

# Essai clinique

---

Un **essai clinique**, ou **étude clinique**, ou encore **essai thérapeutique**, est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une méthode diagnostique ou d'un traitement. L'objectif d'un essai n'est pas d'apporter un bénéfice thérapeutique au volontaire<sup>[1]</sup>. Le Comité international des rédacteurs de revue médicales<sup>[2]</sup> en donne la définition suivante : « Tout projet de recherche qui affecte de façon prospective des sujets humains à des groupes d'intervention et de comparaison afin d'étudier la relation de cause à effet entre un acte médical et l'évolution d'un état de santé ».

Ces études sont souvent effectuées après des études expérimentales non-cliniques (sur des modèles animaux ou cellulaires) pour confirmer leur pertinence et leur sécurité. Elles nécessitent aussi l'accord des autorités de santé et d'éthique du pays où elles ont lieu.

En fonction du type d'étude et du stade du développement du médicament ou du dispositif, les investigateurs enrôlent des volontaires sains ou des patients. Les études peuvent être monocentriques avec un faible nombre de participants (par exemple études pilotes). À l'extrême inverse elles peuvent être multicentriques et inclure des milliers de patients.

La fiabilité de ces études repose sur une méthode scientifique rigoureuse et éprouvée afin de limiter tout biais, toute erreur de collecte des données ou d'interprétation des résultats. Les Bonnes Pratiques Cliniques sont une norme internationale relative à la bioéthique s'appliquant aux essais cliniques réalisés sur des sujets humains.

Les résultats sont publiés dans des revues médicales et présentés lors de congrès. Dans le cas des médicaments, ils servent à établir le dossier permettant d'en valider l'utilisation auprès d'instances nationales ou internationales.

## Sommaire

---

### Exemples de modèles d'études

### Histoire des essais cliniques

### Nombre d'essais cliniques par pays

### Critères de qualité

Éthique

Étude prospective

Étude rétrospective

Étude contrôlée, ou comparative

Étude randomisée

En aveugle ou en insu

Étude multicentrique

Étude en intention de traiter

Comité de surveillance et de suivi

### Biais

Biais d'attrition

Biais de confusion

Biais de sélection

Biais de suivi

Biais d'évaluation

### Phases

Phase pré-clinique

Phase I

Phase II

Phase III

Phase IV

### Traitement statistique

### Essais cliniques assistés par ordinateur

### Types d'études et niveaux de preuve

### Glossaire

### Essais cliniques arrêtés pour bénéfice évident

### Accidents lors d'essais cliniques

### Enregistrement et diffusion

### Notes et références

### Voir aussi

Bibliographie

Articles connexes

Liens externes

---

## Exemples de modèles d'études

---

- Voir si un médicament est utile pour traiter une maladie donnée.
- Voir si la sécurité et l'efficacité d'une dose différente d'un médicament est plus adaptée.
- Voir si un médicament qui est déjà sur le marché peut également aider à traiter une autre maladie (pour lequel il n'avait pas été conçu, au début de son développement).
- Comparer des traitements pour voir lequel est le mieux à même de traiter une maladie donnée.
- Étudier la sécurité et l'efficacité d'un nouveau dispositif médical, par rapport à un traitement de référence.
- Évaluer un nouveau test de diagnostic par comparaison avec une méthode de référence.

## Histoire des essais cliniques

Le concept des essais cliniques est assez ancien, il a été introduit et formalisé<sup>3</sup> par le philosophe et médecin musulman d'origine perse ( ابن سينا ) Avicenne en 1025 apr. J.-C. dans son ouvrage encyclopédique de médecine médiévale « كتاب القانون في الطب - *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb* - (livre des lois médicales) ». Dans cet ouvrage Avicenne établit les règles de l'expérimentation des médicaments, incluant un guide précis pour la pratique expérimentale<sup>4,5</sup> dans le but de découvrir et de prouver l'efficacité des médicaments et des substances<sup>6,7</sup>. Ainsi, les 7 lois sur le médicament énoncées par Avicenne dans le deuxième volume du *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb* peuvent être énoncées :

1. *Le médicament doit être pur et libre de tout caractère externe accidentel ;*
2. *il doit être utilisé sur une maladie simple et non pas sur une maladie complexe ;*
3. *le médicament doit être testé avec deux types de maladies contraires, parce que parfois un médicament guérit une maladie par ses qualités essentielles et une autre de façon accidentelle ;*
4. *la qualité du médicament doit correspondre à la force de la maladie : par exemple, il y a certains médicaments dont la chaleur est inférieure à la froideur de certaines maladies, de sorte qu'ils n'ont aucun effet sur eux ;*
5. *le temps d'action doit être respecté, de sorte que l'essence et l'accident ne soient pas confondus ;*
6. *l'effet du médicament doit être permanent ou dans de nombreux cas, sinon ce peut être un effet accidentel (lié au hasard) ;*
7. *l'expérimentation doit être faite sur le corps humain, tester un médicament sur un lion ou un cheval ne pourrait pas prouver quoi que ce soit quant à son effet sur l'homme.*

Frederick Akbar Mahomed (1849-1884) qui travailla pour le *Guy's Hospital* de Londres<sup>8</sup>, a réussi grâce à ses essais cliniques à séparer les patients souffrant de néphrite chronique (avec une hypertension secondaire), des patients qui ont ce qu'on nomme actuellement une hypertension artérielle. Il a aussi fondé le registre collectif des investigateurs de la *British Medical Association* qui collecte les données des médecins pratiquant à l'extérieur des hôpitaux. C'est le précurseur des essais cliniques faits en collaboration<sup>9</sup>.

