646
9	0,5214	0,6021	0,6851	0,7348
10	0,4973	0,5760	0,6581	0,7079
11	0,4762	0,5529	0,6339	0,6835
12	0,4575	0,5324	0,6120	0,6614
13	0,4409	0,5139	0,5923	0,6411
14	0,4259	0,4973	0,5742	0,6226
15	0,4124	0,4821	0,5577	0,6055
16	0,4000	0,4683	0,5425	0,5897
17	0,3887	0,4555	0,5285	0,5751
18	0,3783	0,4438	0,5155	0,5614
19	0,3687	0,4329	0,5034	0,5487
20	0,3598	0,4227	0,4921	0,5368
25	0,3233	0,3809	0,4451	0,4869
30	0,2960	0,3494	0,4093	0,4487
35	0,2746	0,3246	0,3810	0,4182
40	0,2573	0,3044	0,3578	0,3932
45	0,2428	0,2875	0,3384	0,3721
50	0,2306	0,2732	0,3218	0,3541
60	0,2108	0,2500	0,2948	0,3248
70	0,1954	0,2319	0,2737	0,3017
80	0,1829	0,2172	0,2565	0,2830
90	0,1726	0,2050	0,2422	0,2673
100	0,1638	0,1946	0,2301	0,2540

Table des encadrés

Encadré 1 – Développement d'un médicament moderne	26	Encadré 13 – Lecture critique de la déclaration d'Helsinki (2000)	106-107
Encadré 2 – Grandes étapes de la formalisation des essais cliniques	34	Encadré 14 – Validité des recommandations et déclarations (FAGOT-LARGEAULT, 2000)	110
Encadré 3 – Le drame de Bafia (LAPEYSSONNIE, 1987 ; WANG SONNÉ, 1999)	40	Encadré 15 – Personnes susceptibles	112
Encadré 4 – Traitement contre la syphilis (CHAST, 2002 ; MARKS, 1999 a)	42	Encadré 16 – Exigences universelles des essais cliniques (EMMANUEL <i>et al.</i> , 2000)	113
Encadré 5 – Les leçons de l'essai UGDP	45	Encadré 17 – Niveaux éthiques (ATLAN, 1997)	115
Encadré 6 – Violations flagrantes de l'éthique	51-52-53	Encadré 18 – Polémique autour des essais cliniques du sida en Afrique (ROTHMAN, 2001 ; CHEVASSUS-AU-LOUIS, 2001)	124
Encadré 7 – Principe ou attitude de précaution	57	Encadré 19 – Essais de vaccins contre les méningites au Niger	125-126
Encadré 8 – Effets non pharmacologiques	78-79	Encadré 20 – Essais de l'ivermectine dans le traitement de la loase	127
Encadré 9 – Évaluation de la dose utile	91	Encadré 21 – Critères examinés par les comités d'éthique (LANGLOIS, 2000 ; MANN, 2002)	129
Encadré 10 – Manifestations biologiques de l'éthique (RUSE, 1993)	97	Encadré 22 – Critères éthiques de la recherche clinique (EMMANUEL <i>et al.</i> , 2000)	129-130
Encadré 11 – La pharmacopée des animaux (HUFFMAN, 1995 ; WHITEN et BOESCH, 2001)	101	Encadré 23 – Conflits d'intérêts	131
Encadré 12 – Dissection, vivisection et expérimentation humaine	102		

