



# L'ESSAI THERAPEUTIQUE

- POURQUOI ?
- AVEC QUI ?
- COMMENT

# Avant-propos

Cette brochure est destinée à tous ceux qui auront un jour à s'interroger sur leur participation éventuelle à un essai thérapeutique. Elle a comme objectif premier de donner à chacun les informations utiles pour éclairer son choix. Celui-ci n'est pas facile, a fortiori lorsqu'il intervient dans le cours du traitement d'une maladie grave. La qualité de la relation avec le médecin et sa disponibilité pour apporter toutes les informations nécessaires sont plus que jamais essentielles. Mais consentir à participer à un essai relève avant tout d'une décision personnelle. Aujourd'hui, de très nombreuses personnes atteintes d'infection par le VIH sont prises en charge dans le cadre d'essais thérapeutiques. Ils sont indispensables pour la découverte de nouveaux traitements plus efficaces, et la superposition qu'ils induisent, entre soins et recherche, ne concerne pas seulement cette infection : la participation à un essai thérapeutique n'est désormais plus un fait d'exception. Les conditions dans lesquelles une recherche biomédicale sur l'être humain peut être mise en œuvre sont clairement définies depuis quelques années en France par la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Comme son intitulé l'indique, cette loi offre des garanties aux personnes susceptibles de participer à un essai en exigeant notamment leur consentement préalable. Elle constitue l'aboutissement dans le droit français de travaux menés dès la fin du xix<sup>e</sup> siècle, lorsque les bases de la médecine expérimentale furent définies par Claude Bernard. Mais ce n'est qu'à la suite du procès de Nuremberg, en 1946, que la communauté scientifique internationale précisa le cadre éthique, et par là scientifique, de la mise en œuvre des essais thérapeutiques chez l'homme. La loi française donne aujourd'hui aux personnes qui participent à un essai thérapeutique le statut de partenaires de la recherche.

## Sommaire

Avant-propos

### La recherche médicale

La recherche médicale, qu'est-ce que c'est ?

Comment une molécule devient médicament ?

L'expérimentation chez l'homme

Comment prouver l'efficacité d'un nouveau médicament ?

La technique des essais comparatifs

Vous êtes protégé par la loi  
Le protocole

## Avant l'essai thérapeutique

Pourquoi vous ?  
Qui vous propose de participer à un essai thérapeutique ?  
Le pour et le contre  
L'hypothèse de départ  
Les bénéfices et les risques  
Quelles sont les contraintes ?  
Quels sont les critères de participation à un essai ?  
Les changements dans la vie quotidienne et dans le travail  
Être partenaire

## Pendant l'essai thérapeutique

La signature du consentement éclairé  
Les essais thérapeutiques et la confidentialité  
Les essais thérapeutiques et l'argent  
La surveillance tout au long de l'essai

## Après l'essai thérapeutique

L'interruption de l'essai  
La fin et la sortie de l'essai  
Après l'essai thérapeutique

## Annexes

Lexique  
Textes de référence  
Adresses utiles

# La recherche médicale

## La recherche médicale, qu'est-ce que c'est ?

La science expérimentale moderne a débuté avec les travaux de Claude Bernard\*, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle ; depuis, les études menées dans le cadre de la recherche ont beaucoup évolué.

A partir du procès de Nuremberg\*, à la fin de la Seconde Guerre mondiale, des textes de loi ont été adoptés pour que l'être humain ne soit plus utilisé comme cobaye. Aujourd'hui, en France, tout participant à un essai est protégé, par la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi Huriet-Sérusclat\*, contre les éventuelles dérives de la science et contre lui-même (cette loi interdisant le commerce du corps humain).

### A quoi servent les essais thérapeutiques ?

Avant de pouvoir être prescrit par un médecin, un médicament fait l'objet de recherches et de vérifications : il doit effectuer tout un parcours dont l'objectif est de protéger le patient et de lui garantir un résultat satisfaisant lorsque ce produit, devenu médicament, lui sera prescrit. Mais que se passe-t-il exactement entre le moment de la découverte d'une nouvelle molécule dans un laboratoire et son éventuelle commercialisation ?

Le signe \* renvoie au lexique

## Comment une molécule devient médicament ?

Chaque molécule subit une série d'expérimentations, qui commencent en laboratoire.

Il ne suffit pas de découvrir une nouvelle molécule dans un laboratoire ni même de découvrir son efficacité dans une éprouvette (in vitro\*) pour fabriquer un nouveau médicament : avant d'être autorisée à la vente (AMM\*), chacune de ces molécules doit subir une série d'expérimentations qui se déroule sur plusieurs années. Il lui faut en effet faire la démonstration de sa sécurité et de son action, et rares sont les produits qui franchissent toutes les étapes.

### Avant d'en arriver à l'homme (l'étape préclinique)

On étudie d'abord la nouvelle molécule en laboratoire pour déterminer son action, ses effets et sa toxicité. Ces études se découpent au moins en trois temps.

Les premières expériences sont menées in vitro sur des cultures de cellules pour vérifier que la molécule est active et de quelle manière.

Puis des expériences sont réalisées sur des animaux pour tester alors la toxicité de la molécule sur les rongeurs et observer ensuite ses effets secondaires sur des espèces plus proches de l'homme par certains aspects (le chien ou le singe).

Si la molécule risque de s'accumuler dans l'organisme, des tests de carcinogénèse sont alors effectués pour vérifier qu'elle n'est pas susceptible de provoquer des cancers. Cette première série d'études a toujours lieu avant l'expérimentation humaine. Ses résultats en constituent le prérequis\*. L'étude de la toxicité à long terme dure plusieurs années. De ce fait, l'étude chez l'animal peut se poursuivre tandis que les premiers essais chez l'homme débutent.

### L'expérimentation chez l'homme (étape clinique)

Tous les nouveaux traitements doivent faire l'objet d'études cliniques chez les êtres humains en suivant quatre phases.

Après avoir été étudiée en laboratoire pour évaluer ses effets et ses risques, et si le dossier préclinique présente de sérieuses garanties, la nouvelle molécule sera testée chez les êtres humains pour vérifier et préciser son action. Cette nouvelle série de tests dure plusieurs années et se déroule suivant un ordre chronologique : phases I-II-III-IV. Chacune de ces étapes correspond à une phase de l'étude du produit et a pour objectif de répondre à une question bien précise. A l'issue ou au cours de chaque phase, l'étude du produit peut être abandonnée si les résultats obtenus ne permettent plus d'envisager qu'il devienne un médicament.

#### Article 19

“ Le protocole de toute expérience projetée sur l'homme doit être soumis au préalable à une commission d'éthique indépendante de l'expérimentateur pour avis et conseil ”  
extrait de “ Principes d'éthique médicale européenne ” 1987.

### **Phase I : cette molécule est-elle bien supportée par les hommes ?**

On réunit d'abord de petits groupes de volontaires, qui ne sont la plupart du temps pas malades, pour tester la molécule sur une courte période.

Il s'agit de vérifier que les tests effectués chez les animaux donnent les mêmes résultats chez l'homme. Au cours de cette phase sont établis le seuil de tolérance\* de cette molécule chez l'être humain (c'est-à-dire la dose maximale qu'un homme puisse tolérer), sa pharmacocinétique\* et sa biodisponibilité\*.

### **Phase II : quels sont les bons et les mauvais effets de cette molécule ?**

Une fois cette limite connue, une nouvelle phase d'expériences commence, qui dure le plus souvent un ou deux ans. On réunit un petit nombre de volontaires, le plus souvent malades, pour recueillir des arguments préliminaires d'efficacité de la molécule, analyser ses effets secondaires et améliorer son dosage.

### **Phase III : ce médicament est-il vraiment efficace ?**

A ce stade, l'action, le seuil de tolérance et les principaux effets secondaires du produit sont bien connus. Une fois la dose juste déterminée, des comparaisons sont nécessaires pour mesurer avec précision son efficacité.

Cette phase dure le plus souvent plusieurs années. On réunit un nombre plus important de malades, divisés en groupes, pour mener des études comparatives : il s'agit de comparer le nouveau médicament à un médicament de référence (déjà en vente) ou à une absence de traitement\*.

La comparaison peut aussi porter sur plusieurs doses, plusieurs molécules ou plusieurs associations de médicaments.

