

► La protection et le bien-être des participants à la recherche reposent sur des principes de respect de la personne humaine, bienfaisance, justice, égalité, et de rigueur scientifique. En découlent des règles (consentement préalable, confidentialité, équilibre bénéfices/risques, équité, publication des résultats...) reprises dans des textes de loi et dans des normes de Bonnes Pratiques Cliniques appliquées par les acteurs de la recherche (promoteurs, comités d'éthique, investigateurs...). ◀

Éthique dans les essais cliniques

Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique

Christophe Goussard



Institut de Recherches Internationales Servier, 6, place des Pléiades, 92415 Courbevoie Cedex, France.

Principes fondateurs

La notion de protection des personnes dans les pratiques de recherche apparaît dans les années 1930 en Allemagne où elle se développe pendant la République de Weimar. Après la Seconde Guerre mondiale, une prise de conscience internationale s'opère en matière d'éthique des expérimentations humaines pour la protection des individus [1].

L'origine des principes

En 1947, le Tribunal international de Nuremberg a défini un code fait de dix règles, et universellement connu sous le nom de « Code de Nuremberg ». Ce Code « reconnaît » que l'expérimentation sur l'homme « pour le bien de la société » est admissible et stipule que « le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel » (Article 1) et doit être préalable [2]. Suivent, en 1948, la Déclaration universelle des droits de l'homme à laquelle sont attachés les principes de liberté, sécurité, égalité et dignité humaine, puis en 1949, le Code international d'éthique médicale, et en 1964, la Déclaration d'Helsinki [2].

La Déclaration d'Helsinki

Adoptée par l'Association Médicale Mondiale en 1964 [3], son objectif était de définir les bases de l'éthique dans la recherche biomédicale et de constituer un guide pour les médecins qui y participaient. Au fil des révisions, des précisions ont été apportées concernant la protection des individus en général, celle des individus

vulnérables, ou encore l'usage du placebo.

On retrouve dans la version de 1975 les principes énoncés dans la version initiale, la primauté de l'être humain sur l'intérêt de la science et de la société, et le recueil du consentement éclairé du sujet pour participer à l'étude. La responsabilité de l'étude repose sur la personne médicalement qualifiée qui la conduit. Un comité d'éthique (CE) indépendant doit être mis en place afin de revoir les protocoles d'études pour évaluation et avis. Pour les populations vulnérables (handicap physique ou mental) et les personnes mineures, le consentement doit être obtenu auprès du représentant légal. Enfin, le sujet doit bénéficier de la meilleure méthode diagnostique ou thérapeutique.

La version de 1983 prévoit que dans le cas des mineurs, le consentement du mineur sera obtenu en complément de celui de son représentant légal. Dans la version de 1989, il est précisé que le comité d'éthique, indépendant du promoteur et de l'investigateur, doit suivre les lois et réglementations du pays où est conduite la recherche. En 1996, il est ajouté que l'utilisation du placebo est possible dans certaines études, seulement s'il n'existe pas d'autre méthode diagnostique ou thérapeutique éprouvée.

Alors que dans les versions précédentes, elle était considérée comme un guide et que la loi du pays était souveraine, la version de 1996, puis celle de 2000, précisent qu'aucune exigence réglementaire, juridique ou éthique nationale ne peut éliminer ou réduire le niveau



de protection des sujets humains tel que cela est défini dans la Déclaration. Cette version prévoit qu'avant de donner son consentement, le participant sera informé en plus des objectifs et des contraintes de la recherche, des sources de financement et des conflits d'intérêt potentiels des chercheurs. Ces informations sont également transmises au comité d'éthique. Dans le cas où le consentement ne peut être obtenu par écrit, il doit être documenté de façon formelle et attesté par un témoin. Les raisons spécifiques d'impliquer dans une recherche des sujets dans un état les rendant incapables de donner leur consentement doivent être établies dans le protocole pour examen et accord du comité d'éthique. Dans ce cas, le protocole doit établir que le consentement de demeurer dans l'étude doit être obtenu aussi rapidement que possible du sujet ou de son représentant légal autorisé (exemple : cas des recherches menées en situation d'urgence...).