Encadré 24 –	132	Encadré 38 –	163
Spécificités des récentes recommandations éthiques		Comparaison de plusieurs moyennes (données fictives)	
Encadré 25 –	136	Encadré 39 –	164
Apport des statistiques aux essais cliniques		Comparaison de fréquence : test du χ^2 (données fictives)	
Encadré 26 –	137	Encadré 40 –	165
Validité d'un essai clinique		Utilisation du χ^2	
Encadré 27 –	139-140	Encadré 41 –	167
Définitions et propriétés des variables		Liaison entre deux échantillons (données fictives)	
Encadré 28 –	141	Encadré 42 –	169
Notation conventionnelle des paramètres ou variables		Comparaison de deux séries par le test de Wilcoxon (données fictives)	
Encadré 29 –	141	Encadré 43 –	170-171
Estimation des valeurs théoriques à partir d'un échantillon		Comparaison de deux séries appariées par le test T de Wilcoxon (données fictives)	
Encadré 30 –	146	Encadré 44 –	172
Risques d'erreurs		Comparaison de trois moyennes par le test de Kruskal-Wallis (données fictives)	
Encadré 31 –	147	Encadré 45 –	176
Les différents types de risque		Analyse de survie par la courbe de Kaplan-Meier (données fictives)	
Encadré 32 –	148	Encadré 46 –	176
Origine de la valeur α (VALLERON, 1998)		Analyse de survie par la méthode actuarielle (données fictives)	
Encadré 33 –	149	Encadré 47 –	177
Intervalle de confiance (IC) et degré de liberté (d.d.l.)		Comparaison de deux courbes de survie (données fictives)	
Encadré 34 –	152	Encadré 48 –	182
Calcul pratique de l'effectif		Test de concordance ou test kappa	
Encadré 35 –	156-157	Encadré 49 –	189
Comparaison de deux pourcentages (données fictives)		Développement d'un médicament	
Encadré 36 –	159-160	Encadré 50 –	190
Comparaison de deux moyennes (données fictives)		Liste des parties d'un protocole d'essai clinique	
Encadré 37 –	161		
Comparaison de deux moyennes de séries appariées (données fictives)			

Encadré 51 –	197	Encadré 60 –	218
Mesure de l'efficacité		Petite histoire du patronyme	
Encadré 52 –	199	Encadré 61 –	220
Comparaison entre essais explicatif et pragmatique (d'après ESCHWÈGE et BOUVENOT, 1994)		Constitution des classes d'âge	
Encadré 53 –	201	Encadré 62 –	227
Causes de la résistance aux essais cliniques		Monitoring d'un essai clinique	
Encadré 54 –	202	Encadré 63 –	228
La randomisation est-elle éthique ?		Définition et causes possibles des abandons	
Encadré 55 –	203	Encadré 64 –	232
Placebo ou médicament de référence ? (d'après SPRIET <i>et al.</i> , 1993)		Événements indésirables	
Encadré 56 –	204-205	Encadré 65 –	233
Essai de l'ivermectine contre l'onchocercose au Nord-Cameroun		Imputabilité (d'après SPRIET <i>et al.</i> , 1993 ; HILL, 1965)	
Encadré 57 –	210	Encadré 66 –	237
Critères de sélection des sujets		Documents sources dans un essai clinique	
Encadré 58 –	214	Encadré 67 –	243
Consentement informé et libre arbitre		Classification des données imparfaites	
Encadré 59 –	215	Encadré 68 –	247
Le refus honorable (DIALLO <i>et al.</i> , 2003)		Recommandations CONSORT pour la publication d'un essai randomisé (d'après MOHER <i>et al.</i> , 2001)	

Table des figures et tableaux

Figure 1 – Développement d'un médicament (d'après LE PEN, 2002)	24	Figure 9 – Distribution normale ou courbe de Gauss	143
Figure 2 – Organisation d'un essai croisé ou cross-over	84	Figure 10 – Augmentation du risque global α en fonction du nombre de tests effectués	179
Figure 3 – Essai avec appariement des sujets	85	Figure 11 – Attrition moyenne des cohortes en Afrique (CHIPPAUX, 2004)	230
Figure 4 – Plan factoriel de traitements associés	86	Figure 12 – Réduction du seuil de signification en fonction du nombre d'analyses intermédiaires	239
Figure 5 – Plan factoriel de traitements alternatifs	87	Tableau I – Objectifs et caractéristiques des différentes phases d'un essai clinique	69
Figure 6 – Graphique ou « chemin » résultant d'une analyse séquentielle	89	Tableau II – Construction d'une table de survie	175
Figure 7 – Algorithme de choix d'un plan expérimental	93	Tableau III – Tableau récapitulatif des conditions d'utilisation des principaux tests statistiques	178
Figure 8 – Distribution de la loi de Poisson	142		