**L'essai thérapeutique** chez l'homme n'est entrepris que si l'ensemble des résultats de la phase préclinique peut laisser supposer que le produit devienne un jour médicament. Il faut que ce candidat médicament permette d'espérer une réelle amélioration du traitement de la maladie concernée (bénéfice thérapeutique) par rapport aux autres médicaments déjà commercialisés, et aussi que le risque de toxicité qu'il présente soit acceptable. Il s'agit de la première évaluation du rapport entre les risques et les bénéfices, appréciation qui interviendra par la suite tout au long de l'étude du produit et fondera son éventuelle autorisation de mise sur le marché en tant que médicament.

A l'issue de la phase III, lorsque l'on connaît la posologie\*, les principaux effets et l'efficacité précise de la molécule testée, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est déposé auprès de l'Agence du médicament.

Un comité scientifique vérifie alors que le candidat médicament répond à l'ensemble des obligations scientifiques et réglementaires en vigueur, et lui délivre si c'est le cas une autorisation de mise sur le marché : l'AMM.

#### **Phase IV : existe-t-il des effets rares à plus long terme ?**

Après sa commercialisation, le médicament reste sous surveillance, ce qui permet de déceler des effets indésirables peu fréquents ou de dépister des conséquences tardives de son administration. Quand vous prenez un médicament, en cas de survenue d'effets secondaires graves ou rares, votre médecin doit les signaler à un centre de pharmacovigilance\* .

## **Comment prouver l'efficacité d'un nouveau médicament ?**

**Des comparaisons sont nécessaires pour évaluer les résultats et démontrer qu'ils ne sont pas dus au hasard.**

Une fois la dose juste et les effets du médicament connus (phase I, II) la question se pose de sa réelle efficacité.

Ce médicament est-il meilleur qu'un autre ?

Meilleur que rien ?

Le résultat observé est-il bien dû au médicament ? N'est-il pas le fait du hasard ?

Pour répondre à ces questions, des comparaisons sont nécessaires. Pour qu'elles soient satisfaisantes, on utilise le système du tirage au sort ou randomisation\*. Les participants à l'essai sont donc divisés par tirage au sort en au moins deux groupes.

Les malades répartis entre ces deux groupes ont donc en commun une même pathologie (voir les critères selon lesquels on peut ou non participer à un essai). Lorsqu'on procède par tirage au sort, les autres caractéristiques propres à chacun (âge, sexe, etc.) se trouvent indifféremment représentées dans chaque groupe.

#### **Pourquoi le tirage au sort ?**

Pour savoir si le médicament est meilleur qu'un autre, il faut qu'un des groupes soit traité avec cette nouvelle molécule tandis que l'autre groupe utilise un médicament de référence déjà sur le marché ou prend un placebo\*.

Cette comparaison porte sur les effets thérapeutiques autant que toxiques du médicament, certains effets toxiques étant encore imprévisibles à ce stade de développement.

Seul le tirage au sort permet de créer des groupes semblables, y compris pour des caractères individuels que l'on ne connaît pas. Ainsi, seul le traitement pourra expliquer une éventuelle différence entre ces groupes.

- **Exemple de comparaison entre une nouvelle molécule et un médicament déjà en vente sur le marché :**

Pour comparer l'effet d'un nouvel antihypertenseur aux médicaments déjà existants, on réunira un certain nombre de personnes souffrant d'hypertension. On constituera par tirage au sort deux groupes comparables réunissant un nombre égal de malades. L'hypertension étant une affection grave pour laquelle il existe déjà des traitements actifs, on n'effectue pas la comparaison avec un placebo mais avec un autre médicament antihypertenseur existant.

L'un des deux groupes recevra donc un antihypertenseur déjà en vente sur le marché, tandis que l'autre sera traité avec la nouvelle molécule.

**L'intérêt d'un nouveau médicament ne peut-être apprécié dans l'absolu. Pour l'évaluer il faut le comparer à une situation sans traitement ou à un autre traitement. Pour que la comparaison ait une valeur générale, les personnes qui se prêtent à l'essai doivent être réparties en deux groupes : un groupe traité et un groupe témoin. Pour cela, on a recours à la randomisation : le hasard détermine l'attribution du traitement pour chaque groupe de patients.**

- **Exemple de comparaison entre une molécule à l'essai et un placebo :**

L'étude du su-vi-max porte sur 15 000 volontaires et dure huit ans : cette étude est réalisée dans le domaine de la prévention nutritionnelle des grandes maladies. Il s'agit d'évaluer le rôle de certains apports en vitamines, minéraux et antioxydants (SUplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants) dans la prévention de cancers, d'infections et de maladies cardio-vasculaires. Les volontaires ont été divisés en deux groupes : l'un reçoit le SU-VI-MAX, l'autre un placebo, les capsules étant identiques. Pour garantir l'objectivité de l'étude et maintenir la possibilité de comparer les deux groupes jusqu'à la fin de l'essai, on ne saura qu'à ce moment-là quel produit a été reçu par chaque participant.

**Un placebo ne peut être utilisé que si aucun traitement n'est reconnu efficace sur la maladie dont souffrent les patients qui se prêtent à l'étude ou s'il s'agit d'une maladie bénigne.**



## La technique des essais comparatifs

Ces essais sont le plus souvent conduits selon la méthode dite “en aveugle” mais ils peuvent aussi être ouverts.

Pour que la subjectivité du patient ou du médecin n’influence pas la conduite de l’essai thérapeutique ou l’interprétation des résultats, on a recours à une méthode appelée “en aveugle”.

L’aveugle a pour objectif de maintenir la comparabilité des groupes tout au long de l’essai. Il est souhaitable mais pas toujours nécessaire et pas toujours possible.

### Le “ simple aveugle ”

Lors d’un essai en simple aveugle, le patient ignore s’il prend la molécule à l’essai, le médicament de référence ou un placebo, alors que le médecin le sait. Cela permet d’éviter que les convictions personnelles des patients ne brouillent le jugement sur l’efficacité de tel ou tel traitement, et aussi de prendre en compte les anomalies qui ne sont pas dues au traitement mais au fait de participer à un essai.

### Le “ double aveugle ”

Lors d’un essai en double aveugle, ni le patient ni le médecin ne connaissent la nature du traitement.

Cela permet d’éviter que les convictions du médecin n’influencent son observation sur les effets du traitement.

### L’essai ouvert

Un essai est dit ouvert lorsque le patient et le médecin prescripteur connaissent la nature et la dose du médicament prescrit.

Un essai ouvert peut avoir un objectif humanitaire, lorsqu’il existe une présomption d’efficacité pour un, produit donné et que des patients qui pourraient en bénéficier se trouvent à un stade évolué de leur maladie. Dans ce cas, on parle aussi d’essai compassionnel. Dans le cadre de tels essais, les informations recueillies permettent d’améliorer les connaissances sur la tolérance du produit.

Le protocole de mise à disposition correspond à une mesure juridique précisément définie par l’article R. 5126 du décret sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Cet article stipule que, en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Cette autorisation ne peut être accordée qu'après un avis de la commission mentionnée à l'article R. 5140 (commission d'AMM) et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave ;
- il ne peut être remplacé par un autre traitement ;
- il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la Santé ;
- une demande d'autorisation de mise sur le marché français a été déposée ou une lettre d'engagement de dépôt d'une telle demande a été adressée au ministre chargé de la Santé ;
- le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'AMM.

L'article L. 601-2 du code de la santé publique permet également la mise à disposition, en dehors du cadre des essais thérapeutiques, de médicaments partiellement innovants pour ces patients. Elle se fait le plus souvent dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation).

## **Vous êtes protégé par la loi**

La législation, qui date de 1988, garantit les intérêts des personnes se prêtant à un essai thérapeutique.

Jusqu'à l'adoption de la loi Huriet-Sérusclat, il n'existait pas dans le droit français de dispositions définissant le cadre de réalisation des essais thérapeutiques. Les textes de conventions internationales (Helsinki, OMS, etc.) représentaient alors des repères pour la protection des personnes qui y participaient.

### **Quel est le rôle de la loi ?**

La loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi Huriet-Sérusclat, a été adoptée le 20 décembre 1988. Elle garantit la protection des personnes qui se prêtent à des essais thérapeutiques. Cette loi fait partie du code de la santé publique : elle est valable pour tous.