Un des plus célèbres essais cliniques fut celui de James Lind qui démontra en 1747 que les agrumes peuvent soigner le scorbut<sup>10,11</sup>. Il compare les effets de différentes substances allant du vinaigre au cidre, sur des groupes de marins atteints de scorbut. Il découvre que le groupe qui a reçu des oranges et des citrons s'est rétabli du scorbut en 6 jours.

La répartition des patients entre « traités » et « non traités » a varié avec le temps. Il s'est fait dans un premier temps suivant des critères imprécis, où l'investigateur joue le rôle principal dans la sélection. Au XIX<sup>e</sup> siècle, elle se fait essentiellement de manière alternée (un patient dans le groupe traité, le suivant dans le groupe non traité, ou tel jour d'admission correspond à un traitement et tel autre jour non). L'un des premiers essais par tirage au sort (par « pile ou face ») a été publié en 1937, mais est resté isolé, le premier essai clinique randomisé et théorisé en tant que tel a été publié en 1948 (évaluation de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose)<sup>12</sup>.

Sur le plan méthodologique, les essais sont mis au point dans les années 1920 par les statisticiens anglais. Sur le plan éthique, les essais sont encadrés depuis 1947 par le Code de Nuremberg<sup>13</sup>.

## Nombre d'essais cliniques par pays

En 2016, les États-Unis sont le pays où ont eu lieu le plus grand nombre d'essais cliniques de médicaments<sup>14,15</sup>.

Pays	Nombre d'essais cliniques en 2016
États-Unis	2306
Allemagne	532
Royaume Uni	499
Canada	463
Espagne	384
France	336

## Critères de qualité

En Europe et dans de nombreux pays (États-Unis, Japon, etc.), les données cliniques pouvant être utilisées pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) doivent obligatoirement avoir été obtenues dans des essais obéissant aux bonnes pratiques cliniques. Les données de sécurité précliniques, c'est-à-dire permettant d'évaluer, sur l'animal, la toxicité potentielle de l'élément testé, doivent quant à elles avoir été obtenues dans des essais obéissant aux bonnes pratiques de laboratoire (arrêté du 14 mars 2000).

## Éthique

Des critères d'éthique sont indispensables dans tout essai clinique<sup>16</sup>. Les volontaires participants aux études cliniques doivent être informés et donner leur consentement éclairé à l'inclusion dans l'essai. Ils doivent être avertis des risques éventuels de façon exhaustive<sup>17</sup>. Bioethics International publie un indicateur sur le niveau d'éthique des essais cliniques des compagnies pharmaceutiques afin de protéger les participants<sup>18</sup>.

En France, l'avis d'un comité de protection des personnes est obligatoire. Ce comité rendra son avis en vérifiant l'intérêt scientifique et médical de l'étude, son rapport risque éventuel/ bénéfice attendu, la conformité aux bonnes pratiques de la méthode, notamment en ce qui concerne le promoteur et l'investigateur principal de l'étude et la présence d'une assurance permettant d'indemniser les participants à l'étude en cas de dommages.

Les liens financiers entre les investigateurs et les promoteurs de l'étude, quand ils existent, doivent être annoncés. Les conflits d'intérêt doivent être évités<sup>19</sup>.

---

## Étude prospective

Un élément de qualité d'un essai clinique est d'être prospectif. Il s'agit de définir avant le début de cet essai :

- la population qui sera étudiée avec les critères d'inclusion et d'exclusion ;
- les différents paramètres qui seront étudiés ;
- les critères de sortie d'essai.

---

## Étude rétrospective

À l'inverse, une étude dite rétrospective s'intéressera à la recherche de liens entre un état de santé présent et un événement antérieur. Elle repose sur l'exploitation de documents dont la fiabilité ne peut être garantie et expose à des biais de sélection.

---

## Étude contrôlée, ou comparative

Dans une étude comparative, les résultats du traitement administré sont évalués par comparaison avec les résultats obtenus dans un groupe témoin, lequel ne reçoit pas ce traitement, mais un placebo ou bien un traitement de référence. Le placebo permet de déterminer l'effet du traitement étudié par rapport à ce qui est considéré comme l'absence d'effet (car les éventuels effets observés avec le placebo ne sont pas imputables à sa substance). Le traitement de référence peut être utilisé à la place d'un placebo pour des raisons éthiques : lorsqu'un traitement efficace est connu, on ne peut pas en priver les patients pour les besoins d'une expérience, et l'étude vise alors à déterminer si le traitement étudié présente des avantages sur le traitement de référence.

Un groupe témoin est indispensable pour valider l'efficacité d'une procédure. L'exemple suivant explique pourquoi : si une étude sur un médicament montre 50 % de guérisons, une approche hâtive pourrait conclure à une nette efficacité. Mais si, dans le groupe témoin de cette étude, la proportion de guérisons est de 100 %, le médicament sera au contraire jugé nocif.

