



**ACTION POUR  
LES MALADES**

# **Les essais thérapeutiques**

**Quelle sécurité, quels droits pour les patients ?**

# Sommaire

- Les essais thérapeutiques en cancérologie p 2
- Qu'est-ce que la recherche clinique ? p 2
- Qu'appelle-t-on un essai thérapeutique ? p 4
- Comment se déroulent les essais thérapeutiques ? p 4
- Les essais peuvent-ils être dangereux ? p 7
- Les essais sont-ils contraignants ? p 7
- Arrive-t-il que l'on soit inclus dans un essai à son insu ? p 7
- Qui décide, organise, contrôle les essais ? p 8
- Tout malade peut-il participer à un essai ? p 10
- Les enfants peuvent-ils participer à un essai ? p 10
- Les essais cliniques concernent-ils les sujets âgés ? p 11
- Comment connaître les essais cliniques en cours susceptible de m'intéresser ? p 11
- Internet modifiera-t-il les procédures des essais cliniques p 11
- Une expérience novatrice : les comités de patients p 12
- La Ligue contre le cancer p 13

Brochure rédigée par le Dr Françoise May-Levin (Ligue contre le cancer),  
Experts : Pr Henri Pujol (Ligue contre le cancer), Pr Dominique Maraninchi  
(FNCLCC), Dr Jean Genève (FNCLCC), Dr Mario Di Palma (IGR).  
Novembre 2002.

## Les essais thérapeutiques en cancérologie : pourquoi ? comment ?

### Quelle sécurité, quels droits pour les patients ?

*Vous avez entendu parler de "recherche clinique" ou encore "d'essais thérapeutiques".*

*Que signifient ces termes exactement ? A quelles procédures courantes correspondent-ils ? Les patients sont-ils concernés et sont-ils toujours informés ?*

Cette brochure vise à répondre aux questions que vous pouvez vous poser, et éventuellement à vous permettre de disposer des informations utiles si vous devez participer à un essai thérapeutique.

### Qu'est-ce que la recherche clinique ?

Les progrès de la médecine nécessitent sans cesse l'introduction de nouveaux traitements. Il peut s'agir de nouveaux médicaments ou encore de techniques novatrices, par exemple un nouveau type d'intervention chirurgicale, une nouvelle méthode de radiothérapie, ou un nouvel examen biologique, etc., qui sont le fruit du travail de chercheurs.

Avant d'être proposées et appliquées à des patients, ces méthodes doivent avoir fait la preuve non seulement d'une possible efficacité clinique mais aussi d'une tolérance acceptable pour le patient.

C'est pourquoi il est nécessaire, dans un premier temps, de procéder à une longue phase expérimentale, en laboratoire d'abord pour étudier les propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques\* s'il s'agit d'un médicament, puis en expérimentation animale sur les souris, rats, lapins, etc.

Ainsi durant plusieurs mois ou années, les recherches sur un sujet donné sont entreprises par des chercheurs en laboratoire, on parle alors de **recherche fondamentale**, qui se passe loin des patients.

\* Etude, dans une période donnée, de la durée d'élimination de la substance par des dosages successifs dans le sang et l'urine.

Or, l'objectif essentiel est d'adapter ces découvertes à l'Homme, pour en déterminer les conditions et les effets. Il est donc indispensable de les essayer chez l'homme, dans des conditions rigoureuses de sécurité, de qualité et d'éthique : **c'est la recherche clinique** (encore appelée recherche bioclinique).

*Quelques exemples de recherche clinique :*

- *Comment savoir si une nouvelle molécule faisant régresser une tumeur du foie chez l'animal est active dans un cancer similaire chez l'homme, et au prix de quels inconvénients pour le patient ?*
- *Si oui, est-elle plus ou moins efficace et/ou plus ou moins bien tolérée que les traitements de référence jusque-là connus ?*
- *Comment juger de la plus grande sensibilité entre une échographie hépatique et le scanner ?*
- *Comment décider de l'intérêt du dosage d'un "marqueur" dans tel ou tel cancer ?*
- *Entre deux médicaments anti-douleur, quel est le plus efficace ?*

