

a 61950



WHO/Mal/294
29 mai 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

CONSIDÉRATIONS FONDAMENTALES SUR L'ORGANISATION DES ESSAIS
MASSIFS DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES¹

par le

Dr Ian A. McGregor
(Medical Research Council Laboratories, Gambie)

L'évaluation de l'efficacité chimiothérapique d'un médicament antipaludique se fait aujourd'hui selon une procédure type qui commence au laboratoire avec l'isolement du composé chimique et se poursuit par une succession d'opérations très minutieuses et variées de sélection jusqu'au point où la toxicité et l'efficacité thérapeutiques peuvent être éprouvées sur l'homme au moyen d'une série d'essais cliniques, ordinairement à échelle réduite. Ce n'est qu'une fois ces étapes franchies que le médicament est soumis à un essai en grand sur le terrain, phase dont l'importance ne peut être assez soulignée. L'administration expérimentale d'un médicament à une population de quelque envergure ne constitue pas un moyen rapide d'évaluer l'activité d'un médicament; elle ne diminue pas non plus, en quoi que ce soit, la nécessité d'une étude préalable très sérieuse du produit au laboratoire et sur le plan clinique. Avant d'envisager l'exécution d'un essai pratique en grand, on doit avoir réuni suffisamment de renseignements généraux sur le mode d'action et la valeur du nouveau médicament. Il faut notamment être déjà renseigné sur la dose utile, le taux d'absorption, le temps pendant lequel une concentration efficace subsiste dans le sang, le mode d'action contre le plasmodium et les manifestations toxiques, bénignes et sévères, du nouveau produit.

¹ Ce document a été présenté à la réunion technique de l'OMS sur la chimiothérapie du paludisme (Genève, novembre 1960) sous la cote : document de travail No 1.

Il s'ensuit que l'essai en grand occupe une place distincte, mais limitée, dans l'évaluation systématique d'un nouveau médicament, place que l'on peut comparer à celle des quelques pierres qui viennent couronner le faite d'une pyramide. Essentiellement, un tel essai est entrepris pour observer les effets d'une médication massive sur une population choisie et l'on peut donc normalement s'attendre à ce que :

- a) il confirme l'action du médicament à une dose déterminée;
- b) il indique si le médicament est acceptable pour la population traitée et, partant, quelle pourra être son utilité dans les campagnes d'éradication du paludisme;
- c) il fasse connaître la valeur du médicament comme moyen prophylactique;
- d) il révèle, peut-être à un stade précoce, l'existence de souches de plasmodium résistantes à l'action du médicament; et
- e) il démontre, en liaison avec les investigations entomologiques requises, l'effet de l'administration du médicament sur les indices de transmission du paludisme dans la région considérée.

On peut fort bien concevoir une campagne d'administration massive d'un médicament qui ne serait pas autre chose qu'un projet de recherche mais, la plupart du temps, un tel essai est entrepris avant tout pour évaluer l'efficacité du médicament en vue des grandes campagnes d'éradication du paludisme. Ceci étant, il est évident qu'avant même d'envisager un essai en grand, on doit vérifier que le médicament à éprouver répond à certaines exigences fondamentales :

1. Il ne doit exercer aucun effet toxique, bénin ou sévère, susceptible d'éveiller la méfiance de la collectivité à laquelle on l'administre.
2. Il doit exercer une action satisfaisante après administration d'une dose unique.
3. S'il n'exerce pas une action profonde sur le cycle érythrocytaire de la croissance du plasmodium, mettant rapidement et complètement fin à cette croissance, il faut pouvoir l'associer à quelque autre médicament possédant un tel pouvoir.

D'autres propriétés souhaitables pourraient être ajoutées aux précédentes, mais celles-ci représentent des exigences essentielles à défaut desquelles, de l'avis de l'auteur, il serait vain d'entreprendre un essai pratique à grande échelle. En bref, l'administration du médicament doit provoquer un minimum de perturbations dans la vie communautaire normale, ne doit pas s'accompagner d'un nombre appréciable d'effets secondaires fâcheux et doit au contraire apporter des améliorations évidentes pour la population.

