

Philippe Pignarre'

La crise des essais cliniques

De la mise sous contrôle des industriels par la société au contrôle de la société par les industriels

Le modèle des essais cliniques est devenu dominant et a fini par évacuer une pensée centrée sur la maladie (*disease centred model*) au profit d'une approche centrée sur les médicaments (*drug centred model*). Mais ce modèle ne tient plus et les tensions financières sur les firmes pharmaceutiques le révèlent. Il est temps que les patients reprennent place aussi dans ces choix de modèles d'essais cliniques.

Il n'est plus très original d'expliquer qu'entre les questions « techniques » et les questions politiques, il n'y a pas un rapport d'extériorité ; il est naïf de croire qu'il suffirait de débarrasser les premières des scories produites par les secondes pour que nous vivions dans un monde pacifié. Il n'y a pas d'un côté de bons outils techniques, une bonne science, et de l'autre, des intérêts économiques et financiers parasites qui troubleraient les bonnes règles de fonctionnement des premiers. Les choses sont plus compliquées et plus intéressantes : c'est la manière même dont s'articulent entre eux les techniques, les modes d'innovation, les programmes de recherche, qui modifient le monde dans lequel nous vivons. Faire de la politique implique donc d'aller se mêler de problèmes techniques et non pas de se battre

■ Auteur avec Isabelle Stengers de *La Sorcellerie capitaliste. Pratiques de désenvoûtement*, La Découverte, Paris, 2005 et de *Les malheurs des psy*, La Découverte, Paris, 2006.

pour leur isolement, leur sortie du débat, dans l'espoir que les « vraies » questions politiques pourront alors se déployer dans toute leur pureté. La question de la mise au point des médicaments est un bon exemple. Nous allons essayer de montrer comment ce qui paraît à première vue être seulement une technique banale, sans histoire, est le lieu stratégique où de multiples enjeux politiques se nouent. Il ne suffit pas en ce lieu précis de dénoncer la mauvaise qualité de nombreuses études cliniques pour régler le problème. Je vais donc traiter le sujet des médicaments à travers la question des essais cliniques.

L'histoire des études cliniques contrôlées est récente. La méthode a été mise au point à partir de la Seconde Guerre mondiale avec, en premier lieu, les antibiotiques. Un essai sur la streptomycine en 1949 confirmait l'intérêt de la nouvelle méthode en donnant des résultats spectaculaires. Le but de leurs initiateurs, ceux que l'on a appelé les « réformateurs thérapeutiques » aux États-Unis, était d'abord de faire le ménage dans la pharmacopée de l'époque. Personne n'a encore idée de l'importance que va prendre cette méthode. Progressivement elle s'est étendue à tous les médicaments, donc à tous les secteurs de la médecine en même temps qu'elle devenait plus exigeante.

Évidemment, les études cliniques n'ont pas été unanimement acceptées. La résistance s'est faite sous le mot d'ordre humaniste « ce sont toujours des malades différents que l'on soigne », contre la « réification » qu'impliquent les études cliniques. On verra que l'on n'en a pas fini avec ce mode de protestation et pourquoi nous n'avons aucune bonne raison de le reprendre à notre compte.

J'utiliserai tout au long de ce texte une opposition, que j'emprunte à deux auteurs américains, sociologues de la médecine, entre un *disease-centred model* et un *drug-centred model*². Pour ces deux auteurs, on est passé du premier modèle au second et ils illustrent cette proposition avec l'exemple de la psychiatrie.