Ainsi, toute innovation demande une phase d'expérimentation clinique avant de pouvoir être généralisée. Celle-ci peut être longue, trop longue parfois... Puis, après accord des experts compétents dans les divers domaines, le médicament ou la méthode proposée pourra alors être appliquée chez l'homme, très progressivement et de façon très encadrée. Plusieurs types d'essai se succéderont ainsi jusqu'à ce que l'on puisse affirmer que le traitement "essayé" peut être mis en œuvre, et, s'il s'agit de médicament, obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

C'est pourquoi une médiatisation prématurée de techniques ou médicaments innovants toujours en cours d'expérimentation amène souvent bien des déceptions.

**La recherche clinique ne porte pas exclusivement sur les nouveaux traitements médicamenteux.**

En cancérologie, cette recherche concerne de nombreux domaines : les techniques de diagnostic par imagerie ou tests biologiques, les diverses méthodes innovantes thérapeutiques, qu'elles soient chirurgicales, radiothérapeutiques ou autres.

## Qu'appelle-t-on un essai thérapeutique ?

Avant de pouvoir être prescrit par un médecin, un médicament fait l'objet de recherche et de vérification. Il doit effectuer tout un parcours dont l'objectif est de protéger le patient et de lui garantir un résultat satisfaisant lorsque le traitement lui sera prescrit.

*Exemples :*

- *Évaluer les bénéfices et risques de l'association chirurgie et radiothérapie.*
- *Comparer différentes modalités de radiothérapie suivant la répartition des séances.*
- *Préciser l'intérêt d'une technique comme le "ganglion sentinelle"\* dans le cancer du sein, dans le mélanome, etc.*

## Comment se déroulent les essais thérapeutiques ?

Selon une méthodologie bien établie, et adoptée sur le plan international, qui doit être entourée, tout au long des procédures, de :

- > **Transparence**
- > **Sécurité**
- > **Qualité**

**Après qu'un produit, ou une méthode ait été testé en laboratoire, on procède par étapes :**

**PHASE ① : cette molécule est-elle bien supportée par l'homme ?**

On étudie sa tolérance, puis sont établis :

- les doses,
- les modalités d'administration (injection, perfusion, durée de la perfusion, rythme, etc.),
- les inconvénients et donc les contre-indications éventuelles du produit.

\* Technique consistant à marquer le premier ganglion de drainage d'une tumeur donnée.

C'est pourquoi, un médicament en "phase I" ne sera administré qu'en augmentant très progressivement les doses en fonction des réactions des patients et en commençant par de toutes petites doses, pour les augmenter progressivement. Conjointement, est étudiée la façon dont le produit est absorbé, éliminé, ainsi que son action sur la maladie elle-même.

Ces essais ne doivent être pratiqués que dans des services expérimentés et autorisés.

Dans le domaine de la cancérologie, les essais de phase I peuvent être proposés à des patients pour lesquels on est certain qu'aucun autre traitement actif n'est disponible.

*Un exemple de phase I :*

*un médicament X a provoqué la régression de sarcome chez un animal. Il a été testé chez le lapin, chez qui il est bien toléré jusqu'à une certaine dose au-delà de laquelle survient une insuffisance rénale. On le proposera à des patients ayant une tumeur similaire qui a résisté à tous les traitements classiques. Mais on commencera à des doses minimales, analogues à celle du lapin, donc sans risque de toxicité mais non plus d'effet thérapeutique à cette dose, puis en montant très progressivement et sous couvert d'une surveillance étroite jusqu'à l'apparition de signes d'alerte. On déterminera ainsi la dose possible pour l'utilisation clinique sans risque.*

#### **PHASE ② : quels sont les bons et les mauvais effets de cette molécule ?**

Ces conditions "de faisabilité" ainsi déterminées, la phase suivante consiste à évaluer l'efficacité de la méthode sur l'évolution de la maladie.

Ce sont les "essais phase II" : ils portent sur des malades dont les conditions répondent aux indications prévues, et en nombre suffisant pour que les résultats observés soient significatifs et donnent assez d'espoir pour décider de conduire une phase III. La collaboration de statisticiens est donc souhaitable.