La recherche impliquant des sujets chez lesquels il n'est pas possible d'obtenir le consentement, même par procuration, doit être conduite seulement si l'état mental ou physique empêchant l'obtention du consentement est une caractéristique de la population concernée par la recherche. La recherche n'est justifiée que s'il est vraisemblable que les populations y participant vont en tirer bénéfice.

Le placebo, ou l'absence de traitement ne peuvent être envisagés que s'il n'existe pas de méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique éprouvée.

Une attention particulière doit être portée aux populations qui ne bénéficieront pas directement des résultats de la recherche. À ce titre, la participation des volontaires sains ne doit pas être exclue. L'importance de l'objectif doit alors dépasser les risques et les contraintes. Il est aussi mentionné que les populations vulnérables ne peuvent être incluses que si l'étude ne peut être conduite que dans une telle population du fait de ses caractéristiques. Celles qui sont économiquement et médicalement défavorisées doivent être reconnues, en leur assurant une protection adaptée.

Le comité d'éthique doit non seulement être indépendant du promoteur et de l'investigateur, mais dégagé de toute influence extérieure. Il suit l'avancement de l'étude et l'investigateur doit l'informer de la survenue d'événements indésirables graves. À la fin de l'étude, le participant doit bénéficier de la meilleure méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique disponible. Enfin, que les résultats de la recherche soient positifs ou négatifs, ils doivent être publiés ou rendus publics.

Les modifications apportées à la dernière version révisée, issue de la Conférence d'Edimbourg en octobre 2000, ont fait l'objet de débats, controverses et finalement d'éclaircissements lors des assemblées de 2002 et 2004, à l'origine de « notes de clarification » qui s'ajoutent maintenant au texte principal.

Les précisions apportées concernent l'usage du placebo. Les essais contrôlés *versus* placebo sont éthiquement acceptables, même si une thérapeutique éprouvée est disponible, si pour des raisons irréfutables, scientifiques ou méthodologiques, ils sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'une méthode ou que la méthode étudiée concerne une pathologie mineure de telle sorte que le sujet n'encoure pas de risques supplémentaires ou irréversibles. En 2004, la

garantie pour le participant de bénéficier des meilleurs soins à l'issue de l'étude est renforcée.

En définissant les grands principes éthiques, la Déclaration d'Helsinki a très fortement influé sur la création et l'évolution des lois et règlements éthiques (inter)nationaux de la recherche biomédicale.

Les institutions

L'Association Médicale Mondiale a été créée en 1947 [4]. Les *Institutional Review Board* (IRB) apparaissent dans les années 1970 [5]. Les principales instances éthiques internationales datent des années 1990. Dépendantes de l'OMS avec l'ERC (*Research Ethic Review Committee*), de l'UNESCO avec le CIB (Comité International de Bioéthique) ou du Conseil de l'Europe avec le CAHBI (Comité ad hoc d'experts pour la bioéthique), devenu le CDBI en 1992 (Comité directeur pour la bioéthique), elles assurent l'harmonisation des principes et des pratiques.

La plupart des pays où sont conduites des recherches cliniques possèdent actuellement leurs comités d'éthique à l'instar des pays de la communauté européenne [6] et des États-Unis. Mais un certain nombre de pays en voie de développement où se font des essais cliniques ne sont pas encore dotés de comités d'éthique ou ces comités ne sont pas suffisamment indépendants.

En France, la loi Huriet-Sérusclat (1988) instaure les comités consultatifs pour la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales (CCPPRB) en 1991 [7], transformés en comités de protection des personnes (CPP) en 2004 [8]. Ni instance éthique, ni instance réglementaire, leur objectif est de vérifier que le promoteur et les investigateurs respectent, dans la construction de leur projet, les dispositions de la loi et des règlements en matière de recherche biomédicale [9, 10].

Dans le domaine scientifique, les premiers systèmes d'autorisation des produits de santé sont créés dans les années 1930 aux États-Unis (avec la FDA) puis les années 1950 au Japon.

