

Médicaments testés sur les humains

Le coût éthique de la délocalisation

●●● **Patrick Durisch**, *Renens*
Déclaration de Berne

Étape centrale du processus de recherche et développement (R&D) d'un médicament, les essais cliniques (tests sur les humains) sont souvent menés parallèlement sur des sites disséminés dans plusieurs pays. Entre 60 % et 70 % du budget R&D y sont consacrés, soit 80 à 90 milliards de dollars sur les 130 dépensés annuellement par l'industrie pharmaceutique mondiale pour mettre au point de nouveaux médicaments. Une fois une substance active découverte, synthétisée et étudiée en laboratoire, il faut, en effet, en tester l'efficacité et l'innocuité sur les humains avant qu'elle puisse être commercialisée. Les firmes le font au moyen de trois vagues d'essais servant de base à l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Une quatrième phase post-homologation est parfois entreprise, mais cette dernière étape est critiquée car, peu supervisée, elle servirait davantage des buts commerciaux que scientifiques.

Délocalisation

Si la majorité des essais cliniques sont réalisés aux États-Unis et en Europe, on observe, depuis le début du siècle,

un mouvement de délocalisation vers les pays en développement ou émergents. De 10 % en 1991, la part des tests menés dans les marchés émergents a passé à 40 % en 2005 ; entre 2006 et 2010, elle a continué d'augmenter, alors que la part d'essais cliniques menés en Europe occidentale et aux États-Unis a chuté de 55 % à 38 %. Si l'absence d'un registre international complet et contraignant complique le chiffrage des essais, les estimations indiquent toutes la même tendance : la délocalisation est à l'œuvre, en particulier pour les essais les plus coûteux (ceux de la phase 3 qui requiert le plus de participants). Les pays les plus en vue, comme la Chine, l'Inde, le Brésil, la Russie, l'Argentine, l'Ukraine ou l'Afrique du Sud, représentent un énorme marché pour les multinationales pharmaceutiques. Mener des essais cliniques dans ces pays permet donc de préparer le terrain et de fidéliser au passage le corps médical ainsi que les autorités.

Délocaliser entraîne également une importante réduction des coûts. La main-d'œuvre, le recrutement et le suivi sont meilleur marché dans les pays du Sud ou de l'Est. Les sujets potentiels y sont en outre plus nom-

Les tests de médicaments sur des êtres humains concernent toutes les grandes firmes pharmaceutiques, y compris les suisses Roche, Novartis et Actelion. Ils sont de plus en plus délocalisés et s'accompagnent de fréquentes violations éthiques. L'association suisse la Déclaration de Berne a demandé à nos autorités d'agir sans attendre.

breux et plus enclins à prendre part à un essai car celui-ci représente souvent leur seule option de traitement. Le coût global d'un patient en Inde est ainsi deux à trois fois moins élevé qu'aux Etats-Unis.

Les réglementations étant aussi plus laxistes dans ces pays, les procédures y sont souvent plus rapides et les mesures de protection des sujets de recherche moins sévères. Recruter dans des pays en développement peut aller jusqu'à réduire de six mois la durée d'un essai. Ecourter la phase de recherche clinique permet alors d'allonger d'autant la très lucrative période de commercialisation du médicament.¹

Cette « mondialisation des essais cliniques » est problématique car elle ne profite pas réellement aux pays de destination en termes de disponibilité ou d'accès aux traitements. Elle s'accompagne en outre de violations éthiques majeures, comme plusieurs enquêtes journalistiques l'ont montré, notamment celles menées par la Déclaration de Berne en Argentine, en Inde, en Russie et en Ukraine.²

Dans les pays en développement ou émergents, la majorité de la population n'a pas accès aux soins de santé de base car il n'existe pas de sécurité sociale ou d'assurance maladie. La participation à un essai clinique, perçue comme risquée dans les pays industrialisés, représente pour beaucoup l'espoir d'accéder à une (meilleure) prise en charge. Lorsqu'une firme délocalise ses tests de médicaments dans le seul but d'accélérer ses recherches, sans trop se soucier de la pertinence des essais pour la population testée ni du degré de protection qui leur est accordée, sa conduite s'apparente alors à une forme d'exploitation de la vulnérabilité des populations locales.

Réglementation éthique

Plusieurs standards éthiques internationaux ont pourtant été élaborés au fil des ans (et des scandales), avec comme point commun de placer l'intérêt des individus et leur protection avant celui de la science et de la société.