#### **PHASE ③ : ce médicament est-il vraiment efficace ?**

Lorsqu'un traitement a pu ainsi apporter des bénéfices confirmés, il reste à le situer par rapport aux méthodes de référence habituellement prescrites. Laquelle est la plus efficace, la mieux tolérée ? Cette comparaison ne peut être effectuée de façon valable que si les conditions dans lesquelles les deux traitements sont administrés sont similaires et donc parfaitement

comparables. C'est pourquoi, il convient d'éliminer le facteur subjectif qu'induirait un choix délibéré, seul le hasard remplit ces conditions, d'où l'expression trop souvent employée d'"essai randomisé" (*random est le terme anglais qui signifie "hasard"*).

Un essai randomisé signifie donc que pour déterminer si les patients inclus seront dans le groupe "nouvelle molécule" ou le groupe "traitement standard", on procédera à un tirage au sort. Ce sont les "essais phase III".

Si le "tirage au sort" peut paraître a priori non éthique, il faut comprendre que c'est, au contraire, la seule façon de savoir dans quelle mesure un nouveau traitement, dont l'efficacité est présumée, mais non prouvée, est réellement supérieur au traitement standard.

Tout au long du déroulement des essais, sont prévues des réunions d'évaluation et des contrôles par une Commission d'experts afin de s'assurer aussi bien de la qualité que de la sécurité des patients, l'essai pouvant être soit modifié soit arrêté si cette Commission le jugeait utile.

#### **PHASE ④ :**

Les "essais phase IV" consistent à suivre la pharmacovigilance, c'est-à-dire la déclaration de tout signe anormal inattendu dû à l'administration d'un produit médicamenteux.

Sont concernés tous les médicaments ayant suivi les 3 phases suivantes, et donc passés dans l'usage clinique courant après commercialisation. Ils permettent ainsi d'étudier une vaste population qui utilise cette thérapeutique.

L'objectif est de détecter les effets indésirables inattendus ou tardifs, et c'est le rôle de tout médecin traitant de les signaler.

Afin de faciliter les échanges d'information, la pharmacovigilance est organisée en un réseau de 31 centres régionaux et coordonnée par une Agence nationale : l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

## Les essais peuvent-ils être dangereux ?

Toutes les mesures juridiques et déontologiques ont été prises pour :

- sécuriser les essais
- et protéger les patients.

Tout essai doit reposer sur des arguments scientifiques valables, et surtout avoir pour but d'apporter un bénéfice aux patients, avec le minimum de risque. Dès 1945, au lendemain de la 2<sup>e</sup> guerre mondiale, et à partir du procès de Nüremberg les règles de bonne conduite de la recherche médicale sur l'homme ont été adoptées. Sont évoqués alors les principaux droits d'une personne qui se prêterait à une recherche clinique. Par la suite, plusieurs recommandations internationales et européennes les ont confirmés et complétés<sup>1</sup>.

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 bio-médicales dite Loi **Huriet-Serusclat**, qui a été revue par la suite en 1990 et 1995.

Elle organise et sécurise les essais, et surtout elle protège les patients en spécifiant le rôle des divers intervenants et les droits des patients dans les essais.

## Les essais sont-ils contraignants ?

Il est vrai que les protocoles des essais sont parfaitement planifiés. Mais cette rigueur dans la méthodologie permet aux patients de pouvoir, s'ils en sont bien informés, mieux participer au traitement et aux bilans de surveillance. Et surtout, cette précision dans l'organisation est un élément de qualité des soins qui a fait ses preuves.

## Arrive-t-il que l'on soit inclus dans un essai à son insu ?

La loi exige de recueillir le consentement "éclairé" du patient, signé par lui, après une information écrite et orale, sous couvert de lourdes peines pour les médecins.

<sup>1</sup> Déclaration d'Helsinki : 1964, revue en 75, 83, 2000 ; Convention européenne d'Oviedo en 1996, Directive Européenne 2001/20/CE.

Le patient a donc le droit d'être clairement et totalement informé :

- des objectifs de l'essai, son intérêt,
- de ses risques et inconvénients,
- de ses modalités et contraintes.