Table des matières

SOMMAIRE	5	Études finalisées	61
PRÉFACE	7	<i>Études cas-témoin</i>	61
AVANT-PROPOS	9	<i>Tests diagnostiques</i>	
LEXIQUE	13	<i>ou pronostiques</i>	62
INTRODUCTION	21	<i>Études économiques</i>	63
PARTIE I : HISTORIQUE	31	Essais thérapeutiques	63
HISTORIQUE DU PARADIGME		PLAN DE DÉVELOPPEMENT	
ET DE LA MÉTHODE	33	D'UN ESSAI CLINIQUE	65
ÉMERGENCE		Période préparatoire	65
DE LA RÉGLEMENTATION	47	<i>Études pilotes</i>	65
Réglementation		<i>Période pré-thérapeutique</i>	66
de la pratique médicale	47	Période thérapeutique	66
<i>Organisation</i>		<i>Phase I</i>	66
<i>de l'exercice ordinaire</i>	47	<i>Phase II</i>	66
<i>Législations du médicament</i>	48	<i>Phase III</i>	67
Réglementation		Période post-thérapeutique	68
de l'expérimentation humaine	49	<i>Phase IV</i>	68
PARTIE II : PRINCIPES		<i>Pharmacovigilance</i>	69
DES ESSAIS CLINIQUES	55	<i>Études ancillaires</i>	69
OBJECTIFS DES ESSAIS CLINIQUES	57	ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES	71
ÉTUDES CLINIQUES	59	Promoteur	71
Études transversales	59	Investigateur	72
Études longitudinales	59	Contrôleurs	72
<i>Études rétrospectives</i>	60	MODALITÉS D'ADMINISTRATION	
<i>Études prospectives</i>	60	DU PRODUIT	75
<i>Études de cohorte</i>	60	Présentations	
		et usages des produits	75

<i>Usage interne</i>	75	PRINCIPES FONDAMENTAUX	
<i>Usage externe</i>	76	DES RÈGLES ÉTHIQUES	
<i>Usage collectif ou particulier</i>	77	OCCIDENTALES	109
Effets non pharmacologiques	77	Respect de l'autonomie	109
<i>Effets liés au sujet</i>	79	Principe de bienfaisance : intérêt	
<i>Effets liés à l'observateur</i>	79	et bénéfique de la recherche	111
Corrections des effets		Principe de justice	111
non pharmacologiques	80	PLURALITÉ DE L'ÉTHIQUE	115
<i>Essai sous insu ou en aveugle</i>	80	Information du sujet	
<i>Modalités d'application de l'insu</i>	80	et consentement	116
<i>Essai libre (essai ouvert)</i>	81	<i>Autonomie de la personne dans</i>	
LES DIFFÉRENTS TYPES		<i>une société communautariste</i>	116
D'ESSAIS CLINIQUES	83	<i>Compréhension de l'information</i> ...	118
Essai contrôlé simple	83	<i>Recueil et formalisation</i>	
Essai croisé		<i>du consentement</i>	120
(essai intra-individuel)	83	Bénéfice et avantage du sujet	121
Essai avec appariement		Justice et équité	122
des sujets	85	Adéquation scientifique	
Plan factoriel	86	avec les besoins du pays	
Étude multicentrique	87	ou du développement	122
Études particulières	87	Valorisation des résultats dans	
<i>Études préventives</i>	87	les pays en développement	123
<i>Études séquentielles</i>	88	Législation des pays, rôle	
<i>Témoins historiques</i>	89	et compétence du comité d'éthique	
<i>Études de marketing</i>	90	et autorisation administrative	126
<i>Études concentration-réponse</i>		PARTIE IV :	
<i>(ou dose-effet)</i>	90	BASES STATISTIQUES	
<i>Études d'équivalence</i>	90	DE L'ESSAI CLINIQUE	133
Méta-analyse	91	PLACE DES STATISTIQUES	
PARTIE III : ÉTHIQUE	95	DANS L'ÉVALUATION CLINIQUE	135
FONDEMENTS BIOLOGIQUES		LA NOTION DE VARIABLES –	
ET CULTURELS DE L'ÉTHIQUE	97	LEURS DISTRIBUTIONS	139
ÉLABORATION DE L'ÉTHIQUE		Variables	139
OCCIDENTALE	101	Distributions	140
		<i>Lois de probabilités discrètes</i>	141