La Déclaration d'Helsinki (DoH), adoptée par l'Association médicale mondiale en 1964, puis amendée plusieurs fois (la dernière fois en octobre 2013), est le texte de référence dans le domaine. Moins sévères que la DoH en matière éthique, notamment concernant l'utilisation du placebo et l'accès au traitement à la fin de l'essai clinique, les *Lignes directrices de bonnes pratiques cliniques*, élaborées en 1996 par la Conférence internationale sur l'harmonisation,³ sont plus largement utilisées comme standard de référence, notamment par les agences du médicament. Le Conseil de l'Europe ainsi que le Conseil des organisations internationales des sciences médicales ont aussi élaboré des règles éthiques impératives, à suivre lors de toute recherche biomédicale impliquant des êtres humains.

La réglementation par contre est moins sévère dans les pays en développement et les capacités de contrôle y sont moins grandes. Plusieurs enquêtes ont constaté de graves manquements en matière d'obtention du consentement éclairé des participants, d'utilisation problématique de placebo

1 • Chaque jour de commercialisation supplémentaire d'un médicament en situation de monopole (protégé par un brevet) peut se chiffrer au-delà du million de dollars.

2 • Voir la p. 19 de ce numéro. (n.d.l.r.)

3 • Elle réunit les autorités et l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des Etats-Unis.

comme preuve d'efficacité, d'absence d'indemnisation en cas d'effets secondaires graves et d'accès au traitement à la fin du test.

Comme les tests se déroulent souvent simultanément sur plusieurs sites internationaux, lorsqu'une branche est entachée de violations éthiques ou de manque de fiabilité scientifique, c'est l'ensemble de l'essai clinique qui est compromis. Le risque que des médicaments vendus dans notre pays aient été testés ailleurs dans des conditions éthiquement discutables est donc important. D'autant plus que l'agence chargée de l'autorisation des médicaments en Suisse, Swissmedic, exerce des contrôles éthiques insuffisants.

Nouvelle loi suisse

Au début de cette année, la Suisse s'est dotée d'une nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) qui vise à protéger la dignité, la personnalité et la santé des sujets de recherche. Elle complète le dispositif législatif actuel, à savoir la loi sur les produits thérapeutiques (LPTH) datant de 2001. La LPTH continuera de réglementer les procédures d'autorisation de mise sur le marché ainsi que l'autorisation formelle des essais cliniques, alors que la nouvelle LRH fera référence aux principes éthiques liés aux projets de recherche. Elle détaillera leur supervision, les questions de transparence ainsi que la coordination entre les différentes instances.

Les standards de protection des participants aux essais cliniques seront donc renforcés grâce à la LRH. Il faut s'en réjouir. Mais cela ne concerne que les recherches menées en Suisse. La LRH a manqué le coche de la mondialisation des essais cliniques. Elle ne four-

nit pas de base légale claire pour coordonner le contrôle éthique des activités de recherche à l'étranger avec les autorités des pays concernés.

Il faut donc se tourner vers la LPTH pour trouver une base légale concernant le respect des normes éthiques dans le cadre d'essais cliniques faits à l'étranger. La LPTH stipule que la documentation sur les essais cliniques suisses doit permettre de démontrer que les essais sur l'être humain ont été accomplis selon les règles des bonnes pratiques reconnues. Les études réalisées à l'étranger doivent ainsi être conformes aux mêmes principes que ceux de la LRH et il revient à Swissmedic de s'assurer que tel est bien le cas.

Enfin, la LRH prévoit la mise en place d'un registre public, mais il ne concernera que les essais cliniques menés en Suisse. Tous les tests délocalisés n'y figureront pas. Il ne sera pas toujours possible de savoir quels essais cli-



niques sont à la base de quelles décisions d'autorisation. En matière de transparence, la législation suisse n'en est donc qu'à ses balbutiements.

Si le sujet est peu débattu en Suisse, l'Union européenne, par contre, avance sur ces questions de transparence. L'Agence européenne du médicament envisage de rendre publics tous les rapports d'essais cliniques en sa possession, une fois l'autorisation de commercialisation octroyée.

En comparaison, l'opacité et l'inertie de Swissmedic sont flagrantes et vont à l'encontre de son mandat de prestations octroyé par le Conseil fédéral. Avant tout examen d'homologation, Swissmedic devrait exiger des promoteurs que tous les essais cliniques, et pas seulement ceux effectués en Suisse, soient répertoriés dans le registre public prévu par la LRH.