L'information doit être claire, loyale, objective. Elle est d'abord et avant tout orale, transmise par le médecin au cours d'un dialogue constructif qui sera complété par une fiche d'information écrite, au terme duquel le malade donnera son consentement. Un certain délai, compatible avec la sécurité et la qualité des soins, doit être laissé au malade s'il le souhaite pour réflexion et avis. Les évaluations actuelles tendent à montrer que l'information dispensée lors de l'entrée dans un essai est plus complète, plus élaborée que hors essai. Les objectifs du traitement, ses troubles secondaires possibles et risques éventuels sont souvent mieux décrits, ainsi que les contraintes liées à la surveillance. Mais, c'est tout au long de l'essai que le médecin se doit de poursuivre cette information de qualité et s'efforcer de répondre aux questions du malade.

Tout patient a formellement le droit de :

- refuser de participer à l'essai,
- ou quitter l'essai à tout moment tout en continuant de recevoir des soins de qualité,
- être assuré de la confidentialité et conformité aux règlements de la CNIL<sup>2</sup>,
- être indemnisé (lui ou ses ayants droits) en cas de dommage lié à l'essai,
- être informé, dès leur disponibilité, des résultats de l'essai (loi du 4 mars 2002)<sup>3</sup>.

## Qui décide, organise, contrôle les essais ?

Tout essai nécessite la collaboration de multiples acteurs.

- Celui qui propose le nouveau traitement, sur la foi d'arguments qui ont fait leurs preuves expérimentales, approuvés par des experts, c'est le Promoteur. Le **Promoteur** peut être un laboratoire pharmaceutique qui propose un nouveau médicament, ou encore une personne morale comme la Fédération des Centres de Lutte contre le Cancer, l'Assistance Publique, l'INSERM, etc.

<sup>2</sup> Commission Nationale Informatique et Libertés.

<sup>3</sup> Compte-tenu du déroulement de l'essai, les résultats n'en sont connus la plupart du temps qu'après plusieurs années.

- Le promoteur va ensuite le proposer aux médecins spécialistes : **les médecins investigateurs**, coordonnés par un Coordinateur expérimenté en ce domaine. Les médecins qui participent donc à l'exécution d'un essai doivent veiller à ce qu'il se déroule dans de bonnes conditions. Mais il est également important, comme le spécifie le Code de Déontologie médicale (qui est le Code des obligations médicales), que "la réalisation de l'étude n'altère pas la relation de confiance qui lie le médecin à son patient".
- **Un protocole** détaillé de l'essai sera rédigé. Il sera soumis, ainsi que la fiche d'information qui doit être remise au patient, à un Comité d'éthique, le **CCPPRB** (Comité Consultatif de Protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale).

**LE CCPPRB est un comité régional d'éthique constitué de 12 personnes, professionnels de la santé et de la société civile : médecins, infirmières, pharmacien, psychologue, juriste, spécialiste de l'éthique, et (trop rarement encore !) représentants des malades. Ce comité doit fonctionner en toute indépendance. Il peut accepter, demander des modifications, ou même refuser l'essai.**

Le comité communique au Ministre chargé de la Santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

**Aucun essai ne peut débuter sans son accord.**

Le protocole est également envoyé au Directeur de l'Établissement de soins qui signe une convention avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), le Conseil de l'Ordre des Médecins, et la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

## Tout malade peut-il participer à un essai ?

Chaque essai vise un objectif précis, ce qui implique un cadre bien établi pour pouvoir recevoir le traitement en question. Ce cadre est défini dans le protocole, exprimé sous la forme de "critères d'inclusion". Ces critères peuvent être liés à la résistance des patients (limites d'âge, insuffisance de tel ou tel organe suivant les effets secondaires du traitement à étudier, caractères et stade évolutif de la maladie en cause, traitements déjà reçus, etc.)

Ainsi, certaines informations diffusées par voie de presse, soulèvent-elles souvent un grand nombre de faux espoir, car ces restrictions ne sont jamais mentionnées, et souvent même les études en cours non confirmées.