L'illusion d'un modèle fort

Il faut réunir quatre conditions (et les industriels comme les chercheurs savent que c'est très difficile) pour pouvoir faire des essais cliniques :

- 2 Joanna Moncrieff, David Cohen, « Do antidepressants cure or create abnormal brain states? », *PLOS Medicine*, juin 2006. Cet article a été publié dans une excellente revue en ligne : <http://medicine.plosjournals.org>.
1. la possibilité de créer des groupes de patients les plus homogènes possibles atteints d'une même maladie ;
2. la possibilité d'administrer à la moitié d'entre eux une thérapeutique semblable : la même substance chimique en même quantité ;

3. la possibilité d'administrer à l'autre moitié des patients un placebo qui ne soit, en principe, pas différentiable de la thérapeutique dont on teste l'efficacité, ou un médicament de référence également non-différentiable et dont l'efficacité a elle-même déjà été contrôlée;
4. l'existence d'outils (échelles) permettant de juger, sur une période de temps limité (dépassant rarement un an), l'évolution de la pathologie, les éventuels effets indésirables.

On a longtemps pensé que l'on avait défini là une méthode infaillible pour tester toutes les thérapeutiques existantes ou en projet. L'idée d'un « modèle fort » s'est imposée. Les études cliniques ont eu un effet réorganisateur profond sur la médecine en obligeant à la définition de groupes de patients « atteints de la même pathologie » et à la création d'échelles et de tests. C'est évident en psychiatrie : l'épisode de 1972 où on s'est aperçu que les psychiatres américains étiquetaient « schizophrène » des patients que les psychiatres britanniques étiquetaient, eux, « bipolaires » aboutira à la mise au point du DSM-III en 1980³. Mais c'est vrai aussi en cancérologie dans la définition des tumeurs. On voit très clairement apparaître le *drug-centred model* avec sa capacité à réorganiser des pans entiers de la médecine.

Dès lors, certains ont pensé que ce ne sont pas seulement les médicaments inventés classiquement par l'industrie pharmaceutique qu'il serait intéressant de tester de cette manière mais aussi les médecines alternatives, les remèdes homéopathiques, les psychothérapies. Mais l'intention n'était pas naïve : c'était évidemment pour leur régler leur compte ! Il n'y avait là que des placebos ! La méthode des essais cliniques ne constitue donc pas seulement ce qu'on pourrait appeler un modèle « dominant », mais bien plus un modèle « dominateur ».

Un modèle en crise

Mais depuis quelques années, de manière totalement imprévue, ce modèle est entré en crise. L'aspect le plus évident de cette crise est le retrait du marché de médicaments qui avaient pourtant franchi l'épreuve des essais cliniques (le Vioxx). Il y a aussi l'incertitude et le doute qui se répandent comme une traînée de poudre à propos de classes entières de médicaments : les antihypertenseurs, les traitements de substitution au moment de la ménopause, les neuroleptiques. Quel est leur véritable bénéfice/risque ? Les nouveaux sont-ils meilleurs que les anciens ?

Ce qui est présenté comme un modèle fort se révèle de plus en plus être un modèle faible !

³ Sur cet épisode voir Pierre Pichot, *Un Siècle de psychiatrie*, Les empêcheurs de penser en rond, Paris, 1996.

Il apparaît, en premier lieu, qu'il ne s'agit pas « d'une méthode » qu'il suffirait d'appliquer. Ce n'est pas un test de conformité défini une fois pour toutes. C'est une série d'épreuves multiples : il faut plusieurs études cliniques aux buts différents (réparties en quatre phases successives : phase 1, phase 2, phase 3, phase 4) pour obtenir une AMM (autorisation de mise sur le marché). Chaque étude est à inventer de manière particulière, même si les autorités de santé ont créé des *guidelines* à suivre dans les différentes indications. À quel autre médicament (ou placebo) va-t-on se comparer ? À quelles doses ? Pendant combien de temps ? Quels critères va-t-on observer ? Il faut bien faire des choix (et bien étudier les choix faits par les industriels de protocoles qui ont toujours pour objectif de dissimuler les inconvénients et de mettre en valeur les avantages de leurs nouvelles molécules).