Dans tous les cas, les différents groupes doivent être constitués de populations présentant les mêmes caractéristiques globales, qu'il s'agisse de caractéristiques spécifiques à l'affection étudiée (sévérité, avancement) ou non (âge, sexe, taille, poids, etc.), afin qu'à la fin de l'étude les éventuelles différences observées ne puissent être attribuées qu'au traitement. Les caractéristiques pertinentes doivent être déterminées avant le début de l'étude afin d'éviter tout biais.

---

## Étude randomisée

La répartition entre le groupe-contrôle et le groupe recevant l'intervention doit être fait de manière aléatoire. On parle alors d'*étude hasardisée* ou *randomisée*, toute autre méthode induisant des biais de sélection<sup>20</sup>.

---

## En aveugle ou en insu

Il est préférable, lorsque cela est possible, que le sujet ignore à quel groupe il est assigné et s'il reçoit, par exemple, une molécule active ou un placebo. On parle alors d'un *simple aveugle*. Lorsque l'expérimentateur ignore également à quel groupe est assigné le sujet, on parle d'étude « en double aveugle ». Le respect de ces critères permet d'éviter des biais d'interprétation en fonction de « l'intime conviction » des protagonistes. Ce n'est qu'à la fin de l'étude, lorsque l'ensemble des observations est complété, que les compositions des groupes sont révélées afin d'analyser les résultats du traitement statistique.

Lorsque le patient et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance au groupe, on parle d'*étude ouverte*.

---

## Étude multicentrique

Le caractère multicentrique, c'est-à-dire le fait que l'étude se déroule simultanément dans plusieurs lieux différents, est également un caractère de qualité, permettant l'étude d'un plus grand échantillon et limitant des biais de sélection géographiques, climatiques ou ethniques.

---

## Étude en intention de traiter

Tous les participants à l'étude restent étudiés dans le groupe auquel ils ont été assignés, même s'ils n'ont pas entièrement achevé le protocole, afin d'éviter un biais d'attrition, c'est-à-dire une « disparition » de l'étude de sujets ayant arrêté le protocole pour des raisons diverses, notamment de tolérance. Dans le cas inverse où les patients sont exclus de l'analyse lorsque le protocole initial n'est pas totalement respecté, on parle d'analyse *per protocole*.

Les résultats d'une étude peuvent être donnés à la fois en intention de traiter et *per protocole*, la première analyse s'approchant le plus de la réalité, la seconde d'une étude dans des conditions idéales.

---

## Comité de surveillance et de suivi

Un comité de surveillance et de suivi (en anglais *Data Monitoring Committee DMC* ou *Data Safety and Monitoring Board DSMB*), groupe d'experts indépendants du promoteur, peut être institué pour évaluer les données du point de vue de la sécurité des patients et de l'efficacité du traitement lors d'analyses intermédiaires. Il peut être amené à recommander l'arrêt de l'essai. Il est prévu en particulier pour des études internationales multicentriques pour lesquelles la surveillance peut s'avérer complexe.

---

## Biais

---

Un biais est une cause d'erreur potentielle dans les résultats d'une analyse statistique liée à la méthode de l'expérimentation.

## Biais d'attrition

---

Ils sont dus à des différences entre les groupes initiaux et les groupes finaux, liés à des sorties d'essai ou des interruptions de traitement.

Par exemple, soient 2 groupes égaux de 100 participants initialement, le groupe A traité, le groupe B recevant un placebo. Dans le groupe A on compte 50 sorties d'essai pour intolérance, 25 améliorations, 25 stagnations, dans le groupe B, 0 sorties, 25 améliorations, 75 stagnations. Si on n'analyse pas les patients sortis d'essai, on a 50 % d'amélioration dans le groupe A contre 25 % dans le groupe B. En revanche si on analyse *en intention de traiter*, on n'observe plus de différence.

## Biais de confusion

---

Le **biais de confusion** est lié à une erreur d'appréciation entre les effets de la thérapeutique étudiée et les conséquences de la maladie traitée. Le risque de biais de confusion est atténué par l'utilisation d'un groupe-contrôle.

## Biais de sélection

---

Il est lié à une différence de composition entre le groupe traité et le groupe témoin. Si le groupe témoin est, par exemple constitué de patients de l'année précédente, il y a toutes les chances que la prise en charge médicale ait évolué entre les deux groupes. D'autre part, si la sélection se fait sur des critères objectifs (date de naissance, jour de consultation, etc.), l'expérimentateur pourra deviner à quel groupe appartient le patient et le double aveugle n'est plus possible. La randomisation, ou tirage au sort, est le seul moyen pour éviter un biais de sélection.

## Biais de suivi

---

Il est lié à des différences de prise en charge au niveau du groupe traité et du groupe témoin. Par exemple, si le double aveugle n'est pas respecté, il est probable que l'expérimentateur ne suivra pas de la même façon les effets secondaires manifestés par le patient recevant le placebo.

## Biais d'évaluation

---

Le biais d'évaluation survient lorsque le critère de jugement n'est pas recherché de la même manière dans les deux groupes. Le risque de biais d'évaluation est supprimé si l'essai est *en double insu*.