## Les enfants peuvent-ils participer à un essai thérapeutique ?

Les cancers de l'enfant suscitent encore plus d'émotion que ceux de l'adulte. Et pourtant, plus de 85 % des enfants atteints de cancer vont guérir. Et ces progrès formidables ont été obtenus grâce à la rigueur des essais thérapeutiques engagés par les spécialistes en ce domaine, unis au-delà des différents hôpitaux, et souvent des frontières.

La recherche clinique est donc possible chez l'enfant, à condition qu'une information complète, loyale, soit donnée aux parents ou aux personnes titulaires de l'autorité parentale ou encore au représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles, ainsi qu'à l'enfant, de façon adaptée à son âge, bien entendu.

Trop souvent encore, l'information donnée aux parents ne répond pas à ces critères et il est indispensable de faire un travail en ce sens avec les professionnels, et des parents concernés. La récente Directive européenne de 2001/20 attache une place particulière à la recherche clinique chez l'enfant en spécifiant "*qu'il est indispensable de réaliser des essais cliniques impliquant des enfants afin d'améliorer le traitement existant...*" et "*qu'il est nécessaire de définir des critères de protection des enfants lors des essais cliniques*".

## Les essais cliniques concernent-ils les sujets âgés ?

Dans la grande majorité des essais thérapeutiques, les conditions d'inclusion fixent une limite d'âge, variable selon les cas.

Or, il a été prouvé, ces dernières années, que la frilosité qui freinait les professionnels à traiter activement les cancers chez les personnes âgées était souvent exagérée car les chimiothérapies et les chirurgies sont souvent aussi bien supportées que par les plus jeunes si les grandes fonctions (cœur, rein, foie...) sont conservées. Ainsi se dessine la nécessité de mener des études en ce sens, encadrées, bien entendu, de toutes les mesures de sécurité.

## Comment connaître les essais cliniques en cours susceptibles de m'intéresser ?

Le meilleur des interlocuteurs est et doit rester votre oncologue. Toutefois, il ne peut connaître tous les essais en cours et votre désir de savoir est légitime. Jusqu'à présent, en France, il n'existe pas de répertoire consultable officiel. Toutefois, la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) a installé sur son site internet, en partenariat avec la Ligue contre le cancer, la liste des essais en oncologie promus par la FNCLCC, liste actualisée tous les mois, ainsi que la liste des essais en cours dans les 20 Centres de Lutte contre le Cancer<sup>4</sup>.

## Internet modifiera-t-il les procédures des essais cliniques ?

La tendance actuelle est de regrouper sur internet les données communes à plusieurs essais dans des bases accessibles en temps réel par des cliniciens et biologistes participants à ces essais, ceci dans le cadre de procédures conformes aux règles de la CNIL, ce qui ouvre la possibilité à plus de patients d'entrer dans des essais<sup>5</sup>.

## Une expérience novatrice : les comités de patients.

C'est en 1998, à la suite des États Généraux des malades atteints du cancer, que la Ligue contre le Cancer et la Fédération des Centres de Lutte contre le Cancer ont pris l'initiative d'associer des patients, réunis en un "Comité de Patients" forts de leur expérience du vécu de la maladie, à des médecins responsables des essais thérapeutiques promus par la Fédération des Centres. Cette collaboration permet de mieux adapter l'information délivrée aux malades lors d'un essai, et de mieux prendre en compte leur qualité de vie. Cette initiative suscite l'intérêt d'autres institutions et est promise à se développer.

<sup>4</sup> FNCLCC: [www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr)  
Ligue contre le cancer : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

<sup>5</sup> <http://orphanet.infobiogen.fr>

# Découvrez La Ligue

Créée en 1918, La Ligue Contre le Cancer est une association à but non lucratif, régie par la loi de 1901 et reconnue d'utilité publique.

Rechercher, informer et prévenir, soutenir : trois pôles d'activité essentiels pour La Ligue Contre le Cancer, trois missions sur lesquelles, avec ses 102 Comités Départementaux, elle concentre ses efforts. Indissociables les unes des autres, ces actions concrétisent quotidiennement la mission de La Ligue : faire reculer la maladie et les souffrances qu'elle provoque.