Il est peu de branches de la médecine où la surveillance médicale soit aussi peu concentrée que dans la recherche pratique, et c'est pourquoi la décision concernant le nombre d'habitants à englober dans l'essai doit être mûrement réfléchie. Elle sera prise en consultation avec un statisticien et la communauté devra être suffisamment importante pour répondre aux nécessités de la statistique tout en ne dépassant pas les limites au-delà desquelles la surveillance médicale deviendrait difficile.

Etant donné que l'étude des médicaments antipaludiques doit nécessairement se faire dans des régions d'holo- ou d'hyperendémicité, on doit présumer que la majorité des habitants possèdent un certain degré d'immunité contre le paludisme. La dose de médicament à administrer sera donc fixée en fonction des besoins des membres les moins immuns et la population devra contenir un pourcentage représentatif de ces sujets, soit de très jeunes enfants et de femmes enceintes.

La collectivité soumise à l'essai doit être pleinement disposée à coopérer, c'est-à-dire à se soumettre aux examens préalables, à recevoir le médicament et à accepter les examens ultérieurs aussi longtemps qu'il sera nécessaire. On a beaucoup écrit sur l'utilité d'une propagande intensive avant et pendant les opérations pratiques pour stimuler cette coopération et il semble que cette utilité soit partout admise aujourd'hui. La campagne de propagande doit cependant être conçue et organisée en fonction de la population à examiner et l'assistance d'un sociologue familiarisé avec les habitudes locales peut être d'un immense secours à cet égard.

Toutefois, dans les communautés primitives, les facteurs de réussite les plus importants sont le prestige et la personnalité des personnes qui conduisent l'essai. D'où la nécessité d'assurer que chaque membre de l'équipe qui entre directement en contact avec la population possède des aptitudes personnelles en harmonie avec sa tâche. Cette remarque est particulièrement importante pour le choix du chef d'équipe.

L'effectif de l'équipe dépendra de l'ampleur des investigations à entreprendre, mais on devra s'efforcer de le maintenir aussi réduit et homogène que possible. Outre sa compétence technique, chaque membre de l'équipe devra être absolument digne de confiance. Il est souhaitable que quelques-uns, ou même la totalité des membres de l'équipe, soient bien connus et estimés de la population; si cette condition n'est pas réalisable, on désignera sur place une notabilité qui fera fonction de proposé aux relations publiques. Les médecins faisant partie de l'équipe devront être disposés, en plus de leurs fonctions normales, à examiner et à traiter les malades rencontrés au cours de l'essai.

Le chef d'équipe suivra de très près les progrès réalisés à chaque étape de l'essai et une parfaite entente devra régner entre lui et les autres membres de l'équipe. Il les encouragera à lui signaler sans délai tous les écueils rencontrés, aussi minimes puissent-ils paraître à première vue, et il organisera de fréquentes discussions communes pour étudier l'avancement des travaux et les améliorations possibles. Le chef d'équipe ne se contentera pas de surveiller l'application générale du plan de l'essai et d'en évaluer les résultats mais il participera dans une certaine mesure à l'exécution de chaque étape des opérations. Ainsi, il pourra juger lui-même, par comparaison, des progrès accomplis et dépister d'emblée les erreurs et les difficultés.

Le plus grand problème dans l'administration massive d'un médicament est d'assurer que le médicament est effectivement pris par ceux à qui il est destiné. Dans les campagnes exécutées pour lutter contre le paludisme ou l'extirper totalement, on a appliqué des programmes d'auto-administration : les médicaments étaient mis à la disposition des collectivités, mais l'ingestion du médicament laissée entièrement à la discrétion des individus. Une méthode aussi hasardeuse ne doit cependant pas

être employée dans un essai pratique destiné à évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament. La seule méthode d'administration satisfaisante dans ce cas est celle où les membres de l'équipe distribuent le médicament selon une liste nominative et assistent eux-mêmes aux prises du médicament, dont ils tiennent un relevé. Tous les effets secondaires observés sont notés immédiatement mais la plus grande prudence s'impose dans la façon d'interroger les individus sur les effets toxiques qu'ils ont pu ressentir. On évitera toujours les questions directes, car elles risquent d'éveiller la méfiance et la crainte de l'action médicamenteuse.