<i>Lois de probabilités continues</i>	142	Tables et courbes de survie	173
<i>Représentation des variables</i>		<i>Tables de survie</i>	174
<i>censurées</i>	143	<i>Courbes de survie</i>	175
COMPARAISON		<i>Comparaison à l'aide du logrank</i>	177
ET TESTS STATISTIQUES	145	Stratégie de choix	
Énoncé de l'hypothèse	145	d'un test statistique	178
Notion de risque	146	Répétition des tests statistiques	179
Intervalle de confiance	148	CAUSES D'ERREURS	
Choix des tests	149	ET CORRECTIONS	181
Taille des échantillons	151	Les différents types d'erreur	181
UTILISATION DES TESTS	155	<i>Variabilité des mesures</i>	181
Comparaison de fréquences		<i>Erreurs systématiques</i>	182
ou de pourcentages	155	Les corrections possibles	183
<i>Comparaison d'une fréquence observée</i>		<i>Randomisation</i>	184
<i>à une fréquence théorique</i>	155	<i>Stratification</i>	184
<i>Comparaison de deux fréquences</i>		<i>Appariement</i>	184
<i>observées</i>	156	<i>Analyse en intention de traiter</i>	185
Comparaison de deux moyennes	157	PARTIE V :	
<i>Comparaison d'une moyenne observée</i>		PARTICULARITÉS DES ESSAIS	
<i>à une moyenne théorique</i>	157	CLINIQUES EN AFRIQUE	187
<i>Comparaison de deux moyennes</i>		RÉALISATION D'UN ESSAI CLINIQUE	189
<i>observées : grands échantillons</i>	158	JUSTIFICATIONS ET OBJECTIFS	193
<i>Cas des petits échantillons :</i>		PLAN ET ORGANISATION	
<i>test t de Student</i>	158	GÉNÉRALE DE L'ÉTUDE	197
<i>Comparaison</i>		Stratégie méthodologique	197
<i>de deux échantillons appariés</i>	160	Résistances face	
Analyse de variance	162	aux essais cliniques	200
Comparaison de distributions, le χ^2	163	<i>Réticences générales</i>	200
Test exact de Fisher	165	<i>Tirage au sort des sujets</i>	202
Tests de corrélation	166	<i>Placebo</i>	203
Tests non paramétriques	167	<i>Traitement de référence</i>	204
<i>Test de Wilcoxon</i>	168	<i>Témoins</i>	206
<i>Test de Kruskal-Wallis</i>	171	<i>Prélèvements biologiques</i>	206
<i>Test de Mac Nemar</i>		Budget	207
<i>et analyse séquentielle</i>	173		