Enfin, Swissmedic doit rendre publique l'intégralité des rapports d'essais cliniques en sa possession, comme l'envisage son pendant européen. Les données générées dans le cadre d'essais cliniques ne relèvent pas du secret industriel, comme l'a confirmé à plusieurs reprises le Médiateur européen (ombudsman) ; elles devraient être considérées comme un bien public et publiées intégralement.

Autorités trop passives

Les autorités helvétiques devraient urgemment agir en étant plus sévères sur le respect des aspects éthiques et en instaurant davantage de transparence. Elles ne peuvent pas prendre systématiquement pour argent comptant les avis de comités d'éthique locaux ni les propos rassurants de l'in-

dustrie pharmaceutique. Il s'agit d'un impératif moral, mais aussi de santé publique.

Les premières réactions de nos autorités politiques sont loin d'être rassurantes. Suite à une interpellation⁴ déposée au Parlement, le Conseil fédéral estime qu'« aucune mesure urgente n'est nécessaire » au niveau de Swissmedic pour renforcer le contrôle éthique des essais cliniques menés à l'étranger. En outre, il ne prend pas position sur la question de la transparence et attend de voir l'issue des débats au niveau de l'UE avant d'avancer sur cette question. Enfin, le Conseil n'entend pas combler la lacune de la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain, à savoir l'absence de dispositions sur la dimension internationale de la recherche biomédicale.

Une fois de plus, il faudra attendre qu'un nouveau scandale éclate ou que des pressions politiques externes contraignent la Suisse à prendre des mesures dans l'urgence. Un manque de proactivité bien regrettable, alors que notre pays pourrait envoyer un signal fort au monde entier s'il daignait agir contre les tests de médicaments non éthiques, qui représentent une violation des droits humains.

P. D.

4 • « Pour la commercialisation en Suisse de médicaments testés de manière irréprochable », interpellation 13.3987 de Marina Carobbio (PS) au Conseil national du 27 septembre 2013.

Déviations autour d'essais cliniques

Schizophrènes privés de traitement

Tester un médicament contre placebo, c'est pratique lorsqu'on veut obtenir des résultats clairs. Mais administrer une « pilule de sucre » à des patients qui ont besoin d'un traitement, alors que ce n'est pas méthodologiquement indispensable, c'est dangereux et éthiquement douteux. Pourtant c'est ce qu'a fait la firme états-unienne Merck, dans une étude clinique menée dès 2010, en très grande majorité dans des pays du Sud et de l'Est, dont l'Argentine. L'étude, approuvée par les autorités argentines, portait sur l'utilisation d'un médicament antipsychotique, le Saphris (asenapine), chez des adolescents victimes de schizophrénie. Certains des participants ont donc reçu un placebo à la place de leur traitement. A la suite d'une dénonciation anonyme, l'étude a été suspendue, mais aucune procédure judiciaire n'a été ouverte.

Des orphelins pour cobayes ?

En mars 2013, des parlementaires ukrainiens ont affirmé que trois essais cliniques de compagnies internationales menés entre 2011 et 2012 sur des enfants - notamment orphelins - ont violé des dispositions de la loi, dont la procédure de consentement. Parmi ces tests figure celui de la firme suisse Actelion sur le Tracleer (bosentan), un traitement contre l'hypertension artérielle pulmonaire.

L'implication d'enfants est soumise au consentement des deux parents ou, s'il est orphelin, d'un représentant de l'Etat. Les députés affirment que cela n'a pas été le cas pour plusieurs de ces enfants. Les autorités ukrainiennes ont démenti les accusations et les compagnies impliquées sont restées silencieuses. Une enquête officielle a été lancée, mais ses résultats n'ont pas été publiés.

Décès sans compensation

Bien que dûment réglementée, l'annonce d'effets secondaires survenant lors de tests de médicaments laisse à désirer en Inde. La tentation est de les dissimuler par crainte de mettre en péril le test ou de perdre des participants. De source officielle, plus de 2600 décès ont eu lieu dans le pays dans le cadre d'essais cliniques entre 2005 et 2012, sur quelque 40 000 participants.

Au total pourtant, seuls 22 décès ont été attribués aux médicaments testés en 2010 et 16 en 2011. Les familles compensées en 2010 ont obtenu environ 3000 à 4000 francs. Une paille comparée au préjudice subi et aux millions que rapportent les médicaments une fois mis sur le marché. Cette disproportion a suscité une vive émotion en Inde et a incité le Parlement à réévaluer la méthode de calcul des compensations (processus en cours).

P. D.

Voici quelques exemples pour illustrer les violations éthiques qui peuvent accompagner les tests de médicaments sur des humains vulnérables (voir nos pp. 15-18).