**Cette loi vous protège** : elle interdit de subir des expériences contre sa volonté ou à son insu en exigeant un “consentement éclairé”. Il ne s’agit ni d’un contrat, ni d’une décharge que vous signez au médecin : c’est un accord écrit qui ne vous destitue d’aucun de vos droits, mais qui vous protège en garantissant que vous avez bien reçu et compris toutes les informations liées à cet essai.

- La loi définit les conditions dans lesquelles une recherche biomédicale peut être réalisée sur l’être humain. Elle précise les obligations des responsables d’une recherche clinique :
  - avant d’être proposé à des volontaires, chaque protocole doit être soumis à l’avis d’un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)\* ;
  - lorsqu’on vous propose de participer à un essai, l’intérêt, les risques, les garanties que présente cet essai ont été attentivement étudiés par ce comité avant qu’il ne donne son avis.
- La loi exige de recueillir par écrit le consentement éclairé (voir p. 25) de chaque personne participant à l’essai. Il s’agit d’un accord que vous donnez par écrit. Il signifie que :
  - vous avez bien reçu toutes les informations et les explications relatives à cet essai sous forme orale et écrite ;
  - vous vous engagez à respecter les conditions de cet essai ;
  - vous êtes en droit de vous retirer de cette étude à tout moment, sans fournir d’explication, en prévenant votre médecin ou le centre hospitalier avec lequel vous avez commencé cet essai.

Voici quelques extraits des textes de loi. Les références complètes des textes législatifs figurent à la fin de ce livret.

- Art L. 209-3

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la surveillance d’un médecin justifiant d’une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l’essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

- Art L. 209-9

Préalablement à la réalisation d’une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli une fois que l’investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l’objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d’arrêt de la recherche avant son terme ;
- l’avis du comité mentionné à l’article L. 209-12 ;

– le cas échéant, son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 209-17.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans que sa responsabilité soit engagée.

**L'apparition du VIH comme urgence médicale et comme urgence de santé publique a bousculé le lent processus de participation aux essais thérapeutiques.** Devant la gravité de cette épidémie et grâce à la mobilisation de nombreuses associations de malades, de médecins, de chercheurs et d'institutions, les conditions de participation aux essais tendent à se modifier : les patients sont désormais en situation de partenariat, seule garantie d'une recherche de qualité. Cela concerne également l'ensemble des personnes atteintes de maladies pour lesquelles on ne dispose pas encore de traitement très efficace. Elles peuvent, elles aussi, être amenées à participer à un essai thérapeutique. Dans tous les cas, les essais doivent se dérouler dans les mêmes conditions éthiques et juridiques et avec les mêmes garanties scientifiques.

## Le protocole

**Le responsable scientifique de la recherche doit rédiger un document écrit : le protocole.**

Le protocole doit expliquer très précisément les buts de la recherche, la méthode qui sera utilisée et toutes les étapes du déroulement de l'essai. Il doit donner les critères d'inclusion et d'exclusion de cet essai, dire comment les effets seront surveillés, le type d'examen prévus, et comment les résultats seront analysés. Il doit aussi préciser la liste des partenaires de l'essai ainsi que celle des lieux où il sera conduit. Le protocole est un document auquel on ne peut apporter aucune modification pendant l'essai. Si des changements s'imposent, il est obligatoire de déposer un nouveau dossier qui sera étudié par le CCPPRB.

Les essais sont aujourd'hui très souvent mis en œuvre à l'initiative d'une industrie pharmaceutique, d'une institution de recherche, voire d'une société savante.

**L'évaluation d'un nouveau traitement est une obligation éthique : une autorisation de mise sur le marché n'est délivrée que si le produit a été rigoureusement évalué.**

# Avant l'essai thérapeutique

## Pourquoi vous ?

Votre situation personnelle est déterminante.

L'essai auquel on vous propose de participer dépend strictement de votre situation personnelle :

- Êtes-vous en bonne santé ?
- Souffrez-vous d'une maladie qu'on ne parvient pas encore à guérir – comme le sida ?
- ou d'une maladie pour laquelle on dispose de traitements stabilisateurs – comme le diabète ?
- ou encore êtes-vous susceptible de subir les effets d'une affection à long terme – comme ceux des maladies cardio-vasculaires ?

Suivant que votre état de santé s'inscrit dans l'une ou l'autre de ces configurations, l'essai qui vous est proposé fait partie d'un projet plus large.

Cela peut être :

- un essai mené sur des personnes qui ne sont pas malades afin de tester les effets d'une nouvelle molécule ;
- un essai proposé à des personnes souffrant d'une maladie pour laquelle on ne dispose d'aucun traitement, pour rechercher un médicament capable d'améliorer leur situation ;
- un essai proposé à des personnes malades de manière à tester un traitement dont on attend de meilleurs résultats par rapport à ceux déjà existants.

**Les sujets humains** ne devront être utilisés dans la recherche médicale que si l'on a obtenu leur "consentement libre et éclairé" après les avoir informés de manière adéquate "des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels" de l'expérience. Ils sont libres de s'abstenir ou de revenir à tout moment sur leur décision.

Déclaration d'Helsinki. Assemblée médicale mondiale, 1975, art. I, 9.

# Qui vous propose de participer à un essai thérapeutique ?

Seul un médecin peut vous proposer d'entrer dans un essai.

- Si vous ne souffrez d'aucune maladie, vous pouvez être sollicité pour participer à un essai le plus souvent de phase I, c'est-à-dire à la première phase de l'étude de la molécule testée chez l'homme.
- Un tel type d'essai implique un petit nombre de sujets.
- Si vous êtes souffrant, vous pouvez être sollicité pour participer à un essai le plus souvent de phase II ou III, c'est-à-dire à la deuxième ou à la troisième phase d'étude de la molécule.
- Un tel type d'essai implique un nombre de participants plus important.

Dans tous les cas, un essai ne peut vous être personnellement proposé que par votre médecin traitant ou par un médecin qui a accepté la responsabilité scientifique et juridique de l'étude en cours. Cette étude aura auparavant été soumise à un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB).

## A quel moment ?

- Pour évaluer si le moment est bien choisi pour vous de participer à un essai il vous faut en tout premier lieu connaître les buts et les conditions du suivi de l'essai qu'on vous propose, et ensuite prendre en considération différentes questions, tant médicales que personnelles, que nous essayerons d'aborder au cours de ce livret.
- Votre médecin et votre entourage peuvent vous aider à répondre à certaines d'entre elles. Enfin, vous pouvez toujours au terme de votre réflexion décider d'attendre et peut-être participer à un autre essai, plus tard.
- Chaque essai détermine une liste de critères d'inclusion (caractéristiques requises pour chaque participant à l'essai) ou de non-inclusion (caractéristiques n'autorisant pas une personne à y participer). Ces critères, liés par exemple à l'âge, au type de maladie, au passé médical ou à l'état de santé de chacun, sont également là pour protéger les personnes qui participent à l'essai.

## Le pour et le contre

Face à l'essai thérapeutique, motivations et réticences sont partagées.

### Pourquoi certaines personnes participent-elles à un essai ?

- parce que cela représente un espoir ;
- pour participer au progrès des connaissances scientifiques ;
- pour prendre part à des recherches qui peuvent les aider et aider beaucoup d'autres personnes ;
- pour faire l'objet d'exams médicaux réguliers ;
- pour recevoir un traitement expérimental avant qu'il ne soit distribué plus largement ;
- pour apprendre plus de choses sur la maladie et sur elles-mêmes ;
- parce que le traitement en cours est insuffisant et qu'elles espèrent que l'effet du traitement à l'essai sera meilleur.

### Témoignages :

“ J'ai aimé être examiné très régulièrement. Cela me rassurait. J'avais l'impression que le médecin pourrait remarquer la moindre anomalie avant qu'elle ne devienne un gros problème. ”

“ Je pense que les essais cliniques sont importants pour aider à disposer de nouveaux médicaments et pour aider la science – mais avant tout pour m'aider moi .”

“ Moi j'étais plutôt contente de participer à un essai long, cela veut dire que mon médecin pense que je serai encore là dans deux ans !”