Pendant toute la période d'observation qui suivra le traitement, on mettra le plus grand soin à dépister toute lame positive. Lorsqu'un examen positif sera signalé, on contrôlera immédiatement le relevé des doses absorbées par le donneur. Si ce relevé indique que l'ingestion du médicament a été satisfaisante, et sous réserve que le sujet n'ait pas vomis peu de temps après la prise (ce qu'il faudra toujours vérifier à ce stade par des questions directes), on envisagera la possibilité d'une résistance au médicament. Il est très difficile d'affirmer de façon certaine qu'une résistance au médicament est apparue, car la persistance de la parasitémie après une administration apparemment réussie du médicament peut encore s'expliquer par un échec de la médication plutôt que par une propriété intrinsèque du parasite. L'échec d'une médication sera dû à quelque anomalie du malade, peut-être à son inaptitude à absorber une quantité efficace de la substance médicamenteuse ou à un métabolisme anormal de cette substance après l'absorption. Le diagnostic différentiel ne peut être posé que si l'on démontre qu'il y a eu persistance de la parasitémie malgré un traitement satisfaisant et après que le parasite a été transplanté dans un nouvel individu sensible, soit par sous-inoculation de sang, soit par la piqûre d'un moustique infecté par le porteur initial. Une telle recherche n'est pratiquement pas possible sur le terrain et, selon l'auteur, on devrait créer dans quelque région non impaludée un centre international qui étudierait avec précision les parasites prétendus résistants qui sont dépistés dans les opérations antipaludiques.

Si la parasitémie persiste alors même que, d'après les relevés exécutés sur place le médicament a été convenablement administré et ingéré, il faut prendre immédiatement contact avec le malade et lui administrer une seconde fois la dose fixée pour l'essai. Des lames de sang (goutte épaisse et étalement) seront prélevées au moins journalièrement pendant un minimum de dix jours. La persistance de la parasitémie ou le retour des parasites dans le sang après une absence de quelques jours confirmeront l'hypothèse d'une résistance ou l'échec du médicament et l'on évaluera le degré de cette anomalie en augmentant la dose de médicament et en observant les nouveaux résultats. Enfin, mais uniquement s'il est bien prouvé qu'il y a eu résistance ou échec de la médication, on s'attaquera à l'infection au moyen d'un autre médicament.

Les considérations précédentes font clairement apparaître la nécessité d'un système précis de relevés; la mise au point d'un tel système devra retenir l'attention dès les premiers travaux préparatoires de l'essai pratique. Le système adopté ne devra pas seulement permettre de noter les renseignements essentiels, mais aussi de les noter de façon à faciliter l'analyse statistique ultérieure des résultats. Il faudra en particulier que l'on puisse identifier exactement les individus composant la population. Dans les régions primitives, il n'est pas rare que plusieurs personnes du même village portent le même nom et il devient nécessaire de noter non seulement le nom et l'adresse des habitants, mais ceux de leurs parents. On doit aussi noter le sexe, l'âge approximatif et tous les signes distinctifs particulièrement évidents.

Enfin, à aucun moment des opérations on ne doit oublier qu'un essai pratique en grand est un épisode dans les relations publiques. On doit savoir qu'il ne peut réussir sans la bonne volonté et la participation active des membres d'une collectivité que l'on dérange dans leurs occupations quotidiennes, et c'est pourquoi chacun doit aborder sa tâche dans un esprit d'humilité et de tolérance et agir avec compréhension et sympathie.