



## La recherche clinique du laboratoire au patient

*Francine Fiore*

**Expérimentale, fondamentale et clinique, la recherche biomédicale est essentielle à la santé des populations et des personnes. Elle est cependant surveillée d'une façon étroite. Elle fait l'objet d'un encadrement serré par Santé Canada et d'une réglementation visant à protéger les patients. Mais ces derniers sont-ils bien à l'abri des effets indésirables graves ou au contraire sont-ils surprotégés ? Les fonds de recherche insuffisants compromettent-ils la naissance de médicaments qui pourraient sauver des vies ou du moins améliorer la qualité de vie des patients ? Nous avons tenté de trouver des réponses à ces questions.**

**L**ENTEMENT MAIS SÛREMENT, la recherche trace le chemin d'un médicament du laboratoire au chevet du patient. De la souris à l'humain, il y a plus d'un pas et de nombreux obstacles à franchir. La toute première étape de ce long processus comporte ce que l'on appelle les **études précliniques**. Après avoir découvert une nouvelle molécule, les chercheurs doivent la tester sur des cellules, des tissus et des animaux de laboratoire afin d'en établir l'efficacité et l'innocuité.

Ensuite, arrive la **phase I**, soit celle des premières études portant sur l'innocuité du médicament produit (*tableau*). C'est aussi celle de la première administration chez des humains, soit des sujets volontaires en bonne santé. Les études de pharmacocinétique, les études sur les interactions médicamenteuses et celles sur les doses font également partie de cette phase.

Puis, on passe à la **phase II**, celle de l'évaluation du futur médicament chez des patients atteints de la maladie visée par le produit afin de s'assurer de l'efficacité de la molécule et d'en établir la posologie.

Une fois cette étape passée, il faut vérifier l'effet du produit auprès d'un groupe plus important de personnes sur une longue période, ce qui se passe à la **phase III**. Il s'agit de recueillir des données précises en vue d'une évaluation plus exhaustive des risques et des avantages associés au médicament. Souvent, il s'agit d'études comparant l'agent à l'étude avec un produit de la même classe destiné au traitement de la même maladie. Cette étape sera déterminante pour le lancement de la molécule sur le marché.

Avant de se retrouver sur les tablettes des pharmacies, les nouveaux médicaments doivent obtenir l'approbation de Santé Canada. Il s'agit de l'**homologation** du produit. Cette étape consiste à revoir toutes les données recueillies au cours des travaux cliniques afin de confirmer l'innocuité, l'efficacité et la posologie du nouveau médicament avant son lancement officiel sur le marché.

La commercialisation, qui vient ensuite si les résultats sont probants, ne signe pas la fin des travaux. Une fois le produit en vente, la recherche se poursuit au cours de ce qu'on appelle la **phase IV**

### Étapes de la recherche pharmaceutique

Stade	Nombre de patients	Durée	Objet
Recherche préclinique	Aucun	De 18 mois à 3 ans	Étude de l'efficacité et de la toxicité du composé en laboratoire
Phase I	De 20 à 100	Maximum 2 ans	Étude de l'innocuité et détermination de la dose
Phase II	De 100 à 300	De plusieurs mois à 2 ans	Étude de l'innocuité à court terme dans une certaine mesure, mais surtout de l'efficacité de l'agent
Phase III	De 100 à 3000	De 2 à 3 ans	Vérification de l'innocuité, de l'efficacité relative et de la posologie
Examen et approbation	Aucun	De 1 à 2 ans	Vérification de l'innocuité, de l'efficacité et de la posologie
Phase IV	De 100 à plusieurs milliers	Aucune limite	Vérification de l'innocuité, de l'efficacité et de la posologie

Source : Module 2 : Recherche pharmaceutique. Dans : Conseil de formation pharmaceutique continue. *Médecine factuelle : une approche intégrale*. Ville Saint-Laurent ; le Conseil 2005. Pp. 24-30. Reproduction autorisée.

(ou étude de pharmacovigilance). Ces études sont importantes pour s'assurer de l'utilisation optimale du médicament. Ces travaux visent à confirmer l'usage pour l'indication approuvée dans des études de mortalité et de morbidité ainsi que dans des études épidémiologiques.

### La protection du public

Le public court-il des risques en consommant les nouveaux médicaments ? Est-il bien protégé ? L'est-il trop ? Certains médicaments ont été retirés du marché, alors que de nombreux médecins considéraient qu'il s'agissait d'excellents produits. Santé Canada serait-il trop sévère ?