“ C'est souvent les gens qui n'ont jamais participé à un essai qui pensent à l'idée de cobaye ! Je ne suis pas un cobaye, même s'il n'y a pas de certitudes scientifiques, je pense qu'un médecin ne peut pas me proposer quelque chose de complètement dangereux.”

## Pourquoi certaines personnes ne participent-elles pas à un essai ?

- de peur d'être utilisées comme cobaye ;
- parce que les contraintes médicales pèsent trop lourdement sur la vie privée ;
- parce qu'il les obligerait à suspendre la prise d'autres médicaments qui les aident ;
- parce qu'elles ne répondent pas aux critères d'inclusion ;
- parce que le médicament testé pourrait avoir moins d'effet que celui qu'elles prennent déjà ;
- parce qu'elles ne sauront pas quel traitement elles recevront ;
- par peur des effets secondaires.

### Témoignages :

“ C'était un essai avec placebo aveugle et il était inconfortable de ne pas savoir si je prenais ou non le médicament. Mais je savais que si j'allais plus mal ils m'auraient donné le médicament. ”

“ Vous savez je suis en relation directe avec mon médecin traitant et pas avec les gens de l'essai, je ne savais pas comment se ferait le retour de l'information, et puis il y avait la personne de référence dans l'essai, l'investigateur principal, je ne lui fais pas confiance, alors j'ai pas voulu .”

## L'hypothèse de départ

**Le dialogue préliminaire avec le médecin doit permettre de lever les interrogations.**

Avant d'accepter de participer à l'essai qui vous est proposé, vous allez aborder un certain nombre de questions avec votre médecin.

Un tel dialogue sort du cadre des consultations habituelles : les enjeux sont très différents, pour votre médecin comme pour vous-mêmes. Vous pouvez demander des explications et évoquer les interrogations, les doutes et les inquiétudes qu'une telle décision soulève chez vous pour que s'établisse une vraie relation de partenariat avec votre médecin. Vous pouvez aussi demander un rendez-vous supplémentaire ou consulter un autre médecin pour avoir son avis. Il vaut toujours mieux se ménager un temps de réflexion et poser des questions complémentaires. En voici quelques-unes...



**La mission du médecin** est de veiller à la santé de l'être humain. Il exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience. Le serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants : “ La santé de mon patient sera mon premier souci. ”

Déclaration d'Helsinki, juin 1964.

**Avant d'entreprendre une expérience**, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour les autres. L'intérêt du sujet doit toujours passer avant celui de la science ou de la société.

Déclaration d'Helsinki, principes de base, juin 1964.

### Que peut-on attendre de cet essai ?

Un essai, c'est une sorte de pari : on fait le pari que la molécule A est meilleure que la molécule B ou qu'une absence de traitement. C'est cette hypothèse qu'il faut vérifier. C'est pour cela qu'une étude est lancée.

Chaque personne qui participe à cette étude peut s'interroger sur son bien-fondé et chercher à savoir de façon très précise :

- ce qu'on attend réellement de cette molécule - quelles sont les espérances ?
- les raisons qui ont conduit à formuler cette hypothèse - pourquoi a-t-on lancé cet essai ?
- le cheminement qui a déjà été effectué avant cette étude - quelles sont les recherches préliminaires, les essais préalables et le prérequis de l'essai ? ;
- la probabilité accordée à cette hypothèse - le jeu en vaut-il la chandelle ?

## Les bénéfiques et les risques

Le bénéfice d'un essai ne peut être appréhendé qu'au regard du risque qu'il comporte.

- Il s'agit d'un essai mené avec des volontaires sains. Vous consentez à y participer pour le bien de la collectivité : vous n'avez aucune chance d'en retirer une amélioration de votre santé. On dit que cet essai est un essai sans bénéfice individuel direct.

Un tel type d'essai ne peut être réalisé qu'entouré de garanties précises fixées par la loi. Il doit être précédé d'un examen de santé complet et, dans certains cas, des indemnités seront proposées pour compenser les contraintes de l'étude.

Les personnes qui y participent doivent être affiliées au régime général de la Sécurité sociale et s'engager à ne pas se prêter à plusieurs recherches biomédicales en même temps.

Cette situation correspond à la règle générale, mais il est néanmoins possible que des recherches sans bénéfice individuel direct soient réalisées auprès de malades.

- Il s'agit d'un essai mené auprès de volontaires malades. Vous espérez sans doute que le traitement testé pourra améliorer votre santé : on parle alors d'un essai avec bénéfice individuel direct. Cette situation est la plus fréquente lorsque les personnes sont malades.

Dans ce cas, vous pouvez connaître les bénéfices espérés du traitement que l'on vous propose d'essayer : demandez à votre médecin de quel ordre ils sont.

N'oubliez pas cependant que vous n'êtes pas assuré que le tirage au sort vous attribue le traitement étudié.

- Enfin tout bénéfice ne peut être appréhendé qu'au regard du risque qu'il comporte : il y a aussi une part d'inconnu dans l'essai thérapeutique. Par définition, puisqu'on est en train de l'étudier, et bien qu'on ait pris toutes les précautions nécessaires, on ne connaît pas encore la nature et l'importance de tous les risques du nouveau traitement. On peut simplement les supposer. Vous aurez donc à vous renseigner auprès de votre médecin pour savoir quel est le bénéfice réellement escompté et les risques potentiels auxquels le traitement vous expose.

L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.  
Déclaration d'Helsinki, principes de base, juin 1964.

## Quelles sont les contraintes ?

Participer à un essai, c'est en accepter les règles.

Pour vérifier l'hypothèse de départ, l'essai doit être effectué suivant une progression précise, qui a été définie dans le protocole. Il s'agit des "règles du jeu". Ces règles sont invariables : si vous décidez de participer à l'essai, vous devrez les respecter. Vous gardez néanmoins le droit de vous retirer à tout moment de cette étude, sans qu'aucune pression soit exercée sur vous pour vous obliger à la poursuivre.

Mais la participation à l'essai suppose différents types de contraintes.

- Sur le plan méthodologique, l'essai peut être mené :
  - en aveugle ou en double aveugle ;
  - avec un tirage au sort (ou randomisation) ;
  - en utilisant un placebo ;
  - en suivant une progression dans les doses.
- En ce qui concerne sa réalisation, l'essai peut exiger :
  - un engagement de longue durée ;
  - de répondre régulièrement à des questionnaires ;
  - de prendre de nombreux comprimés ;
  - de se rendre à des consultations fixes ;
  - de se prêter à des examens répétés ;
  - d'être suivi par un autre médecin que le médecin traitant habituel.
- Des contraintes personnelles peuvent exister.
- 

**Après vous avoir exposé les bénéfices attendus, les effets secondaires possibles et les contraintes de l'essai qui vous est proposé, votre médecin peut vous informer des autres possibilités pour votre prise en charge médicale :**

- les traitements déjà disponibles sur le marché ;
- les molécules qui font l'objet d'essais similaires.

## Quels sont les critères de participation à un essai ?

Parmi les dispositions du protocole, un certain nombre de critères précisent les caractéristiques des participants : n'entre pas dans un essai qui veut.

Ces conditions s'appellent critères d'inclusion et critères de non-inclusion (ou critères d'exclusion). Différents pour chaque essai, ils doivent être précis, clairs, objectifs, sans ambiguïté. Ils ont été définis dans le protocole de départ.

- Les critères d'inclusion définissent les critères d'admission : les volontaires recrutés doivent correspondre à ces caractéristiques. Ces critères garantissent que l'ensemble des personnes traitées présentent les points communs indispensables à une étude comparative et à la juste appréciation des résultats.

- Les critères de non-inclusion définissent les critères qui interdisent l'accès à l'essai : les volontaires qui présentent l'une ou l'autre de ces caractéristiques ne seront pas admis à participer à cet essai. Ces critères ont pour objectif de protéger les personnes dont la santé pourrait a priori pâtir de l'essai.

**Les recherches sans bénéfice individuel direct** sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouche-ment ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.

Art. L. 209-4, " code de la santé publique, protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, loi du 20 décembre 1988. "

### **Les situations particulières**

Le déroulement de l'essai thérapeutique tient également compte des situations particulières.