Une question très importante a surgi : la question du temps ; on ne peut pas le « réduire » pour le faire « entrer dans le laboratoire » (au sens où les sociologues des sciences parlent de laboratoire). Or les médicaments inventés sont de plus en plus des traitements chroniques. Le modèle des médicaments modernes est davantage le neuroleptique pris toute une vie, que l'antibiotique pris quelques semaines. On a donc été amené à définir l'efficacité d'un médicament sur des « critères intermédiaires », souvent sur des constantes biologiques. Mais ce genre de critères s'est révélé peu fiable : un antihypertenseur peut certes faire baisser la tension mesurée, mais savoir s'il protège efficacement contre un accident cérébro-vasculaire est une autre affaire, alors que c'est la seule chose qui importe. On ne le saura qu'avec de vastes études de cohortes durant 20, 30 ans que les industriels du médicament n'ont aucune raison de financer puisqu'elles se terminent quand leur médicament n'est plus protégé par un brevet. Les autorités de régulation américaines viennent de refuser de donner une autorisation de marché à un médicament (le torcetrapib) augmentant le « bon » cholestérol qui n'était jugé que sur des critères intermédiaires⁴. Cela pourrait bien faire école, mais faire exploser tout le système car la phase des essais cliniques s'allongera alors de manière considérable (jusqu'en 2011 au lieu de 2007 dans ce cas précis).

La question est posée de ce qu'on mesure et de ce qu'on ne mesure pas (ce que l'on ignore des effets induits par une substance prise sur une

⁴Shannon Pettypiece, Michelle Fay Cortez, « Drug delay casts doubt on Pfizer's growth plan », *International Herald Tribune*, 26 novembre 2006.

très longue période mais aussi ce que l'on est obligé d'oublier pour que l'étude clinique soit concrètement réalisable). De ce point de vue, l'exemple des lobotomies massivement pratiquées entre 1945 et 1952 est intéressant :

qu'est-ce que l'on prenait en compte et qu'est-ce que l'on ne mesurait pas qui faisait que cela a semblé, si bien marcher à l'époque, à tel point que des psychiatres, certainement pas animés de sentiments maléfiques, ont été aussi enthousiastes ?

Les tests doivent être en permanence réadaptés aux promesses des nouvelles molécules qui arrivent sur le marché : souvent les tests existants sont incapables de saisir le type de petites différences que fait une nouvelle molécule. Chaque grande nouvelle famille d'antidépresseurs a ainsi obligé les cliniciens et les chercheurs à mettre au point de nouveaux tests et échelles d'évaluation. Avec les tests déjà existants, toutes les différences que ces nouvelles classes étaient censées faire restaient invisibles. C'est ici la dynamique du *drug-centred model* que l'on voit à l'œuvre.

Comment cela tient ?

Toute une série de pratiques (médecines alternatives, homéopathie) sont « coincées » entre la description du modèle comme un « modèle fort » et sa réalité comme modèle faible. Cela se traduit de la manière suivante :

1. la méthode est imparable ; vous devez vous y soumettre
2. si vous obtenez des résultats positifs, on constatera que le protocole n'était pas assez rigoureux. Ce qui n'est pas difficile à démontrer car le protocole d'une étude clinique est toujours un compromis afin d'être techniquement réalisable. Il peut donc toujours être considéré comme insuffisant.

Mais ce qu'il est intéressant de constater, c'est que pour continuer à fonctionner, le modèle doit rester faible. Allonger trop les études entraînerait en contradiction avec la logique des brevets. Faire des études cliniques trop scientifiques se retournerait en son contraire : on ne démontrerait plus rien.

Si c'est un modèle faible, qu'est-ce qui le fait donc tenir ? Pour répondre à cette question nous devons maintenant examiner comment ce modèle fabrique une nouvelle économie de la médecine et, par là même, participe de la fabrication d'une nouvelle société.

En premier lieu, les études cliniques sont une machine à recruter des patients et à vérifier que « ça tient » : la façon dont les patients ont été sélectionnés pour participer à l'étude (tel ou tel type de pathologie) a permis de montrer un effet statistiquement significatif d'une molécule sur ce groupe ainsi sélectionné.