« Il est très difficile de répondre à cette question, estime **M. Jacques Bouchard**, directeur du Bureau de gastro-entérologie et des maladies infectieuses et virales, à Santé Canada. Même les études de phase III, les plus importantes, sont limitées en ce qui concerne le nombre de patients et la durée. Par conséquent, nous ne pouvons évaluer de façon définitive l'innocuité à long terme d'un produit sur la population. Ainsi, même si l'on croit avoir posé un jugement acceptable en ce qui concerne l'efficacité et la toxicité, il est possible que plus tard, à la suite de l'utilisation

plus répandue du médicament dans un milieu non surveillé, il puisse y avoir des effets imprévus. Lors d'une étude clinique, les patients présentent des caractéristiques particulières et bien déterminées. Par conséquent, ces études ne couvrent pas tous les types de patients ni toutes les possibilités cliniques. »

Actuellement, Santé Canada fait des recommandations afin d'accroître les exigences relatives aux nouveaux médicaments. Les sociétés pharmaceutiques en font autant, conscientes de l'imperfection de la situation et craignant en outre des poursuites de la part des consommateurs. « Personne ne souhaite lancer un médicament qui pourrait causer des problèmes plus tard. »

M. Bouchard indique que le dossier soumis aux agences de réglementation pour l'approbation d'un médicament est à peu près le même partout dans le monde. À la suite des efforts soutenus des groupes de travail de la Conférence internationale d'harmonisation, il y a une uniformisation des dossiers. Il ne reste ensuite que des différences régionales. Les médicaments génériques font également l'objet d'études précises. Ces derniers devraient agir de la même façon que le médicament d'origine si les concentrations plasmatiques sont semblables. « Par

conséquent, ni les médecins qui les prescrivent ni les patients qui les utilisent ne devraient avoir de craintes relativement aux médicaments génériques», précise M. Bouchard.



Dr Yvon Cormier

### Des cerveaux et des fonds

À l'Université Laval, la recherche biomédicale est réalisée dans cinq centres de recherche affiliés, généralement des hôpitaux, et couvre tous les grands secteurs de la médecine. Globalement, le budget de recherche tourne autour de

110 millions de dollars par année. « Pour fonctionner de manière optimale, c'est-à-dire pour réaliser tous les projets présentés par nos chercheurs, il nous faudrait au moins le double de cette somme », soutient le **Dr Yvon Cormier**, vice-doyen à la recherche, à l'Université Laval.

Actuellement, l'état de la recherche biomédicale se situe à un niveau intermédiaire, fait remarquer le vice-doyen. « Nous ne sommes pas dans les pires années, ni dans les meilleures, estime-t-il. De 30 % à 60 % des demandes de subvention soumises aux Instituts de recherche en santé du Canada portent sur d'excellents projets. Cependant, seulement 26 % d'entre elles ont été acceptées cette année et 15 %, l'année dernière. Il est triste de voir des chercheurs chevronnés qui ne bénéficient pas de subvention pour réaliser leurs projets. »

L'Université Laval regroupe environ 260 chercheurs. En ce qui concerne la relève, les effectifs de haut calibre sont difficiles à recruter. « Il existe une importante concurrence avec, par exemple, l'Alberta et l'Ontario où l'on offre aux chercheurs des conditions de travail exceptionnelles, indique le Dr Cormier. On va les chercher à coup de millions. Par conséquent, les chercheurs qui désirent plus de subventions s'installent dans ces provinces. »

Une autre voie s'ouvre cependant aux chercheurs : le secteur privé. « La recherche biomédicale a de plus en plus besoin des fonds provenant de sociétés pharmaceutiques, explique le Dr Cormier. Il ne faut pas avoir peur de la recherche subvention-

née par l'industrie. Toutes les entreprises ont des règles à respecter. C'est très bien surveillé et il y a un contrôle précis. »

Une récente étude sur les recherches faites sur des antidépresseurs indique que toutes les données ne seraient pas publiées, particulièrement lorsque les résultats sont négatifs<sup>1</sup> (voir Biais de publication, p. 19). « Il est vrai que certaines études négatives ont déjà été camouflées, admet le Dr Cormier. Toutefois, aux États-Unis, la loi actuelle oblige les chercheurs à soumettre à la Food and Drug Administration tous les résultats. »

D'après le Dr Cormier, le Québec était très fort il y a 25 ans dans le domaine de la recherche biomédicale à la suite de la création du Fonds de recherche en santé du Québec. « Nous étions vraiment en avance sur les autres provinces, se souvient-il. On allait chercher beaucoup plus que notre part de financement, compte tenu de la proportion de notre population. Maintenant, on se situe dans la moyenne. Pour une proportion de 25 % de la population canadienne, on obtient le quart des subventions fédérales. La qualité de notre recherche est excellente. Sur le plan des biotechnologies, nous sommes les premiers au Canada. » L'Université Laval encourage par ailleurs les chercheurs à mettre au point des technologies au sein de sociétés qu'ils créent. « L'Université accorde une licence aux chercheurs, mais conserve la propriété des brevets, ce qui lui permet de recevoir des redevances. Autrement, elle n'aurait pas les moyens de mettre au point les médicaments », souligne le Dr Cormier.