La participation des personnes souffrant d'autres maladies que celle qui est traitée par l'essai en cours (ce qui peut poser des problèmes d'interactions médicamenteuses), des enfants ou des femmes enceintes fait l'objet de dispositions spéciales prévues dans les textes de loi.

Celle des personnes se trouvant en établissement psychiatrique ou pénitentiaire ne peut être envisagée que dans l'optique d'un bénéfice direct pour leur santé.

**Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative**, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 333 et L. 342 qui ne sont pas protégées par la loi ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

Art. L. 209-5, op. cit.

**Le consentement du mineur** ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

Art L. 209-10, op. cit.

## Les changements dans la vie quotidienne et dans le travail

Certaines contraintes peuvent modifier la vie quotidienne, professionnelle ou privée.

Votre médecin vous a fourni tous les renseignements scientifiques dont il dispose. Il vous a expliqué clairement les bénéfices, les risques et les contraintes que l'essai comporte. Il vous a exposé la méthodologie de cet essai, a examiné avec vous ses critères d'admission et les autres possibilités qui s'offrent à vous. Votre décision concerne aussi votre vie privée : il vous faut réfléchir aux modifications qu'un tel choix provoquera dans votre quotidien, votre travail, votre entourage.

Enfin et surtout cette résolution dépend de vous : prenez le temps de la réflexion.

Les contraintes de l'essai peuvent être modérées (par exemple, prendre une pilule quotidienne), plus contraignantes (prendre par exemple 20 pilules par jour à heures fixes et se rendre à deux consultations par mois) ou lourdes (se rendre très souvent dans un service hospitalier ou devoir prendre le produit par voie intraveineuse). Certaines de ces contraintes sont susceptibles de modifier votre vie quotidienne sur le plan professionnel ou sur le plan privé. Vous serez plus à même d'y faire face si vous avez pris le temps d'y réfléchir et éventuellement d'en parler avec votre entourage avant de vous engager.

Après le dialogue médical, le dialogue avec ceux qui vous sont proches peut vous aider à éclairer d'autres aspects de l'essai thérapeutique. En voici quelques facettes :

Les contraintes de temps et de déplacement vont-elles influencer votre vie privée ?

Si l'essai se déroule en grande partie à l'hôpital, êtes-vous prêt à vous y rendre régulièrement ?

Cet essai va-t-il modifier vos déplacements habituels ? vos loisirs ? vos projets de voyage et ceux de vos proches ?

S'agissant de votre vie professionnelle, l'essai est-il si contraignant que vous deviez changer d'emploi du temps ?

Quelles en seront les incidences sur votre équipe de travail ?

La confidentialité au sein de votre travail risque-t-elle d'être menacée (prise à heures fixes des médicaments, déplacements fréquents, absences...) ?

L'essai est-il compatible avec les déplacements en province ou à l'étranger liés à votre travail ?

## Être partenaire

Choisir de participer à un essai est une décision strictement personnelle. Personne ne doit la prendre à votre place.

Il n'y a le plus souvent pas d'urgence pour décider de participer à un essai thérapeutique. Personne ne doit chercher à peser sur votre décision. Vous pouvez :

- demander un nouveau rendez-vous à votre médecin ;
- prendre l'avis d'un autre médecin ;
- rencontrer les membres d'une association pour en parler ;
- rechercher d'autres informations sur ce sujet ;
- recueillir l'avis de ceux qui vous sont le plus proches et qui connaissent bien votre situation et vos réactions ;
- multiplier les interlocuteurs, mais en les multipliant vous risquez d'avoir de plus en plus de mal à choisir.

**Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existantes entre le médecin et ce patient.**

“ Déclaration d'Helsinki, recherche clinique, art. 5. ”

**Paroles :**

“ On a besoin de la recherche, mais la recherche a besoin de nous. ”

“ Le patient doit aussi accepter l'ignorance du médecin. ”

“ Et après l'essai, que se passe-t-il ? ”

“ Un essai, c'est un espoir. ”

“ Est-ce que si on ne me propose pas d'essai, c'est parce que l'on considère que mon cas est trop grave ? ”

“ Faut-il souvent changer de médecin ? ”

“ Il faut démythifier la recherche. ”

“ Quelles sont les implications sur mon traitement futur ? ”

“ Il faut lever l'ambiguïté entre médicament à l'essai et remède miracle. ”

# Pendant l'essai thérapeutique

## La signature du consentement éclairé

Le consentement éclairé, indispensable à l'inclusion dans un essai, n'est pas un contrat mais il matérialise votre engagement.

Le début de l'essai à proprement parler correspond à la signature d'un formulaire dit de " consentement éclairé ".

Elle matérialise votre engagement dans l'essai.

L'expression de ce consentement et son recueil sous forme écrite par le médecin traduisent votre accord pour participer à l'essai thérapeutique. Cet accord repose sur les informations qui vous ont été communiquées par oral et par écrit lors d'une consultation précédente.

Il est le fruit de la réflexion que vous avez menée ensuite. On ne peut pas être inclus dans un essai thérapeutique sans avoir signé ce " consentement ".

- En le signant, vous vous engagez à respecter les conditions de l'étude, c'est-à-dire :

- à prendre le traitement ;
- à vous présenter aux analyses, aux consultations et aux bilans de l'essai ;
- à répondre aux questionnaires.

Vous gardez le droit de vous retirer à tout moment de cette étude. Vous devez alors en avvertir immédiatement le médecin avec lequel s'effectue la conduite de l'essai. Quel que soit le motif de l'arrêt, vous n'avez à craindre aucune modification dans le suivi médical de votre maladie.

- Le médecin investigateur de l'essai (il ne s'agit pas toujours de votre médecin traitant), qui recueille ce consentement et cosigne le document, s'engage à vous suivre pendant toute la durée de l'essai thérapeutique. Ce médecin investigateur ou moniteur d'études cliniques (MECS) est délégué par l'investigateur principal\* pour assurer localement le suivi de l'essai et par là même votre suivi. Vous le rencontrerez à chacune des consultations obligatoires du protocole\*. Au cours de ces consultations, il intégrera dans votre cahier de suivi\* les observations cliniques et biologiques qu'il transmettra au centre de coordination de l'essai\*. Pour protéger leur caractère confidentiel, ces données sont codées : au début de l'essai, un code vous sera attribué.

L'identité de celui qui participe à un essai thérapeutique n'est jamais inscrite sur aucun document (en dehors du consentement éclairé, lequel reste sous la responsabilité de l'investigateur principal qui doit le conserver dans un lieu inviolable).

Dans certains cas, il peut aussi vous remettre un carnet individuel de surveillance, dans lequel se trouvent des questionnaires préétablis qui vous permettent de surveiller les effets du traitement.

- Le cadre défini par ce document traduit donc à la fois votre engagement, car il est la preuve que vous vous engagez dans l'essai thérapeutique, librement et en connaissance de cause, et l'engagement du médecin-investigateur de l'essai.

**Le médecin évoque d'abord l'éventualité pour vous de participer à un essai thérapeutique.**

Dans un deuxième temps, il vous présente cet essai et ses modalités. A la fin de cette consultation initiale, il vous remet un document d'information qui vous permet de disposer, par écrit, des explications qu'il vous a données oralement.

L'essai thérapeutique ne débute vraiment qu'à partir du moment où vous avez donné votre accord écrit en signant le "consentement éclairé".

Le début du traitement lui-même peut être légèrement différé par rapport à la date de cette signature.

**Pour le volontaire,** la signature du "consentement éclairé" correspond à un engagement moral.

Le médecin informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

Code de la santé publique, loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, art. L. 209-9.

**Pour le médecin,** la signature du "consentement éclairé" le rend responsable de la bonne conduite de l'essai thérapeutique aux termes de la loi.

Ainsi que le prévoit l'article 223-8 du code pénal, le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du présent code est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 francs d'amende.

Op. cit., art. L. 209-19-1.



## Les essais thérapeutiques et la confidentialité

Le respect du secret médical s'applique aussi à l'essai thérapeutique.

La confidentialité de l'identité des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale est, elle aussi, fixée par la loi.

Le droit français garantit une conception stricte du secret médical : tout médecin s'engage à ne pas révéler à un tiers les informations qui lui ont été confiées par son patient. Ce respect du secret médical s'applique également aux essais thérapeutiques.