Même si on ne peut parler en toute rigueur de biais, les études cliniques ont d'autres limitations :

- elles sont très souvent financées par l'industrie pharmaceutique qui est par conséquent juge et partie ;
- les résultats de plus de la moitié des études ne seraient pas publiés<sup>21</sup> : ce sont essentiellement les résultats négatifs (qui n'arrivent pas à prouver une supériorité du médicament testé, par exemple) qui sont dans ce cas, ce qui peut parfois fausser la perception qu'on peut avoir de la réelle efficacité du-dit médicament<sup>22</sup>.

## Phases

---

Le développement d'un nouveau médicament ou d'un nouveau vaccin pour une indication thérapeutique donnée se déroule le plus souvent en quatre « phases » précédées d'une phase dite pré-clinique. Chaque « phase » peut comporter plusieurs essais.

La phase de découverte des médicaments et la phase pré-clinique représentent 31,9 % du coût total de la R & D des groupes pharmaceutiques. La phase des essais cliniques, assumée essentiellement par les grands groupes pharmaceutiques, représente 41,2 % du coût total de la R & D<sup>23</sup>.

### Phase pré-clinique

---

Elle consiste en l'étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal au niveau comportemental et biologique, l'étude des organes-cibles. Elle se réalise in vitro puis in vivo sur des modèles d'animaux, des rongeurs (souris, rat et gerbilles) et des non-rongeurs : chien (de moins en moins utilisé), porc pour sa « proximité biologique » avec l'homme ou primates (lorsqu'une molécule a démontré son intérêt)<sup>24</sup>.

À partir de ces études on détermine la dose maximale tolérée (*maximal tolerated dose*, MTD) qui représente la dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer, la dose sans effet observable (en anglais *no observed effect level*, NOEL) et la dose sans effet toxique observable (en anglais : *no observable adverse effect level*, NOAEL).

Pour calculer la première dose maximale sécuritaire à utiliser chez l'humain, la dose sans effet toxique observable est convertie en dose équivalente chez l'humain (*human equivalent dose*, HED). Pour obtenir la HED, la NOAEL obtenue à partir du rat est multipliée par 0,16 alors que la NOAEL provenant du chien est multipliée par 0,54. La première dose maximale recommandée ou *maximum recommended starting dose* (MRSD) chez l'humain est calculée à partir de la plus petite HED obtenue. La plus petite HED est alors divisée par 10 pour donner la MRSD.

### Phase I

---

Une étude de phase I est le préliminaire à l'étude d'efficacité d'un médicament. Elle a lieu après la phase pré-clinique. Il s'agit d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains, indemnisés (et non rémunérés)<sup>25</sup> pour cela. Parfois ces essais peuvent être proposés à des patients en impasse thérapeutique, pour lesquels le traitement étudié représente la seule chance de survie.

Cette phase permet également d'étudier la cinétique et le métabolisme chez l'homme de la substance étudiée.

Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (20 à 80 participants).

Certains médicaments dont on sait par nature qu'ils sont toxiques (par exemple les anticancéreux) peuvent ne pas faire l'objet d'une phase I et entrer directement en phase II.

## Phase II

---

La phase II ou étude pilote consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. Population éligible : malades (souvent moins de 500). Elle est subdivisée en deux phases : les phases IIa et IIb.

La phase IIa estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades, alors que la phase IIb détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).

## Phase III

---

La phase III ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. En cas de positivité, elle conduit à une demande d'autorisation de mise sur le marché. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. Il s'agit de programmes extrêmement onéreux <sup>[réf. nécessaire]</sup>, dont le financement peut être public ou privé (compagnies pharmaceutiques). Compte tenu des enjeux financiers, certaines dérives éthiques ont été dénoncées <sup>26</sup>. Les résultats peuvent être moins probants que lors de la phase II (tout en conservant un degré de significativité) ou, parfois, infirmer, l'étude de phase II <sup>27</sup>.

## Phase IV

---

La phase IV (ou post-marketing) est le suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives <sup>28</sup>. Cette phase est à la charge des laboratoires.

## Traitement statistique

---

Différents tests statistiques sont utilisés afin d'exploiter les résultats bruts des essais, en fonction de la nature des paramètres étudiés (variables discrètes ou continues), de la taille des échantillons et de l'objet des études. L'emploi de tests adaptés est fondamental, un test inadapté pouvant fournir des conclusions complètement erronées.

Le résultat est en général une comparaison entre les groupes avec une valeur  $p$  permettant d'évaluer le caractère plus ou moins significatif de la différence observée. Par exemple, si l'on dit que « Dans le groupe traité la survie est significativement supérieure ( $p < 0,01$ ) », cela signifie que le hasard seul aurait eu moins d'une chance sur cent de produire une telle différence entre les deux groupes. Un  $p$  supérieur à 0,05 doit faire rejeter le caractère significatif de la différence, mais ne permet pas non plus de conclure à l'absence de différence. On parle alors de *différence non significative*.

## Essais cliniques assistés par ordinateur

---

Des logiciels sont à disposition des promoteurs et des investigateurs pour la gestion et le suivi d'essais cliniques <sup>29,30,31</sup>.