SÉLECTION ET SUIVI DES SUJETS	209	<i>Amendements</i>	238
Critères de participation	209	Analyses intermédiaires	238
<i>Recrutement</i>	209	Cahier de procédures	240
<i>Recueil du consentement informé</i>	213	ANALYSE ET EXPLOITATION	241
<i>Stratification et appariement</i>	215	Plan d'analyse	
<i>Randomisation</i>	216	et méthodes statistiques	241
Identification des sujets	217	Données imparfaites	243
<i>État civil</i>	217	Interprétation et conclusion	244
<i>Âge</i>	218	Valorisation, divulgation	
<i>Anonymat</i>	219	des résultats et application	244
Interventions	220	CONCLUSION	249
<i>Essais cliniques conventionnels</i>	220	BIBLIOGRAPHIE	
<i>Essais collectifs ou particuliers</i>	221	et ADRESSES INTERNET	253
Critères d'évaluation	222	ANNEXES	265
<i>Critères d'efficacité</i>	223	I – Réglementations française	
<i>Critères de tolérance</i>	224	et européenne	265
<i>Indicateurs de fonctionnement</i>		II – Déclarations et recommandations	
<i>de programme</i>	225	éthiques internationales	
<i>Préparation des questionnaires</i>	225	(Code de Nuremberg, Déclarations	
<i>Changements de critères</i>		d'Helsinki et de Manille)	269
<i>ou d'indicateurs</i>	226	III – Guides de Bonnes Pratiques	
Exécution de l'essai	226	Cliniques, en épidémiologie,	
<i>Observance et adhésion</i>	227	de laboratoire et de fabrication	287
<i>Évaluation de la tolérance</i>	231	IV – Réglementations africaines	297
<i>Analyses biologiques</i>	234	V – Tables statistiques	301
<i>Variables de substitution</i>	235	TABLE DES ENCADRÉS	309
<i>Documents sources</i>	236	TABLE DES FIGURES	
<i>Assurance et contrôle de qualité</i>	238	ET TABLEAUX	313



L'essai clinique, pratiqué sur l'homme, constitue une procédure décisive pour l'enregistrement d'un médicament avant sa commercialisation : il est destiné à en confirmer l'innocuité et l'efficacité. Mais les rares essais cliniques réalisés dans les pays en développement sont, le plus souvent, menés dans une perspective de simple délocalisation. Il est donc important que ces pays s'approprient cette expérimentation pour contourner les exigences de l'industrie pharmaceutique et maîtriser leur propre stratégie de santé publique. Cette étape nécessaire doit pouvoir être effectuée dans les pays du Sud pour des médicaments appropriés aux besoins spécifiques des populations. Par ailleurs, l'extension des essais cliniques y favoriserait une exploitation de la pharmacopée traditionnelle dans des conditions rigoureuses.

Cet ouvrage décrit chacune des étapes de l'essai clinique, de la préparation jusqu'à l'interprétation des résultats, en soulignant les difficultés particulières aux essais menés dans les pays en développement, notamment en Afrique. Les dimensions culturelles de la maladie et les pratiques thérapeutiques ainsi que l'histoire de l'expérimentation fondent des approches propres de l'éthique qui sont exposées en contrepoint des paradigmes occidentaux. Les coutumes et usages influent également sur la réalisation pratique des essais cliniques, ce qui impose de nombreuses adaptations méthodologiques.

Ce manuel s'adresse aux personnels de santé, aussi bien aux cliniciens amenés à effectuer des essais cliniques en Afrique qu'aux professionnels du médicament, aux promoteurs et aux responsables administratifs et politiques des pays africains appelés à se mobiliser pour que ce continent accède à une véritable indépendance sanitaire.



Jean-Philippe Chippaux est médecin, directeur de recherche à l'IRD. Spécialisé en santé publique et médecine préventive, il a organisé de nombreux essais cliniques de médicaments ou de vaccins, notamment au Bénin, au Cameroun et au Niger. Il a dirigé le Centre de recherche sur les Méningites et les Schistosomoses de Niamey entre 1994 et 2000. Il coordonne actuellement un programme de recherches multidisciplinaires dans une zone d'études démographiques et épidémiologiques au Sénégal.

IRD
Editions

213, rue La Fayette
75480 Paris cedex 10
editions@paris.ird.fr

Diffusion
32, avenue Henri-Varagnat
93143 Bondy cedex
diffusion@bondy.ird.fr
www.ird.fr

35 €

ISBN 2-7099-1549-9

ISSN 1142-2580