Dans le cadre de la recherche biomédicale, chaque fichier informatisé doit faire l'objet d'une déclaration de la part du promoteur auprès de la Cnil (Commission nationale de l'informatique et des libertés\*). Cette commission vérifie notamment que la confidentialité des données est bien assurée et que les droits qui vous sont ouverts au titre de la loi informatique et libertés sont bien respectés. Vous en serez informé avant de signer le consentement éclairé.

Les fichiers ne sont accessibles qu'au personnel médical impliqué dans la recherche ou aux personnes mandatées par l'Agence du médicament en cas de contrôle. Toutes les informations inscrites dans ce fichier sont transmises sous un numéro de code et jamais de manière directement nominative. Vous pouvez obtenir la communication de votre dossier médical par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Par ailleurs, il existe un fichier national des volontaires sains se prêtant à la recherche biomédicale. Vous n'avez, en aucun cas, besoin de déclarer votre participation à un essai thérapeutique à votre assureur – le promoteur de l'essai a pris une assurance pour tous ceux qui sont concernés par l'essai – ou à votre centre des impôts, ou à quelque administration que ce soit.

Ce fichier a plusieurs fonctions :

- il permet de contrôler qu'un même volontaire ne cumule pas plusieurs participations à des essais thérapeutiques différents ;
- il enregistre les montants d'indemnisation perçus par chaque personne afin d'empêcher le commerce du corps humain (certains pouvant chercher à en faire une source de revenu).

La multiplication des participations aux essais serait en effet une pratique dangereuse. L'attribution d'un traitement à l'étude peut présenter des risques, qui peuvent être majorés en cas d'association sans avis médical à un autre traitement. De telles pratiques peuvent mettre la vie de personnes en danger et les priver de toutes les protections prévues par la loi.

**La loi informatique et libertés** du 6 janvier 1978, modifiée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1994, relative aux fichiers de recherche médicale, a posé un certain nombre de conditions à respecter lors du recueil, de l'exploitation et de la conservation de données nominatives. En matière de recherche médicale, les patients doivent être informés individuellement de la transmission de leurs données aux organismes de recherche, pour qu'ils puissent exprimer leur refus. Elle préconise un système de protection des données, une séparation de celles relatives à l'identité et de celles touchant aux renseignements médicaux, ainsi qu'une utilisation strictement réservée à la recherche médicale.

**Le droit d'accès** ou de rectification prévu par la loi (art. 34 et 40) peut s'exercer à tout moment par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

## Les essais thérapeutiques et l'argent

La participation à un essai thérapeutique ne doit jamais coûter d'argent à ceux qui s'y engagent, ni représenter pour eux un enjeu lucratif.

Les cadres fixés par la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sont extrêmement précis sur certains points.

- Participer à un essai ne coûte rien.

Vous n'aurez absolument rien à dépenser si vous décidez de participer à un essai thérapeutique.

Pour être admis dans un essai thérapeutique, il faut obligatoirement être inscrit à la Sécurité sociale. Tous les frais liés au déroulement de l'essai sont intégralement pris en charge, soit par l'assurance maladie (pour les frais strictement médicaux), soit par le promoteur (si ces actes médicaux entraînent des dépenses supplémentaires).

Enfin, le promoteur s'engage à assumer financièrement toutes les conséquences dommageables de la recherche sur la personne qui s'y prête, et doit souscrire une assurance garantissant pleinement sa responsabilité envers ceux qui se sont prêtés à cette recherche et envers leurs ayants droit.

La responsabilité du promoteur reste la même si vous décidez d'interrompre l'essai.

Cette garantie ne cesse pas avec l'interruption ou la fin de l'essai, elle se poursuit aussi longtemps que ses effets peuvent durer.

- La loi française interdit le commerce du corps.

Des indemnités peuvent être versées par le promoteur aux volontaires qui participent à un essai thérapeutique lorsque ce dernier présente des contraintes lourdes sans qu'aucun bénéfice direct puisse être attendu pour la personne. Il s'agit d'indemnités et en aucun cas de rémunération. Pour éviter tout abus, qui pourrait être assimilé à un commerce du corps humain avec les graves conséquences que cela entraînerait (inscription à plusieurs essais mettant en danger la santé de la personne, exploitation de situations de précarité, etc.), ces indemnités ont été fixées par décret à un montant maximal de 25 000 francs par an et par personne. (J.O. du 30 mars 1994).

**Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits sont fournis gratuitement ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai thérapeutique par le promoteur. Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiques requis par le protocole de l'essai. Si la mise en œuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.**  
Code de la santé publique, loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, art. R. 2038.

#### **Extraits d'articles de loi :**

“ La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article. ”

Op. cit., art. L. 209-7.

“ Pour les recherches biomédicales sans bénéfice direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, ni à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. ”

Op. cit., art. L. 209-7.

## La surveillance tout au long de l'essai

L'essai thérapeutique débute après avoir été soumis à des contrôles successifs et à l'avis d'un comité de protection des personnes. Tout contrôle ne s'arrête pas pour autant après son lancement.

Pendant son déroulement, l'essai thérapeutique continuera à faire l'objet d'une surveillance. Celle-ci est réalisée de différentes façons et à des échelons divers.

- Au niveau de l'État et des institutions :

- Le ministre de la Santé garde le pouvoir d'interrompre à tout moment un essai thérapeutique s'il juge que ses conditions de déroulement ne sont pas satisfaisantes.

- Les CCPPRB peuvent poursuivre leur action de contrôle. Si le moindre changement intervient dans le protocole, celui-ci se trouve de nouveau soumis à leur avis.

- L'Agence du médicament, qui a enregistré la déclaration de recherche, est chargée de surveiller l'application des lois et des règlements relatifs aux essais, à la fabrication et à la mise sur le marché des médicaments.

Elle peut procéder à des contrôles techniques et à des expertises sur la qualité et le conditionnement des médicaments à l'étude.

- Au niveau de la structure propre à l'essai thérapeutique :

- Pour certains essais, des comités indépendants sont créés au moment où débute l'essai. Ces comités indépendants, formés à l'initiative du promoteur, rassemblent des personnes pour leur compétence scientifique, voire éthique. Elles sont chargées de la surveillance de l'essai à différentes étapes de son déroulement, au moyen par exemple d'analyses intermédiaires, et de vérifier que la protection et les droits des participants à un essai sont assurés.

- Le médecin remplit les questionnaires du cahier de suivi\*, à chaque consultation, ce qui permet une surveillance centrale de l'essai. Ces questionnaires sont transmis au centre de coordination.

Ainsi on peut disposer de résultats précoces et progressifs, effectuer des analyses intermédiaires\*, voire interrompre, le cas échéant, l'étude en cours.

- Des enquêtes de vérification (audits) sont parfois diligentées par le promoteur pour contrôler la qualité du travail du centre investigateur ou la conformité du déroulement de l'essai par rapport au protocole. Ces audits font partie des mesures prises par le promoteur pour garantir la fiabilité de l'essai dont il est responsable.

Les audits sont réalisés par une équipe indépendante des responsables de la recherche clinique.

- Au niveau des associations :

- Les associations assument également un rôle de surveillance fondamental. Elles interviennent dans la formation, l'information et le soutien des personnes malades. En contact étroit avec le public, elles peuvent regrouper des données et servir de porte-parole auprès des institutions.

- Au niveau des participants :

- Enfin, vous êtes vous-même un “ agent de surveillance ” de l'essai thérapeutique auquel vous participez. En tenant votre médecin informé de toutes vos observations, en remplissant le cas échéant votre carnet individuel de surveillance\*, vous collaborez à la bonne marche de l'essai et à la protection de tous ceux qui y participent.

**Un groupe de travail** interassociatif, le TRT5 (traitements et recherches thérapeutiques), a été créé à Paris en 1992 par les représentants de cinq associations de lutte contre le sida (Actions traitements, Act Up, Aides, VLS et Arcat-sida). Le TRT5 travaille notamment avec l'ANRS\*, l'Agence du médicament et les laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, des représentants de malades sont directement impliqués dans les décisions concernant la recherche biomédicale et les traitements.

# Après l'essai thérapeutique

## L'interruption de l'essai

Différentes circonstances peuvent provoquer une interruption prématurée de l'essai.