Il est ensuite intéressant de constater que dans la suite chronologique des différentes études cliniques qui constituent le « développement »

du médicament, le nombre de patients recrutés augmente sans cesse: les premières études sont faites sur une dizaine de patients, les dernières sur plusieurs milliers. Le médicament « prépare » son « entrée en société », mord de plus en plus profondément sur l'ancienne société pour la refabriquer.

Les études cliniques fabriquent du lien entre des acteurs hétérogènes: actionnaires, industriels, chercheurs, cliniciens, patients, pouvoirs publics. Ce lien prend la forme d'un pacte juridique contractuel (le protocole de l'étude). Chaque étude réussie, consolide ce pacte dont l'évolution est suivie de prêt par les actionnaires représentés par les analystes financiers (valorisation d'un laboratoire pharmaceutique sur la base de ce que les banquiers appellent son « pipe-line », soit l'ensemble de ces produits en phase de développement clinique). On voit couramment les résultats d'une seule étude clinique faire s'envoler ou s'effondrer le cours en bourse de l'entreprise concernée.

Ce sont ces caractéristiques complémentaires qui transforment le modèle faible en modèle fort. C'est justement dans les cas où cet environnement n'existe pas (ou est moins puissant), qu'un espace existe pour que se développent de gigantesques polémiques sur la nature des protocoles. Il n'y a pas eu beaucoup de polémiques autour du Plavix (clopidogrel) de Sanofi-Aventis dont la supériorité sur l'aspirine à faibles doses n'est pourtant qu'infime⁵. À la différence des polémiques récurrentes sur l'homéopathie, et sur les psychothérapies.

Comment est-on passé du *disease-centred model* au *drug-centred model* ?

Nous avons jusqu'ici fait semblant de croire que les études cliniques sont nées à partir de rien, dans le cerveau fertile des réformateurs théra-

⁵ Ainsi Philippe Even et Bernard Debré (*Avertissement aux malades, aux médecins et aux élus*, Le Cherche midi, Paris, 2002, p. 212-213) constatent que pour comparer le Plavix de Sanofi à la banale aspirine, il a fallu 19 185 patients suivis pendant 2 ans. Et on a ainsi seulement mis en évidence que les accidents artériels étaient de 5,32 % sous Plavix contre 5,83 % avec l'aspirine. « Et pourtant le médicament est 25 à 50 fois plus cher que l'aspirine » s'étonnent les deux auteurs.

peutiques américains qui voulaient mettre les prétentions de l'industrie pharmaceutique à l'épreuve. Ce n'est pas le cas: les études cliniques sont venues reformater, recouvrir un mode que l'on pourrait dire « primitif » d'études cliniques. Quand les chercheurs allemands à la suite de Paul Ehrlich (1854-1915) mettent au point les premiers sulfamides (qui seront à l'origine de nombreuses classes de médicaments: anti-infectieux, anti-allergiques, antidiabétiques, neuroleptiques, etc.), ils réalisent leurs inventions grâce à une série d'allers et retours entre l'étude de ce que font les substances sur des cellules, sur des

animaux vivants et sur des êtres humains. Nous sommes alors en plein *disease-centred model*. La maladie qui mobilise les efforts des chercheurs allemands est d'ailleurs, ce qui n'est pas un hasard, celle qui apparaît alors comme la plus menaçante : la tuberculose.

Il ne s'agit pas là d'un « mode de connaissance » au sens où nous avons employé cette formule pour parler des études cliniques, mais bien plutôt d'un « mode d'invention » dont le maître mot est la *prédictivité*. Les allers et retours doivent permettre d'identifier des tests précliniques qui soient le plus prédictifs possibles de ce que fera la molécule chez un être humain.

La prédictivité est depuis ces travaux jusqu'à aujourd'hui le conceptacle qui définit la recherche pharmaceutique : pouvoir tester des molécules, quelque soit leur origine, sur « quelque chose » qui donnera de sérieuses indications sur son usage ultérieur chez un être humain.

Les études cliniques telles que nous venons de les décrire de manière détaillée dans la première partie de cet article se sont « emparées » de ces essais primitifs mais elles les ont retravaillés, réglés, formatés, prolongés, organisés, préparant le retournement du *disease-centred model* en *drug-centred model*.