## Types d'études et niveaux de preuve

---

La pertinence d'une étude clinique va, en croissant :

- présentation de cas : un cas isolé intéressant par sa rareté ou par une réaction particulière ;
- séries de cas : étude en général rétrospective, basée sur l'analyse de cas cliniques, sans comparaison avec des témoins ;
- étude cas-témoins : étude rétrospective entre deux groupes, l'un présentant une maladie (cas) et l'autre, indemne (témoins) ;
- étude de cohorte : comparaison entre un groupe de sujets non-malades, mais exposés à un risque et un groupe non-exposé ;
- essai contrôlé randomisé en double aveugle : comparaison prospective entre deux groupes répartis au hasard, l'un recevant le traitement à étudier, l'autre un placebo ou un traitement de référence ;
- méta-analyse : reprise d'un ensemble d'études comparables et analyse globale au moyen d'outils statistiques adaptés.

## Glossaire

---

- Centre investigateur : lieu de l'étude. Il peut s'agir d'un établissement hospitalier public ou privé, d'un cabinet médical, etc.
- Coordinateur : investigateur désigné par le promoteur qui coordonne la réalisation de l'essai lorsqu'il existe plusieurs centres investigateurs.
- Échantillon : nombre de participants à une étude.
- Essai non interventionnel : essai dans lequel un médicament est utilisé strictement dans le cadre pour lequel il possède une autorisation de mise sur le marché. Aucune procédure supplémentaire n'est appliquée.
- Expérimentateur ou investigateur : médecin surveillant la réalisation de l'étude.
- Participant : personne participant à l'essai, qu'il reçoive ou non un traitement.
- Promoteur : personne physique ou morale prenant l'initiative de la réalisation d'une étude.
- Protocole : document rédigé avant le début de l'essai comportant un exposé des objectifs, de la méthode, du plan d'expérience, du traitement statistique et des étapes de l'essai.

## Essais cliniques arrêtés pour bénéfice évident

---

- Une étude sur le bénéfice de la prise d'aspirine en prévention des accidents cardiaques a été arrêtée avant son terme, les résultats intermédiaires montrant une telle amélioration dans le groupe traité que la poursuite de l'étude aurait privé d'une chance sérieuse de survie les patients recevant le placebo <sup>32</sup>.

## Accidents lors d'essais cliniques

- En Inde, entre 2005 et 2012, 80 patients sont décédés et 500 autres ont souffert d'effets indésirables lors d'essais cliniques<sup>33</sup>.
- En Angleterre, en mars 2006, une étude clinique sur le TGN1412 (en) en phase I, censé guérir « la leucémie, la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques », a engendré un accident en provoquant un syndrome de défaillance multiviscérale chez six volontaires<sup>34</sup>. Le médicament avait été testé sans problème sur des macaques, mais le rapport d'enquête a établi que si des tests *in vitro* avaient été pratiqués auparavant, on aurait pu observer que l'humain ne réagit pas comme les singes<sup>35</sup>. La société TeGenero qui avait élaboré le médicament a déposé son bilan.
- En France, en janvier 2016, une étude clinique sur une molécule la BIA 10-2474<sup>36</sup>, agissant sur le système endocannabinoïde (contrairement à ce que certaines sources ont annoncé, ce produit ne contient pas de cannabis<sup>37</sup>, en revanche ces récepteurs cannabinoïdes miment les effets du cannabis<sup>38</sup>), est effectuée sur six personnes en phase I<sup>38</sup>. Les six testeurs ont dû être hospitalisés. Le premier patient arrivé aux urgences, est rapidement passé en état de mort cérébrale puis déclaré officiellement décédé quelques jours après<sup>39</sup>. Quatre pourraient conserver des atteintes neurologiques graves<sup>40,41</sup> et restent sous surveillance médicale allégée<sup>42</sup>. C'est le premier accident grave depuis celui de 2006 ci-dessus. Il n'y a jamais eu d'accident aussi grave en France<sup>43</sup>. Antérieurement à cet essai, des essais ont été menés sur 90 testeurs avec des dosages inférieurs sans que les testeurs n'aient des effets secondaires.

## Enregistrement et diffusion

La science médicale évolue grâce aux essais cliniques de médicaments, aux tests d'appareils nouveaux et aux études sur les interventions novatrices. Mais on ne connaît pas tous les résultats, car un tiers des essais ne sont jamais rapportés dans un article scientifique, et ceux qui le sont ne sont pas toujours de manière complète<sup>22</sup>. Cela constitue typiquement un biais.

C'est pourquoi, depuis quelques années, l'enregistrement des essais dès l'établissement de leur protocole tend à devenir obligatoire pour certaines études de grande envergure.

L'*International Committee of Medical Journal Editors*<sup>44</sup>, où siègent les revues médicales majeures, accepte de publier les résultats d'une étude seulement si elle a été enregistrée au départ. Cette politique a été mise à jour, en particulier pour préciser que rendre public un résumé de moins de 500 mots ou un tableau de résultats ne contrevient pas à la règle de non-publication antérieure.

Le gouvernement des États-Unis exige que soient diffusés tous les essais sur des médicaments, des produits biologiques et des appareils qui auront besoin d'être approuvés par la *Food and Drug Administration*. Cela doit se faire dans une base de données accessible sur internet<sup>45</sup>. À partir de septembre 2008, le dossier des études devra être enrichi des résultats obtenus, dans un délai d'un an après l'intervention auprès du dernier « sujet ». Cette base contient plus de 52 000 études faites dans plus de 150 pays (30 % proviennent d'en dehors des États-Unis).