Le déroulement d'un essai thérapeutique peut être interrompu prématurément :

- pour des raisons scientifiques (résultats d'une analyse intermédiaire ou de l'analyse d'un autre essai) ;
- pour des raisons d'ordre médical (effets secondaires, interaction avec d'autres traitements dont la personne a besoin, etc.) ;
- parce que le protocole n'a pas été suivi (non-respect des doses prescrites, absence aux consultations obligatoires du protocole, etc.) ;
- par simple décision du volontaire : chacun est libre de se retirer à tout moment de l'essai auquel il a décidé de participer.

Dans ce cas, il faut absolument en avvertir le médecin chargé de votre suivi. Quoiqu'il en soit, vous continuerez de bénéficier d'un suivi et vous serez informé des mesures de surveillance ou des précautions à prendre à la suite de l'interruption de cet essai.

**Si vous décidez d'interrompre l'essai auquel vous participez, vous devez en avvertir votre médecin d'études cliniques pour organiser la suite de votre prise en charge médicale.**

## La fin et la sortie de l'essai

Que l'essai auquel vous participez soit interrompu ou qu'il soit arrivé à son terme, les dispositions à prendre par la suite feront l'objet d'une consultation de fin de protocole.

La consultation de fin de protocole fixe notamment les conditions de la poursuite du suivi médical, la période d'exclusion, la poursuite éventuelle du traitement.

- Votre suivi se poursuivra. Il sera peut-être allégé (consultations, analyses, questionnaires espacés), mais durera aussi longtemps que l'essai n'est pas terminé (tous les participants à un essai thérapeutique ne parviennent pas au terme de cet essai en même temps).

- Vous serez informé de la période d'exclusion\* que vous devez respecter : il s'agit du laps de temps au cours duquel il vous sera impossible de participer à un autre essai. Certaines molécules peuvent s'accumuler dans l'organisme et leur élimination risque de largement dépasser l'arrêt de leur prise.
- Dans de nombreux cas, on peut vous proposer de continuer à prendre le médicament de l'essai, ce que vous êtes libre d'accepter ou de refuser. Quelle que soit votre décision, vous bénéficierez du même suivi médical. Vous pouvez aussi demander au médecin s'il est possible de bénéficier encore du traitement, même si le médicament n'a pas prouvé son efficacité sur le plus grand nombre.

## Après l'essai thérapeutique

Un délai est indispensable pour connaître les résultats définitifs de l'essai.

Les résultats d'un essai thérapeutique n'arrivent souvent que très longtemps après la fin effective de l'essai pour les participants. Il doit être terminé pour tous les participants avant que l'analyse des résultats puisse débuter. Entre la fin de votre essai et la publication définitive des résultats, on peut vous proposer de poursuivre le traitement. Ce délai peut sembler décourageant, mais il est indispensable à la bonne appréciation des effets de la molécule testée et à son rapport final. Ce rapport final comporte une description complète de l'essai, du matériel et des méthodes mises en œuvre, une présentation et une évaluation des résultats, les analyses statistiques de ces résultats et une évaluation critique.

La sécurité et les premiers résultats encouragent-ils à passer à une autre phase de développement de la molécule ?

L'aboutissement de cet essai débouche-t-il sur une amélioration notable ou faible au regard des traitements déjà existants ?

Les bénéfices sont-ils suffisants pour solliciter une autorisation de commercialisation du médicament ?

Votre médecin sera en mesure d'évoquer ces questions avec vous et pourra vous informer de ces résultats dès qu'ils seront connus.

**Si vous décidez de participer à un nouvel essai thérapeutique, vous devez mentionner votre date de sortie de l'essai auquel vous participiez précédemment afin d'éviter de vous exposer à des effets secondaires nocifs.**

# Annexes

## Lexique

### **AMM (autorisation de mise sur le marché)**

A la fin des essais de phase III, les producteurs d'un produit peuvent constituer un dossier et le déposer pour examen auprès de l'Agence du médicament. Cet organisme est chargé d'examiner l'ensemble des données concernant la molécule et d'accorder au terme de cette expertise une autorisation de mise sur le marché s'il considère que le produit présente un intérêt pour la santé publique. Le produit devient alors un médicament.

### **Analyses intermédiaires**

Analyses des données de l'essai intervenant pendant sa réalisation. Les analyses intermédiaires interviennent à des périodes prévues par le protocole.

### **ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida)**

Elle a pour mission de favoriser le développement de travaux de recherche sur l'infection par le VIH. Elle intervient aussi bien dans les domaines de la recherche fondamentale, clinique, épidémiologique, que dans celui des sciences de l'homme ou de la santé publique.

### **ARC (assistant de recherche clinique)**

Médecin chargé du suivi d'un essai thérapeutique. Il est le lien principal entre le promoteur et l'investigateur.

### **Biodisponibilité**

Efficacité biologique d'un produit (médicament, hormone...) au niveau de son organe cible.

### **BPC (bonnes pratiques cliniques)**

Norme pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique afin d'attester que :

- les données sont crédibles ;
- les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent, sont protégés.



### **Cahier d'observation (cahier de suivi)**

Relevé, décrit dans le protocole, des informations concernant chaque personne participant à un essai. Les données peuvent être enregistrées sur tout support, y compris sur support magnétique ou optique, à condition que le système soit fiable et qu'il permette une vérification.

### **CCPPRB (comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale)**

Ces comités sont composés de 12 membres : 4 personnes (dont 3 médecins) ayant une qualification approfondie en matière de recherche, 1 généraliste, 2 pharmaciens, 1 infirmier(ère), 1 personne qualifiée dans les questions d'éthique, 1 personne qualifiée dans le domaine social, 1 psychologue, 1 juriste (d'après le code de santé publique). Les CCPPRB doivent vérifier, pour chaque projet de recherche qui leur est soumis, sa pertinence générale, la qualité des investigateurs, les modalités de recueil du consentement et les intérêts du malade.

### **Centre de pharmacovigilance**

Lieu de recueil et de diffusion d'informations sur la toxicité et les effets imprévus des médicaments.

### **Centre coordinateur**

Site qui assure la randomisation, le suivi et les analyses dans le cas d'un essai multicentrique à grande échelle.

### **Claude Bernard**

Physiologiste français (1813-1878), auteur de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865), définissant les principes fondamentaux de la recherche scientifique.

### **Cnil (comission nationale de l'informatique et des libertés)**

Autorité administrative indépendante créée par la loi du 6 janvier 1978, la Cnil a pour mission de s'assurer du respect des dispositions de la loi en contrôlant l'utilisation des fichiers nominatifs et en veillant à ce que l'informatique ne porte pas atteinte à la vie privée ni aux droits et aux libertés des individus.

### **Consentement éclairé**

Acceptation libre et formellement exprimée par écrit d'une personne pour participer à un essai donné. Par extension, ce terme désigne également tous les documents y afférant.

Cette acceptation formelle ne doit être formulée qu'après une information de la personne qui précise les objectifs, les bénéfices, les risques et les inconvénients potentiels liés à l'essai ; la personne doit également être informée de ses droits et responsabilités, conformément à la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki.

### **Consultations obligatoires du protocole**

Prévues par le protocole de recherche, ces consultations interviennent à des dates précises. Les informations cliniques et biologiques qu'elles permettent de recueillir constituent les données qui feront l'objet de l'analyse statistique.

### **Critères d'exclusion**

Définition des personnes chez qui l'étude ne peut être conduite. Par exemple seront exclus les patients pour lesquels la prise des médicaments testés pourrait représenter un risque prévisible, ou ceux qui prennent d'autres médicaments pouvant être incompatibles avec le produit testé, ou avec son évaluation.

### **Critères d'inclusion**

Définition des personnes chez qui l'étude peut être conduite. Leur situation médicale doit être établie selon des critères diagnostiques (cliniques, biologiques, etc.) universellement admis.

### **Délai d'exclusion**

Période pendant laquelle un volontaire sain venant de participer à un essai thérapeutique ne peut participer à un nouvel essai sans bénéfice individuel direct.

### **Double aveugle**

Ni le patient ni l'équipe soignante ne savent quel produit est effectivement pris. Dans le cas contraire, l'essai est dit ouvert.

### **“ in vitro ”**

Terme latin désignant des essais réalisés en laboratoire (“dans le verre”, en éprouvette) par opposition à in vivo (“dans le vivant”) pour les essais réalisés chez l'animal ou chez l'homme.