En Europe, ce sont le Conseil de l'Europe, la Commission européenne et l'Agence européenne du Médicament (EMA) qui assurent l'encadrement des essais cliniques, l'homogénéisation des pratiques et le respect de la réglementation [11]. En France, l'Agence française du médicament devenue Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) en 1998 encadre la conduite des recherches biomédicales soumises à son autorisation préalable [12].

Les textes de référence

Les principales lignes directrices encadrant les activités de recherche biomédicales sont publiées au cours des



années 1990 et 2000 [13, 14]. Citons : les lignes directrices pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains en 1993 (UNESCO, révision en 2002) ; la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe en 1997 [15] ; les lignes directrices de l'OMS sur les comités d'éthique instaurées en 2000 [16], l'énoncé de la politique d'éthique de la recherche au Canada la même année, puis les directives européennes en 2001 et 2004 [17].

Des normes de bonnes pratiques sont édictées à la fin des années 1980 : bonnes pratiques cliniques (BPC françaises publiées en 1987, européennes 1990), bonnes pratiques de laboratoire et bonnes pratiques de fabrication en 1989. L'ensemble des bonnes pratiques appliquées au niveau international (exemple ; texte ICH-E6 sur les BPC, applicable aux États-Unis, en Europe et au Japon depuis 1996) guide l'évaluation, le suivi et le contrôle éthique et scientifique des activités liées au développement des médicaments. Le guide des BPC ICH figure en annexe de la réglementation fédérale aux États-Unis tandis que la commission européenne en a fait une directive européenne (2001/20/CE) « *relative à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain* » [9].

En France, la révision de la loi Huriet-Sérusclat et la transposition des textes européens est à l'origine de la loi sur le droit des patients en 2002 [18] et de la modification de la Loi Huriet en Loi de Santé Publique (LSP) du 9 août 2004 [8] qui organise les CPP dont l'avis relatif à un projet de recherche biomédicale doit obligatoirement être favorable pour sa mise en œuvre.

Grands principes éthiques

Si les grands principes éthiques sont à peu près les mêmes dans tous les pays, l'encadrement juridique est très variable d'un pays à l'autre. Leur application assure la protection des droits de l'homme dans les situations de recherche.

Protection des participants

Elle repose sur les principes suivants.

Le premier est celui de la dignité de la personne selon lequel la santé, le bien-être, les soins, le respect de la vie privée et des données personnelles passent avant les objectifs de la recherche. En découle la règle du consentement [19-22]. Le consentement doit être personnel, préalable à toute implication dans une activité de recherche, libre, éclairé et exprès. Toute personne se prêtant à une recherche doit être informée de ses droits et des garanties prévues par la loi pour sa protection. Le participant dispose d'un délai de réflexion entre l'étape

d'information et le recueil par écrit de son consentement. Dans certains cas particuliers, le consentement peut être recueilli en présence d'un témoin indépendant qui atteste par écrit de la volonté de la personne à participer à la recherche. Le consentement peut être librement retiré à tout moment sans justification et sans que cela entraîne une perte de chance pour le malade.

Le second principe est celui de bienfaisance et celui de non-malfaisance, dont découle la règle de l'évaluation du rapport risques-bénéfices. Leur répartition doit être équitable entre tous les groupes et classes de la société. La recherche ne doit pas comporter de risques ou de contraintes disproportionnés par rapport aux bénéfices potentiels. Les risques doivent être évalués et contrôlables de manière satisfaisante pour qu'une étude soit entreprise.

Enfin, le troisième est le principe de justice dont découle la règle d'équité qui interdit l'exploitation au profit de la recherche de populations vulnérables quand il est possible de faire autrement. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations chez lesquelles elle est menée ont de réelles chances d'en bénéficier.

Justification de la recherche biomédicale

Toute recherche doit :

- être scientifiquement justifiée sur la base d'une connaissance approfondie de l'état de l'art en la matière et par une expérimentation animale préalable appropriée.

Elle doit répondre aux critères de qualité scientifiques reconnus :

- être effectuée dans le respect des normes et obligations professionnelles applicables,
- être conduite par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent,
- être approuvée par les instances compétentes après un examen pluridisciplinaire et indépendant.