Le but des essais a changé : ce n'est absolument pas la prédictivité qui intéresse les réformateurs thérapeutiques et leurs successeurs dans les Agences du médicament, c'est seulement de connaître le rapport bénéfices/risques. Les deux opérations se sont confondues au profit du second objectif. On emploie d'ailleurs, à juste titre, de moins en moins le mot *essai* et de plus en plus le mot *étude* pour décrire ces opérations.

L'hypothèse que je soumetts à la discussion est que plus les études cliniques s'organisent autour de ce second objectif et plus la *prédictivité* baisse. La prédictivité suppose en effet le maximum d'interactions, d'allers et retours, alors que la connaissance du ratio bénéfices/risques suppose des opérations menées de manière linéaire, les unes après les autres : ce n'est plus l'interactivité qui dicte l'avancée des travaux mais, au contraire, la suite logique des expériences dans leur linéarité. Les résultats d'une phase permettent de passer à la phase suivante. Les allers et retours, les interactions, sont ce qui menace alors la rigueur du déploiement de l'appareil de la connaissance. Progressivement, tout ce qui fait interaction entre la phase du développement et la phase de la recherche sera éliminé.

C'est le modèle même d'invention des médicaments qui, sans que les acteurs en aient eu une claire conscience, était mis en cause, bureaucratisé. Les dirigeants de l'industrie pharmaceutique n'ont pas

vraiment vu venir l'ensemble des conséquences de ce grippage du modèle d'invention qui devient pourtant de plus en plus évident à partir de la fin des années 1970. Était-elle d'ailleurs capable de rendre compte de la manière dont elle inventait les médicaments ? N'a-t-elle pas été la première victime de la façon, souvent truquée, dont elle a raconté l'histoire des inventions des médicaments pour tenter de l'embellir (en recyclant, par exemple, l'idée d'une articulation entre recherche fondamentale et recherche appliquée) ? Elle a cru aussi à de multiples reprises qu'il serait facile de mettre au point de nouveaux modes de fabrication de prédictivité alors qu'ils n'ont, de manière générale, pas tenus leurs promesses. Le dernier exemple en date est celui de la génétique.

On pourrait résumer les choses ainsi : la régulation qui accompagne la montée en puissance du modèle des études cliniques impose de séparer de plus en plus la phase de « recherche » de la phase de « développement ». Elles deviennent techniquement et logiquement différentes alors qu'elles formaient auparavant un tout en interaction s'auto-justifiant. La question est de savoir si la « recherche » peut continuer à être productive quand elle est ainsi, pratiquement, séparée de la phase du « développement ».

Si la recherche publique fournit des cibles biologiques sur lesquelles tester les nouvelles molécules, on pourra avancer. C'est ce qui s'est passé dans le domaine du cancer depuis plusieurs années où le problème est de faire fondre une tumeur. Mais c'est là un modèle de maladie et aussi un modèle de traitement qui sont assez simples. Dans d'autres domaines, où on agit sur des systèmes de causes et d'effets extrêmement complexes, c'est seulement ce que font les anciennes molécules déjà sur le marché qui reste le fil conducteur le plus sûr pour tester les nouvelles molécules : on regarde si les nouvelles molécules font « à peu près » la même chose que les médicaments déjà commercialisés sur une série de tests cellulaires, sur organes, sur animaux entiers, sans que l'on en comprenne toujours très bien la logique avec ce qui se passe en clinique humaine. On est alors passé au *drug-centred model*. Il faut bien constater que plus le modèle du *drug-centred model* s'impose et plus le rythme de l'innovation baisse.

Le système a changé de centre de gravité. L'ancien modèle de prédictivité (englouti par les études cliniques standardisées) permettait de s'intéresser aux grandes maladies existantes et reconnues comme telles. Il s'agissait en permanence de créer de toutes les manières possibles (elles furent parfois sauvages) des raccourcis entre les patients et les opérations de test de molécules.