## • UNE RECHERCHE QUI SE MET EN QUATRE

Parce que demain, grâce à elle, le nombre de guérisons pourra augmenter, la recherche est une activité essentielle de La Ligue. Plus de 60 % des fonds dont celle-ci dispose lui sont attribués. Pour piloter avec compétence et rigueur cette activité, La Ligue a mis en place un Conseil scientifique national et des Conseils scientifiques régionaux et départementaux.

Une organisation en quatre grands domaines permet de couvrir un champ de recherche le plus large possible :

- la recherche fondamentale sur le cancer ;
- la recherche appliquée, dont le but est d'améliorer le diagnostic et les traitements ;
- la recherche épidémiologique, autrement dit l'étude des facteurs de risque pour l'amélioration des conditions de prévention et de dépistage ;
- la recherche psycho-sociale pour mieux connaître et améliorer la compréhension des conséquences sociales et psychologiques de la maladie.

## • INFORMER POUR PRÉVENIR, PRÉVENIR POUR DÉPISTER

Dans la perspective d'une prévention du cancer, l'information passe par la sensibilisation de chacun au danger de certaines pratiques (consommation de tabac, d'alcool, exposition prolongée au soleil...), la présentation des facteurs de risque et l'éducation du public sur l'identification de certains symptômes. Autant d'enjeux pour lesquels La Ligue développe une large activité d'information et de communication, avec une documentation adaptée aux différents publics : brochures, affiches, expositions, films et campagnes de sensibilisation dans les grands médias.

## • DE L'AIDE MATÉRIELLE AU SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE

La réalité quotidienne à laquelle les malades et leurs proches doivent faire face appelle un soutien actif. Apportée par les bénévoles des Comités Départementaux, cette aide s'adresse aussi bien aux malades et à leur famille qu'aux anciens malades. Matériel, lorsque les frais augmentent alors que les ressources diminuent en raison de la maladie, ce soutien est aussi psychologique et social (démarches administratives, aide à la réinsertion des anciens malades).

En organisant les Etats Généraux des malades atteints de cancer, La Ligue a donné en 1998 et en 2000 une très forte impulsion pour que les malades soient mieux pris en charge. En donnant la parole aux malades, La Ligue a permis que soient connus et pris en compte leurs attentes et leurs besoins pour l'amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie.

Pour tout problème psychologique posé au malade ou à ses proches (relations entre conjoints, avec les enfants...), une solution est recherchée avec l'aide de psychologues de La Ligue.

## DEVENEZ LIGUEUR

L'action de La Ligue repose sur l'alliance d'hommes et de femmes de recherche, de médecine, de sciences humaines et de cœur, qui s'engagent sur tous les fronts pour lutter contre le cancer. Vous pouvez aussi nous aider...

- en adhérant au comité départemental de La Ligue le plus proche de chez vous ;
- en soutenant nos efforts, lors des grandes campagnes nationales, par vos dons ;
- en faisant une donation ou un legs (La Ligue est habilitée à recueillir dons, donations et legs exonérés de tous droits de succession) ;
- en participant à des opérations organisées par votre Comité Départemental.

## Un sérieux et une transparence reconnus

Depuis sa création, La Ligue adhère au Comité de la Charte de déontologie des organisations sociales et humanitaires faisant appel à la générosité du public.





*La Ligue vous aide et vous informe :*

## . Ecoute Cancer

(Service d'écoute anonyme)

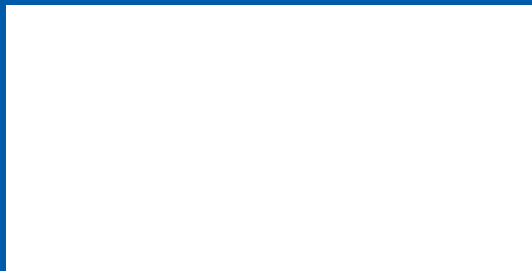
 N° Azur **0 810 810 821**

PRIX APPEL LOCAL

## . Internet

[www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

Votre comité départemental



Ligue Nationale contre le Cancer  
14, rue Corvisart . 75013 Paris  
Tél. 01 53 55 24 00

La Ligue tient à votre disposition  
les coordonnées des comités départementaux.



Recherche  
Prévention  
Action pour les malades