En corollaire à ces prérequis, les responsabilités des intervenants (investigateur, promoteur de l'essai, moniteur, etc.) d'une étude doivent être clairement définies, identifiées et assumées par un personnel qualifié [23-27].

Comités d'éthique : principes et usages communs

Un comité d'éthique est un « *organe indépendant, pluridisciplinaire et pluraliste, chargé de préserver les droits, la sécurité, et le bien-être des participants à un essai* » [17].

Il est mis en place par un État, une institution ou une communauté pour assurer une contribution éthique et scientifique à la recherche biomédicale [28]. Il est soumis à l'agrément et/ou l'enregistrement auprès d'une autorité officielle : OHRP (*Office for Human Research Protection*) aux États-Unis, Ministre chargé de la Santé en France par exemple.

En France, les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. Depuis la circulaire du 14 juin 2006 relative à la mise en place des CPP dans le cadre de la LSP, ils comprennent 14 membres titulaires et autant

de suppléants répartis en deux collèges [29], dont deux représentants des associations de malades ou d'usagers du système de santé.

Leur rôle est essentiel dans l'évaluation de l'information délivrée aux personnes participant à la recherche, qu'elle soit préalable, délivrée en cours d'étude ou à l'issue de l'étude sur les résultats globaux de la recherche [10]. Certains CPP ont demandé à l'OHRP d'être agréés comme IRB. D'autres IRB, comme par exemple celui de l'Inserm, ont été mis en place ces dernières années car seuls les IRB peuvent donner des avis éthiques sur des recherches financées par les Américains et certains journaux anglo-saxons ne reconnaissent que les avis des IRB quand un manuscrit leur est soumis pour publication.

Aux États-Unis, la sélection des membres d'un IRB doit assurer la diversité des milieux professionnels (au moins cinq), des groupes ethniques et des sexes [30].

Les membres doivent être formés initialement et de façon continue pour garantir leur compétence/expertise tout au long de leur mandat, leur permettre d'évaluer le projet pour éviter tout conflit d'intérêt. Les comités exercent leur mission en toute indépendance de l'État, des promoteurs et des investigateurs.

Leur financement est indépendant, majoritairement d'origine publique, afin qu'ils ne soient soumis à aucune pression financière. Chaque CE doit disposer d'un règlement intérieur et de procédures décrivant l'organisation et la conduite de ses activités, pour garantir une évaluation objective et indépendante des projets de recherche. Ils peuvent faire appel à des experts indépendants susceptibles d'apporter une compétence particulière dans l'examen des protocoles de recherche soumis.

Les comités d'éthique sont chargés :

- de l'examen des demandes d'essai clinique et de la prise de décision, conduisant à la communication d'un avis à l'intention du demandeur,
- de l'examen éthique, juridique, scientifique et social des projets de recherche concernant des êtres humains. Une attention particulière est portée aux documents remis aux participants, qui doivent être rédigés dans un langage non technique et accessible à tous. De même l'évaluation du risque de perte de chance potentielle pour un patient doit être extrêmement rigoureuse,
- du suivi de l'évolution des recherches ayant fait l'objet d'une décision favorable,
- de l'archivage des documents d'étude évalués selon la réglementation en vigueur.

Tout en évaluant les progrès scientifiques, les comités d'éthique ont aussi pour rôle de favoriser le débat, ainsi que la sensibilisation et la mobilisation du public en matière de bioéthique.

Encadrement des essais cliniques

Tout au long d'un essai clinique, un échange d'informations relie le promoteur de la recherche aux comités d'éthique et aux autorités compétentes concernés.

En la matière, la Directive européenne de 2001 prévoit les modalités suivantes [17] :

Avant le début de l'essai, le promoteur formule une demande d'autorisation. Le comité d'éthique consulté rend un avis avec ou sans objection.

Les autorités compétentes doivent aussi formuler une autorisation écrite pour que l'essai puisse commencer. Les deux avis doivent être favorables pour que le projet de recherche débute.