En parallèle, l'industrie pharmaceutique américaine alimente une autre base de données, également accessible par internet<sup>46</sup>, contenant le résultat des études cliniques réalisées pour les médicaments sur le marché.

Les Instituts de recherche en santé du Canada<sup>47</sup> demandent pour leur part l'enregistrement auprès de « *Current Controlled Trials* »<sup>48</sup>, qui attribue un *International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)*.

Comme les registres se multiplient, l'Organisation mondiale de la santé les a regroupés dans son système d'enregistrement international des essais cliniques<sup>49</sup>, qui se veut la porte d'entrée pour tous les essais en cours dans le monde entier. Il donne accès à une demi-douzaine de registres primaires (les plus rigoureux) et à plusieurs autres dits associés<sup>50</sup>.

La multiplicité de ces bases rend peu aisé l'accès aux informations par un non-professionnel. Sans que ce soit évident, la recherche peut se faire avec des descripteurs MeSH<sup>51</sup>, qui seront automatiquement éclatés (*exploded*). Les questions retrouvent aussi des synonymes, ce qui est intéressant quand les molécules expérimentées n'ont pas encore de nom officiel. La démarche peut se faire en sens inverse : remonter d'une référence du *Medline* vers le protocole de recherche original.

Depuis septembre 2009, l'ANSM (anciennement l'AFSSAPS) met en ligne le « Répertoire public des essais cliniques des médicaments » sur son site internet<sup>52</sup>. Cela correspond à un résumé succinct de l'étude, transmis par le promoteur, pour tous les essais cliniques conduits en France et dont la demande initiale a été faite après le 22 mai 2009.

## Notes et références

1. Simone Bateman, « Les Essais cliniques : pourquoi sont-ils aujourd'hui critiqués », *Pour la Science*, juillet 2009.
2. [PDF] Comité international des rédacteurs de revue médicales ([http://www.drcc.ap-hop-paris.fr/publications/def\\_registre.pdf](http://www.drcc.ap-hop-paris.fr/publications/def_registre.pdf))
3. (en) Curtis L. Meinert et Susan Tonascia, *Clinical trials : design, conduct, and analysis*, New York, Oxford University Press, USA, 1986, 469 p. (ISBN 978-0-19-503568-1, LCCN 85011530 (<https://lccn.loc.gov/85011530>), lire en ligne (<http://books.google.com/books?id=i1oAxuE29MUC&pg=PA3>)), p. 3
4. (ar) *Intégralité du Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb كتب القانون في الطب en fac-similé* (<http://www.al-eman.com/islamlib/viewchp.asp?BID=227&CID=1>)
5. (en) Toby E. Huff (2003), *The Rise of Early Modern Science: Islam, China, and the West*, p. 218. Cambridge University Press, (ISBN 0-521-52994-8).
6. (en) David W. Tschanz, « The Arab Roots of European Medicine », *Saudi Aramco World*, vol. 48, n° 3, mai/juin 1997, p. 20–31
7. (en) D. Craig Brater et Walter J. Daly (2000), « Clinical pharmacology in the Middle Ages: Principles that presage the 21st century », *Clin. Pharmacol. Ther.* **67** (5), p. 447-450 [448].
8. (en) Michael F. O'Rourke, « Frederick Akbar Mahomed », *Hypertension*, American Heart Association, vol. 19, 1992, p. 212–217 [213]
9. (en) Michael F. O'Rourke, « Frederick Akbar Mahomed », *Hypertension*, American Heart Association, vol. 19, 1992, p. 212–217 [212]
10. (en) « James Lind: A Treatise of the Scurvy (1754) » ([http://www.bruzelius.info/Nautica/Medicine/Lind\(1753\).html](http://www.bruzelius.info/Nautica/Medicine/Lind(1753).html)), 2001 (consulté le 9 septembre 2007)
11. Simon Singh et Edzard Ernst « La naissance de la médecine scientifique (1) » (<http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1651>), SPS n° 295, avril 2011, consulté le 18 février 2013
12. Bothwell LE, Podolsky SH, *The emergence of the randomized, controlled trial* (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1604635>), *N Engl J Med* 2016; 375:501-504
13. Olivier Lyon-Caen, « Les essais thérapeutiques dans les maladies malignes », émission *Avec ou sans rendez-vous* France Culture, 8 mai 2012
14. (de) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, « Deutschland liegt bei klinischen Studien forschender Pharma-Unternehmen weltweit auf Rang zwei | chemanager-online.com - Chemie und Life Science » (<http://www.chemanager-online.com/news-opinions/nachrichten/deutschland-liegt-bei-klinischen-studien-forschender-pharma-unternehmen-we>), sur [www.chemanager-online.com](http://www.chemanager-online.com) (consulté le 25 juillet 2017)

