

Adaptation des études pré-cliniques au respect de l'éthique lors des essais thérapeutiques.

**Debrix Isabelle
DEA 1994**

Un des objectifs essentiels de la toxicologie est d'évaluer de manière prédictive et à partir de données expérimentales, les risques que représente pour l'espèce humaine l'exposition à un agent chimique donné. En ce qui concerne les investigations toxicologiques des médicaments, l'expérimentation directe sur l'homme n'étant pas possible pour des raisons éthiques évidentes, la démarche du toxicologue repose donc sur des extrapolations.

Les évaluations de toxicité expérimentale constituent le premier moyen à mettre en oeuvre pour apprécier la sécurité d'un nouveau médicament. Dès la mise en évidence d'une propriété pharmacologique éventuellement intéressante, toute nouvelle substance est soumise à des études toxicologiques afin de pouvoir apprécier le risque qu'elle présente (3).

L'évaluation de la sécurité d'un nouveau médicament est une priorité éthique qui a conduit à des exigences réglementaires importantes (18), (20), (21), (22), (24), (26).

Il n'existe cependant ni harmonisation, ni directive officielle concernant les études précliniques à réaliser pour effectuer chacune des phases d'expérimentation chez l'homme. La durée d'élaboration des dossiers très longue, le coût énorme et l'utilisation d'animaux encore excessive peuvent expliquer les raisons pour lesquelles le dossier expérimental s'imbrique sans règles très précises avec le développement des études cliniques. Avant la demande d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.), le développement de l'ensemble du dossier accompagnant le médicament est sous l'entière responsabilité du promoteur. Ce n'est qu'à posteriori, après que plusieurs centaines de patients aient été enrôlés dans les essais cliniques, qu'un contrôle de l'agence du médicament est systématiquement effectué en vue d'une autorisation de mise sur le marché. Ainsi, les Comités Consultatifs de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale (CCPPRB) sont les premières instances dont l'avis est obligatoire avant de débiter toute recherche clinique.

Une réflexion sur les pratiques actuelles et sur l'évolution de ces dernières reste à mener pour pouvoir concilier les impératifs scientifiques, réglementaires, économiques et éthiques.

Sont exclus de ce travail les médicaments génériques et orphelins ainsi que les médicaments issus de la thérapie génique et des biotechnologies pour lesquels des stratégies pertinentes sont envisagées au cas par cas.

Le dossier de toxicologie animale ne permet qu'une prévision partielle du risque encouru par l'administration d'un nouveau médicament, mais il représente néanmoins une étape scientifique et éthique irrévocable avant la première administration à l'homme. Il est d'autre part intéressant de souligner que le dossier d'évaluation clinique a lui aussi ses limites, car les essais sont réalisés chez des patients très sélectionnés qui rendent incertaine toute extrapolation à la population générale. Le passage du médicament chez l'homme se fait sur la base d'un bénéfice escompté par rapport aux médicaments disponibles et d'un risque absolu considéré comme acceptable sur la base de données expérimentales.

Si de nombreux textes définissent le type d'investigations toxicologiques auxquelles doit satisfaire tout nouveau médicament, il n'existe ni texte officiel, ni harmonisation concernant la manière et le moment de les réaliser par rapport au déroulement des essais cliniques. Cette enquête a montré que les principales raisons pour lesquelles le développement du dossier expérimental s'imbrique sans règles bien précises avec le développement du dossier clinique sont à la fois d'ordre scientifique, économique, éthique et réglementaire. Si dans la majorité des cas, le dossier toxicologique est encore peu évoqué au sein des comités, l'ensemble des personnes interviewées ressent la nécessité de devoir évaluer le rapport bénéfice / risque d'un médicament à chaque stade de développement. La méthode proposée par la CE permettrait de concilier ces différents impératifs en définissant une stratégie de développement adaptée à chaque cas individuel. Cette démarche s'appuie sur un arbre décisionnel prenant en compte la protection de la personne et l'intérêt de la collectivité. Elle permettrait en outre de pouvoir informer correctement les investigateurs et les membres des CCPPRB, tout en respectant l'animal de laboratoire.

Une concertation entre les différents intervenants est alors nécessaire afin de pouvoir faire évoluer les pratiques. Le dossier expérimental précède et accompagne le médicament tout au long de son existence et devrait susciter la réflexion et la confrontation des toxicologues, investigateurs, industriels, membres des CCPPRB et autorités de tutelle.