En cas de changement substantiel apporté au projet initial, un amendement au protocole doit être soumis. Les comités d'éthique rendent un nouvel avis en s'assurant qu'un nouveau consentement des participants est recueilli si nécessaire. Les autorités examinent l'amendement de la même manière et peuvent formuler des objections. En cas d'avis favorables, l'essai continue en appliquant les modifications apportées par l'amendement. En cas d'objection motivée et/ou d'avis défavorable, l'essai continue sans modification.

Pendant l'essai, les participants font l'objet d'un suivi médical rigoureux par les investigateurs. Tout événement indésirable doit être documenté et transmis au promoteur. En cas d'événement indésirable grave, la transmission est immédiate pour évaluation du cas en temps réel. S'il s'agit d'un effet indésirable grave et inattendu, le cas est notifié aux autorités compétentes. En complément, le promoteur prépare un rapport sur la sécurité des participants accompagné d'une liste des effets indésirables graves transmis annuellement (ou selon les réglementations locales) aux autorités et au comité d'éthique concerné. Enfin, en cas de mesure urgente prise pour assurer la sécurité des participants, les comités d'éthique et les autorités sont informés des faits nouveaux et des mesures prises par le promoteur. Dans tous les cas, les comités consultés initialement s'assurent que les participants ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

Le déroulement de l'essai est contrôlable par les autorités compétentes lors des inspections conduites chez le promoteur et/ou les investigateurs. Ce processus est également déclenché en cas d'infraction à la réglementation suspectée ou effective. Les inspecteurs évaluent les conditions d'information des participants, de recueil du consentement et l'exactitude des données collectées. Le résultat peut conduire, en cas de danger potentiel pour les participants, à une suspension temporaire de l'essai, voire à son interdiction définitive.

Pendant l'essai, les bases de données européennes, EudraCT et Eudravigilance module essais cliniques, sont alimentées par les autorités compétentes, la Commission européenne, l'EMEA et les promoteurs. Sont réalisés en ligne : l'attribution du numéro EudraCT de chaque essai, la soumission des essais et l'enregistrement des effets indésirables graves et inattendus [31].



En France, une base de données des essais accessible sur le site Internet de l'Afssaps a été créée pour l'information des patients et du public.

Il existe également un fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dont l'objectif est d'accroître leur protection à travers un contrôle du nombre de participations individuelles à des essais et des indemnités perçues [31].

À la fin d'un essai, une déclaration de fin d'étude est envoyée aux autorités et au comité d'éthique qui ont suivi le déroulement de la recherche depuis son autorisation.

Conclusions

À travers des lois et règlements internationaux élaborés à partir des principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki, l'utilisation d'outils modernes et un échange actif d'informations entre les promoteurs, comités d'éthique et autorités compétentes, chaque essai clinique est conduit dans un cadre qui garantit sa justification éthique autant que sa pertinence scientifique.

L'harmonisation constante des pratiques et le partenariat entre les pays et acteurs renforcent la protection et le bien-être des participants au cours des recherches biomédicales internationales.

L'ensemble des mesures adoptées illustre la responsabilité partagée entre le promoteur et le médecin investigateur, garants de l'éthique des recherches qu'ils mènent devant les autorités, les comités d'éthique et les patients eux-mêmes. ♦

SUMMARY

Ethics and biomedical research

Ethics in biomedical research took off from the 1947 Nuremberg Code to its own right in the wake of the Declaration of Helsinki in 1964. Since then, (inter)national regulations and guidelines providing a framework for clinical studies and protection for study participants have been drafted and implemented, while ethics committees and drug evaluation agencies have sprung up throughout the world. These two developments were crucial in bringing about the protection of rights and safety of the participants and harmonization of the conduct of biomedical research. Ethics committees and drug evaluation agencies deliver ethical and scientific assessments on the quality and safety of the projects submitted to them and issue respectively approvals and authorizations to carry out clinical trials, while ensuring that they comply with regulatory requirements, ethical principles, and scientific guidelines. The advent of biomedical ethics, together with the responsible commitment of

clinical investigators and of the pharmaceutical industry, has guaranteed respect for the patient, for whom and with whom research is conducted. Just as importantly, it has also ensured that patients reap the benefit of what is the primary objective of biomedical research: greater life expectancy, well-being, and quality of life. ♦