15. (en) « Home - ClinicalTrials.gov » (<https://www.clinicaltrials.gov>), sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (consulté le 25 juillet 2017)
16. Les comités d'éthique médicales Rôle et fonction, Serge Schreiber, CHU Tivoli, et André Herchuelz, Erasme Bruxelles (<http://www.ulb.ac.be/erasme/fr/visiteguide/organisation/organigramme/conseilscomites/ethique/pdf/roleCE.pdf>)
17. Parlement européen, *Directive 2001/20/EC*
18. (en-us) Alex Keown, « Good Pharma Scorecard Continues to Boost Clinical Trial Transparency, Analyst Report Shows » (<https://www.biospace.com/article/pharma-scorecard-improves-clinical-trial-transparency-analyst-report-shows/>), sur *BioSpace*, 23 octobre 2019 (consulté le 13 février 2021)
19. Article de l'Express du 13 septembre 2001 (<http://www.lexpress.fr/info/sciences/dossier/medicament/dossier.asp?id=420689>)
20. Première étude en 1948 : l'épidémiologiste Austin Bradford Hill (en) montre la plus grande efficacité de la streptomycine sur la collapsothérapie dans le traitement de la tuberculose. Source : (en) R. Doll, « Controlled Trials: The 1948 Watershed », *British Medical Journal*, n° 317, 1998, p. 1217-1223
21. (en) Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM, « Trial Publication after Registration in ClinicalTrials.gov: A Cross-Sectional Analysis » (<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000144>) *PLoS Med* 2009;6(9):e1000144. DOI:10.1371/journal.pmed.1000144 (<https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pmed.1000144>)
22. (en) Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R, « Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy » (<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/358/3/252>) *N Eng J Med* 2008;358:252-260
23. *Économies et sociétés*, Institut de sciences mathématiques et économiques appliquées, 2007, p. 290
24. Gilles Bouvenot et Muriel Vray, *Essais cliniques : théorie, pratique et critique*, Lavoisier, 2006, p. 2-3
25. Cette indemnisation ne peut excéder en France 4 500 € par an pour chaque testeur afin d'éviter tout abus. Source : Tony Fonteneau, « Recherche cobayes pour tester nouveaux médicaments » ([http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/cherche-cobayes-pour-tester-nouveaux-medicaments\\_888136.html](http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/cherche-cobayes-pour-tester-nouveaux-medicaments_888136.html)), sur *lexpress.fr*, 28 avril 2010.
26. St-Onge J.-C. *De certaines pratiques commerciales éthiquement discutables concernant le médicament*, 1<sup>er</sup> congrès international interdisciplinaire sur la Chaîne du Médicament, Montréal, 2005.
27. Kerschbaumer A, Smolen JS, Herkner H, Stefanova T, Chwala E, Aletaha D, « Efficacy outcomes in phase 2 and phase 3 randomized controlled trials in rheumatology » (<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0833-4>), *Nature Medicine*, 2020
28. (en) Suvama Viraj, « Phase IV of Drug Development », *Perspectives in Clinical Research*, vol. 1, n° 2, 4 janvier 2010, p. 57 (PMID 21829783 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829783>), lire en ligne (<http://www.picronline.org/article.asp?issn=2229-3485;year=2010;volume=1;issue=2;spage=57;epage=60;aulast=Suvama;atype=0>), consulté le 30 juin 2012)
29. « Logiciel d'Essais cliniques et Data Management » (<http://www.ennov.com/fr/accueil/essais-cliniques.html>), sur [www.ennov.com/fr](http://www.ennov.com/fr)
30. « Logiciel SIGREC | CeNGEPS » (<http://www.cengeps.fr/fr/sigrec>), sur [www.cengeps.fr](http://www.cengeps.fr)
31. (en) « MACRO EDC | electronic data capture | hosted and local installations » (<http://www.infermed.com/en/EDC-in-Clinical-Research/MACRO-Solutions.aspx>), sur [www.infermed.com](http://www.infermed.com)
32. (en) Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk, *Lancet*, 2001 ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11197445&dopt=Abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11197445&dopt=Abstract))
33. [1] (<http://www.leparisien.fr/laparisienne/sante/essais-therapeutiques-des-protocoles-assez-encadres-16-01-2016-5456745.php#xtref=htps%3A%2F%2Fnews.google.fr%2F>)
34. « Article de Sciences et Avenir » ([http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles\\_sea?ad=sci\\_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/](http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles_sea?ad=sci_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/)) (Archive.org ([https://web.archive.org/web/\\*/http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles\\_sea?ad=sci\\_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/](https://web.archive.org/web/*/http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles_sea?ad=sci_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/)) • Wikiwix ([https://archive.wikiwix.com/cache?url=http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles\\_sea?ad=sci\\_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/](https://archive.wikiwix.com/cache?url=http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles_sea?ad=sci_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/)) • Archive.is ([https://archive.is/http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles\\_sea?ad=sci\\_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/](https://archive.is/http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles_sea?ad=sci_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/)) • Google ([https://webcache.googleusercontent.com/search?hl=fr&q=cache:http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles\\_sea?ad=sci\\_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/](https://webcache.googleusercontent.com/search?hl=fr&q=cache:http://archquo.nouvelobs.com/cgi/articles_sea?ad=sci_20060316.OBS0749.html&host=http://permanent.sciencesetavenir.com/)) • Que faire ?) (consulté le 30 mars 2013)