### **Investigateur principal**

Personne responsable de la réalisation pratique d'un essai et de la protection, de la santé et du bien-être des personnes participant à l'essai, cette responsabilité s'exerçant sur l'ensemble des sites.

L'investigateur est une personne :

- présentant les qualifications appropriées et légalement autorisée à pratiquer la médecine ou l'art dentaire ;
- possédant une formation et une expérience en matière de recherche, notamment dans le domaine clinique de l'essai envisagé ;
- familiarisée avec le contexte et les exigences de l'essai ;
- connue pour ses hautes qualités éthiques et son intégrité professionnelle.

Le statut juridique des personnes autorisées à agir en tant qu'investigateurs peut varier d'un État à l'autre.

Pour les études multicentriques, un investigateur coordonnateur ou principal, ayant la responsabilité de la coordination des investigateurs dans les différents sites, peut être désigné (source BPC).

### **MEC (moniteur d'études cliniques)**

Médecin investigateur, boursier de l'ANRS, exerçant par délégation d'un investigateur sur un site. Par extension, désigne l'ensemble des médecins boursiers ou non de l'ANRS, exerçant par délégation d'un investigateur des fonctions de médecin d'études cliniques.

### **Médecin investigateur**

Personne responsable de la réalisation pratique d'un essai et de la protection de la santé et du bien-être des personnes participant à cet essai, sur un site donné (source BPC).

### **Note d'information**

Elle contient les informations décrivant la recherche destinées aux personnes qui sont susceptibles d'y participer. Elle leur est remise après explication par le médecin investigateur.

### **Nuremberg**

Ville allemande où, de novembre 1945 à octobre 1946, furent jugés par un tribunal interalliés les criminels de guerre de 1939-1945. Les attendus du procès ont défini les bases éthiques de la recherche biomédicale.

### **Pharmacien hospitalier**

Pharmacien chargé de la délivrance des médicaments dans le cadre d'un hôpital. C'est à lui qu'incombe généralement la distribution à chaque patient inclus dans une recherche biomédicale du traitement qui lui a été alloué après tirage au sort.

## **Pharmacocinétique**

Étude des différentes étapes du métabolisme des médicaments dans l'organisme (résorption, distribution, transformation, élimination) en fonction du temps et de la dose administrée.

## **Placebo**

Substance inerte, sans activité pharmacologique, qui a la même apparence que le produit à tester. L'éthique impose d'utiliser un traitement de référence, lorsqu'il existe. Dans certains essais, on peut être amené à proposer deux placebos pour deux produits différents, on parle alors de double placebo.

## **Posologie**

Doses thérapeutiques des médicaments suivant l'âge, le sexe, l'état du malade ; indication figurant à la suite de la formulation de chaque médicament, pour en préciser le nombre de prises journalières, leur espacement et la durée d'administration.

## **Prérequis**

Ensemble des informations scientifiques obligatoirement réunies avant d'entreprendre une expérimentation chez l'homme.

## **Promoteur**

Personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion et du financement d'un essai clinique.

## **Protocole**

Document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes d'analyse statistique d'un essai. Il précise également les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré.

## **Randomisation**

Provient du terme anglais random, qui signifie " hasard ", équivalent du tirage au sort.

Principe éthique : il n'y a pas a priori de différence certaine entre les deux traitements que l'on se propose de comparer (sinon l'essai est illégitime).

Objectif : créer deux groupes de sujets comparables pour que les différences observées entre ces deux groupes de patients soient bien attribuables aux traitements reçus.

**Seuil de tolérance**

Posologie maximale tolérée par un patient.

**Simple aveugle**

Situation d'un essai où seul le patient ignore quel produit il prend effectivement.

**Statisticien-méthodologiste**

Personne qui participe à la rédaction du protocole, détermine le nombre de patients à inclure dans l'essai et collabore à son analyse.

**TEC (technicien d'études cliniques)**

Les techniciens d'études cliniques participent au recueil des données sur les sites d'étude en collaboration avec les médecins investigateurs.

# Textes de référence

## Textes législatifs et réglementaires

“ Protection des personnes dans la recherche biomédicale ” textes législatifs, réglementaires et internationaux, Agence du médicament, Paris, septembre 1994.

**La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988**

**(J.O. du 22 décembre 1988) a été modifiée par :**

- la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25 janvier 1990),
- la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.O. du 5 juillet 1990),
- la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20 janvier 1991),
- la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26 juillet 1994).

## Autres références

- **Information = pouvoir, Les essais cliniques pour les personnes atteintes par le VIH**, Act Up-Paris, édition 1997.
- **Infection par le VIH et sida**, Arcat-sida, Paris, ministère de l'Emploi et de la Solidarité, CFES, coll. “ VIH et sida ”, édition 1999. Consultable et téléchargeable sur le site internet d'Arcat-sida.
- **Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?**, document d'information de l'ANRS.

## Pour en savoir plus

- **Répertoire des essais thérapeutiques en France**, Arcat-sida, 6e édition, avril 1998. Accès aux essais (en cours ou terminés), par le site d'Arcat-sida. Mise à jour en temps réel.

## Adresses utiles

Pour une liste d'adresses plus exhaustive, consulter sur le site d'Arcat la brochure Infection par le VIH, mise à jour en avril 1999.

[www.arcatsante.org](http://www.arcatsante.org)

### Agence du médicament

143-145, boulevard Anatole-France - 93200 Saint-Denis

Tél. : 01 48 13 20 00

Fax : 01 48 13 20 03

### Arcat

94-102, rue de Buzenval

75020 Paris

Tél. : 01 44 93 29 29

Fax : 01 44 93 29 30

[www.arcatsante.org](http://www.arcatsante.org)

### Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)

101, rue de Tolbiac

75013 Paris

Tél. : 01 53 94 60 00

Fax : 01 53 64 60 01

E-mail :

[hpollard@anrs.imaginet.fr](mailto:hpollard@anrs.imaginet.fr)

### Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

71, rue Saint-Dominique

75007 Paris

Tél. : 01 44 42 48 52 ou 53

Fax : 01 44 42 48 48

E-mail : [contact@ccne-ethique.org](mailto:contact@ccne-ethique.org)

### **Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)**

21, rue Saint-Guillaume  
75340 Paris Cedex 07  
Tél. : 01 53 73 22 22  
Fax : 01 53 73 22 00  
36 15 CNIL

### **Conseil national du sida (CNS)**

25-27, rue d'Astorg  
75008 Paris  
Tél. : 01 44 56 38 50  
Fax : 01 44 56 38 90

### **Direction des journaux officiels**

26, rue Desaix  
75727 Paris Cedex 15  
Tél. : 01 40 58 75 00  
Tél. : 01 40 58 76 00  
(serveur vocal)  
Fax : 01 45 79 17 84  
36 16 JOEL

### **Division de l'Action sociale**

Direction générale de la santé  
Division sida  
8, avenue de Ségur  
75350 Paris 07 SP  
Tél. : 01 40 56 56 01 ou 95  
Fax : 01 40 56 56 20  
E-mail : [dgs-dgs@sante.gouv.fr](mailto:dgs-dgs@sante.gouv.fr)

### **Documentation française**

29-31, quai Voltaire  
75344 Paris Cedex 07  
Tél. : 01 40 15 70 00  
Fax : 01 40 15 72 30



### Haut Comité de la santé publique

1, place Fontenoy  
75350 Paris 07 SP  
Tél. : 01 46 56 60 00  
Fax : 01 46 56 79 49

### Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

101, rue de Tolbiac  
75654 Paris Cedex 13  
Tél. : 01 44 23 60 00  
Fax : 01 45 85 68 56

### Sida Info Service Appel gratuit

Tél. : 0 800 840 800

© Arcat

94-102, rue de Buzenval  
75020 Paris  
Tél. : 01 44 93 29 29  
Fax : 01 44 93 29 30  
[www.arcatsante.org](http://www.arcatsante.org)

### Diffusion :

Presscode – Tél. : 04 96 11 05 89. E-mail : [editions@asos.org](mailto:editions@asos.org)

*Arcat est une association membre du Groupe SOS*

[www.groupe-sos.org](http://www.groupe-sos.org)