Le **Pr Jacques Turgeon**, directeur du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), estime lui aussi que le niveau de financement n'est pas suffisant. Néanmoins, selon lui, la recherche fondamentale et clinique évaluée par les pairs progresse rapidement, même si le pourcentage de financement diminue. « Il y a trois ou quatre ans, environ 25 % des projets soumis étaient financés. Au dernier concours, seulement 15 % ont reçu des fonds. Les organismes



Pr Jacques Turgeon

Photo : Production multimédia CHUM

1. Turner EH, Matthews AM, Linardzios E et coll. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 252-60.

subventionnaires ont augmenté leurs enveloppes, mais le nombre de chercheurs qui obtiennent de l'argent est de plus en plus restreint. »

Bien que le nombre de projets subventionnés soit à la baisse, les fonds ont doublé au CHUM. « En ce qui concerne la recherche fondamentale et clinique, le budget est passé d'environ 14,5 millions de dollars en 1997 à 32 millions l'année dernière. Cependant, la recherche clinique a besoin d'être stimulée et mieux développée même si elle se situe à un excellent niveau, précise le P<sup>r</sup> Turgeon. Nous avons besoin d'infrastructures permettant d'attirer l'industrie pharmaceutique. On est moins concurrentiel pour assurer le financement, car il s'agit d'un marché international et il faut faire partie de réseaux bien organisés pour se présenter comme des milieux attractifs. »

### **Ce que le médecin doit retenir**

Selon le P<sup>r</sup> Turgeon, la création de nouveaux médicaments repose sur la gestion du risque. « Par exemple, d'excellents médicaments ont été lancés sur le marché, puis retirés en dépit de réponses fantastiques chez certains patients, précise-t-il. Par contre, pour la population générale, le risque associé devenait plus grand que les avantages sur le plan individuel. » Il s'agit là de l'aspect fondamental des travaux de pharmacogénomique réalisés par le P<sup>r</sup> Turgeon, soit la variété interindividuelle de la réponse aux médicaments.

La médecine génomique pourrait en fait être l'une des solutions de l'avenir. « Nous voulons faire de la médecine personnalisée, précise-t-il. Par conséquent, au lieu d'avoir à retirer un médicament du marché, on tente de déterminer des biomarqueurs permettant de repérer les patients présentant un risque d'effets secondaires et ceux qui pourraient bénéficier du traitement. » Bien sûr, une telle démarche peut revenir cher, mais elle permet de réduire certains coûts. En effet, environ 30 % des hospitalisations sont dues à une utilisation inappropriée d'un médicament. L'objectif est de choisir les patients qui vont répondre à un produit donné et de traiter les autres différemment. Par exemple, auparavant, on visait 100 % du marché pour un médicament, alors que seulement 65 % des patients pouvaient en bénéficier. La nouvelle stratégie serait

de cibler 65 % du marché et d'obtenir des résultats chez 100 % des sujets.

Une importante partie de la recherche biomédicale est effectuée dans les grands centres hospitaliers universitaires par des médecins qui sont eux-mêmes chercheurs. « L'objectif est d'informer le plus de médecins possible sur la recherche en cours, précise le P<sup>r</sup> Turgeon. Au CHUM, nous avons créé un réseau de médecine familiale afin de faire profiter tous les patients de la recherche en cours. Je pense que ces derniers sont très bien protégés. Néanmoins, ils doivent être bien renseignés sur les protocoles de recherche afin de donner un consentement éclairé. Il faut leur faire comprendre l'étude à laquelle ils participeront en tenant compte de leur situation personnelle, de leurs émotions, de leur degré de stress, etc. »

Les médecins traitants, pour leur part, ont également besoin d'être bien renseignés sur la recherche biomédicale. Un document intitulé *Le médecin et la recherche clinique*, publié en 2007 par le Collège des médecins du Québec, les informe justement des normes et des divers modes d'encadrement des études. La publication rappelle, par exemple, que « le contexte de la recherche, même s'il crée de nouvelles exigences, ne diminue en rien les obligations déontologiques, légales et réglementaires auxquelles tout médecin est tenu. »<sup>2</sup>

Surveillance, financement adéquat, information des patients, des chercheurs et des médecins traitants constituent donc les mots-clés de la réussite de la recherche clinique. Grâce aux différents protocoles, des personnes malades peuvent profiter de molécules avant-gardistes, souvent bien avant que ces derniers ne soient disponibles sur le marché. Cependant, la protection des intérêts de chacune des parties engagées dans ce processus long et complexe qu'est la recherche biomédicale demeure un aspect fondamental. La révision des règles d'encadrement de la recherche ainsi qu'une ouverture assurant différents modes de financement ne peut qu'améliorer la situation actuelle, précisent les experts. 🍷

2. Collège des médecins du Québec. *Le médecin et la recherche clinique*. Le Collège : Montréal ; 2007. 42 p. Site Internet : [www.cmq.org](http://www.cmq.org).