Conséquences politiques des problèmes techniques

Nous pouvons maintenant comprendre ce que nous posions comme une hypothèse en introduction. La période actuelle pourrait être caractérisée de quatre manières :

1. l'ère des *me-too*, c'est-à-dire des médicaments qui se copient les uns les autres,
2. l'ère des génériques, c'est-à-dire des médicaments mis sur le marché il y a plus de vingt ans et qui restent médicalement utiles,
3. mais aussi (paradoxalement en apparence) l'ère des médicaments dont le prix pour la collectivité devient exorbitant⁶ : c'est le prix du déclin,
4. l'ère de l'extension du champ de la médecine en fonction de la découverte d'applications possibles pour des molécules aux indications peu claires *a priori* : requalifications de difficultés, de troubles, de conduites en « maladie ».

Ainsi la psychiatrie se voit redéfinie comme une médecine des comportements et des conduites. Les deux récents rapports de l'Inserm sur les troubles mentaux et des conduites chez l'enfant et l'adolescent publiés en 2002 et en 2005 sont les tentatives les plus osées de ce type de redéfinitions.

Mais on n'est pas encore au bout de tous les effets produits par ce changement de « moteur ». Puisque les médicaments, malgré la faible inventivité, sont devenus le moteur du système, l'industrie pharmaceutique essaie de pousser l'avantage en proposant un nouveau modèle de relation entre les patients et les médecins : la publicité directe vers les consommateurs pour les médicaments de prescription comme c'est déjà le cas aux États-Unis ; mais, en même temps, il n'est pas question pour elle de remettre en cause le monopole de la prescription par le corps médical. Il garantit en effet le maintien des rapports de pouvoir : l'industrie pharmaceutique veut des « consommateurs » de médicaments et non pas des « usagers ». Publicité directe et monopole de la prescription verrouillent ce système.

Il serait donc faux de croire que le *drug-centred model* implique la totale disparition du *disease-centred model*. Celui-ci survit, on pourrait dire ici « de manière idéologique », pour cimenter le système. L'erreur pourrait donc être de rêver à un retour au *disease-centred model* ou à une utilisation du *disease-centred model* pour contrôler toutes les caractéristiques effrayantes du *drug-centred model*. En agissant ainsi, on

⁶ Le prix de la prise en charge médicamenteuse du cancer du colon est passé aux États-Unis de 500 \$ en 1999 à 250 000 \$ en 2004. Sur ces augmentations vertigineuses des coûts, lire Deborah Schrag, « The price tag on progress. Chemotherapy for colorectal cancer », *NEJM*, 351, 4, 21 juillet 2004.

aiderait seulement à cimenter toujours davantage le nouveau système... S'il faut, par exemple, s'opposer au droit pour l'industrie pharmaceutique de faire de la publicité à la télévision et dans les journaux pour ses médicaments de prescription, ce n'est pas pour défendre le monopole de la prescription pour les médecins, c'est pour s'opposer à tout ce qui renforce le pouvoir de «l'offre», et vise donc à nous assujettir en consommateurs aveugles.

La seule voie prometteuse pourrait être celle qui transforme les «consommateurs» en «usagers», c'est-à-dire qui implique les patients dans la production et la gestion des savoirs sur les médicaments. On peut penser que les outils les plus efficaces seront des associations de patients indépendantes de l'industrie pharmaceutique mais financées par la Sécurité sociale ou les mutuelles. Il se trouve que c'est désormais indispensable également du point de vue des Agences en charge du médicament: elles ont besoin, comme on l'a vu à la lumière des crises récentes, d'une connaissance sur les médicaments qui ne soit pas seulement limitée aux conclusions des études cliniques faites par les industriels. Il nous faut savoir ce que font les molécules qui s'accumulent dans l'organisme pendant de longues périodes. Cela ne passera sans doute pas par une simple amélioration de la pharmacovigilance, mais par de véritables études de suivi des médicaments dont les protocoles doivent être totalement imaginés. Cela suppose des usagers actifs.