35. Un test pour sécuriser les essais cliniques, MEDICAMENT ([http://tampsreel.nouvelobs.com/actualites/sciences/sante/20061208.OBS2071/un\\_test\\_pour\\_sécuriser\\_les\\_essais\\_cliniques.html](http://tampsreel.nouvelobs.com/actualites/sciences/sante/20061208.OBS2071/un_test_pour_sécuriser_les_essais_cliniques.html))
36. « Accident d'essai clinique à Rennes : le mystère du BIA 10-2474 » (<http://www.lejdd.fr/Societe/Sante/Accident-d-essai-clinique-a-Rennes-le-mystere-du-BIA-10-2474-768745>), sur *Le Journal du dimanche* (consulté le 17 août 2020).
37. Hugo Jalinière, « Accident thérapeutique de Rennes : pas de cannabis impliqué » ([https://www.sciencesetavenir.fr/sante/20160115.OBS2870/ce-quo-il-faut-savoir-du-grave-accident-therapeutique-sur-venu-a-rennes.html?google\\_editors\\_picks=true](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/20160115.OBS2870/ce-quo-il-faut-savoir-du-grave-accident-therapeutique-sur-venu-a-rennes.html?google_editors_picks=true)), sur *sciencesetavenir.fr*, 15 janvier 2016 (consulté le 17 août 2020).
38. l'étude était en fait effectuée sur Huit personnes, les deux autres prenaient un placebo
39. Le Point.fr, « Essai thérapeutique : le patient en état de mort cérébrale est décédé » (<http://www.lepoint.fr/sante/essai-clinique-le-patient-en-etat-de-mort-cerebrale-est-decede-17-01-2016-201072740.php>), sur *lepoint.fr*, 17 janvier 2016 (consulté le 17 août 2020).
40. « Essai thérapeutique à Rennes: l'antidote "n'est aujourd'hui pas connu" », *L'Express*, 15 janvier 2016 (lire en ligne ([http://www.lexpress.fr/actualite/societe/fait-divers/cinq-patients-seraient-dans-un-etat-grave-apres-un-essai-therapeutique-a-rennes\\_1753875.html](http://www.lexpress.fr/actualite/societe/fait-divers/cinq-patients-seraient-dans-un-etat-grave-apres-un-essai-therapeutique-a-rennes_1753875.html)), consulté le 17 août 2020).
41. [2] (<http://www.leparisien.fr/laparisienne/sante/en-direct-essai-therapeutique-a-rennes-un-patient-en-etat-de-mort-cerebrale-15-01-2016-5453671.php>)
42. « Essai clinique à Rennes: les cinq patients hospitalisés vont mieux », *L'Express*, 18 janvier 2016 (lire en ligne ([http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/essai-clinique-a-rennes-les-cinq-patients-hospitalises-vont-mieux\\_1754721.html](http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/essai-clinique-a-rennes-les-cinq-patients-hospitalises-vont-mieux_1754721.html)), consulté le 17 août 2020).
43. Violaine Jausset, Christophe Rauzy et Clément Parrot, « Accident thérapeutique à Rennes : six personnes sont hospitalisées, dont une en état de mort cérébrale » ([https://www.francetvinfo.fr/sante/accident-therapeutique-a-rennes-six-personnes-hospitalisees-dont-une-en-etat-de-mort-cerebrale-suivez-notre-direct\\_1270313.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/accident-therapeutique-a-rennes-six-personnes-hospitalisees-dont-une-en-etat-de-mort-cerebrale-suivez-notre-direct_1270313.html)), sur *francetvinfo.fr*, *Franceinfo*, 15 janvier 2016 (consulté le 17 août 2020).
44. (en) Site de l'International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), voir en particulier « Obligation to Register Clinical Trials » en fin de page
45. (en) ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), base de données des essais cliniques
46. (en) base de données clinicalstudyresults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org/>)
47. Instituts de recherche en santé du Canada (<http://www.cihr-irsc.gc.ca/fi/24107.html>)
48. (en) Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>)
49. Système d'enregistrement international des essais cliniques de l'OMS (<http://www.who.int/ictpp/fr/>)
50. (en) registre international des essais cliniques de l'OMS (<http://www.who.int/trialsearch/>)
51. (en) Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA, *Issues in the registration of clinical trials* (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/297/19/2112>), *JAMA*, 2007 ;297:2112-20
52. [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/%28offset%29/1#paragraph\\_19954](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/%28offset%29/1#paragraph_19954) Répertoire public des essais cliniques de médicaments conduits en France

## Voir aussi

## Bibliographie

- ANAES, *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*, janvier 2000
- D. Schwartz, Ph. Lazar et L. Papoz, *Statistique médicale et biologique*, Flammarion (ISBN 2257104463)

- Grégoire Chamayou, *Les corps vils : expérimenter sur les êtres humains aux xviii<sup>e</sup> – xix<sup>e</sup> siècle*, éditions La découverte, 2008 (ISBN 978-2-7071-5646-4).

## Articles connexes

---

- Comité de protection des personnes ou CPP (anciennement CCPPRB)
- Industrie pharmaceutique
- Médecine factuelle
- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique
- Recherche médicale
- Statistique
- Méta-analyse
- Essai clinique indépendant
- Étude randomisée en double aveugle
- Centre national de gestion des essais de produits de santé
- Essai clinique pragmatique

## Liens externes

---

- Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_434715/guide-danalyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations?xtmc=analyse%20recommandations&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/guide-danalyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations?xtmc=analyse%20recommandations&xtcr=1)). Site de la Haute Autorité de santé, ex-ANAES
- (en) Base de données d'essais cliniques (<https://clinicaltrials.gov>)
- (en) Registre européen (UE) des essais cliniques (<http://www.clinicaltrialsregister.eu>)