RÉFÉRENCES

1. Annas GJ, Grodin MA. *The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation*. New York-Oxford : Oxford University Press, 1992.
2. *Trials of War criminals before the Nuremberg military tribunals under control council law n° 10*. Washington DC : US Government Printing Office, 1949 ; 2 : 181-2. ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html
3. World Medical Association Declaration of Helsinki. *Ethical principles for medical research involving human subjects*. Helsinki, 1964. <http://www.wma.net/f/policy/b3.htm>
4. www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html
5. Gunsalus CK, Bruner EM, Burbules NC, et al. Mission creep in the IRB world. *Science* 2006 ; 312 : 1441.
6. Human D, Fluss SS. *The World Medical Association's Declaration of Helsinki: Historical and contemporary perspectives*, 2001.
7. Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 relative à la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, n° 88-1138. *JO* 22 décembre 1988.
8. Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, n° 2004-806. *JO* 11 août 2004.
9. Demarez JP. Le CCPPRB des origines à demain. *La Lettre du Pharmacologue* 2004 ; 18 : 59-71.
10. Brion N, Demarez JP, Belorgey C. Comité de Protection des Personnes. *Thérapie* 2005 ; 60 : 319-28.
11. www.coe.int/
12. www.afssaps.sante.fr/
13. www.who.int/
14. http://portal.unesco.org/shs/fr/ev.phpURL_ID=1879&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
15. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva : Council for International Organizations of Medical Sciences and World Health Organization, 1993.
16. *Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research*. Geneva : World Medical Agency, 2000.
17. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, *JOCE* n° L 121, 1^{er} mai 2001.
18. Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, n° 2002-303. *JO* 5 mars 2002, n° 54 : 4118.
19. Fagot-Largeault A. L'éthique. In : *Méthodologie de l'évaluation thérapeutique*. Paris : Masson, 1984. http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a_002.htm#deb
20. Fagot-Largeault A. *L'homme bio-éthique. Pour une déontologie de la recherche sur le vivant. Recherches interdisciplinaires*. Paris : Maloine, 1985.
21. Ambroselli C. *L'éthique médicale*. Paris : PUF, 1988.
22. Déclaration d'Helsinki. *Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains*. Edimbourg, 2000. www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm
23. Good Clinical Practice consolidated guideline. International Conference on Harmonization, 1997. www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf
24. Directive 2005/28/CE relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques, 8 avril 2005.
25. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine. Oviedo : Conseil de l'Europe, 1997.
26. Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la Recherche biomédicale. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 2005.
27. Déclaration universelle sur la Bioéthique et les Droits de l'Homme. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 2005.
28. Circulaire DGS/SD1C/2006/259 du 14 juin 2006 relative à la mise en place des Comités de Protection des Personnes.
29. Protection of human subject. Code of federal regulations 40CFR26.107. Revised, 2001.
30. Moutel G. *La recherche biomédicale et la protection des personnes en France : état des lieux sur les principes éthiques, éléments du débat et règles pratiques pour les promoteurs et investigateurs d'un projet de recherche clinique*. Université Paris 5 : Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, Faculté de médecine, 2006 (*dossier online*). infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/0/2021bcb360f3b32fc12566600044aceb?OpenDocument

TIRÉS À PART

C. Goussard

Procoralan 5 mg comprimés pelliculés / Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Procoralan 5 mg : un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,360 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Exigé à effet notoire : Lactose monohydraté 63,91 mg - Procoralan 7,5 mg : un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,035 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Exigé à effet notoire : Lactose monohydraté 61,215 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Procoralan 5 mg : Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "P" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. Procoralan 7,5 mg : Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "P" sur l'autre face. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** **Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants. Posologie et mode d'administration :** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **CTU : 2,29 €.** La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au cours des repas. **Utilisation chez le sujet âgé :** L'ivabradine ayant été étudiée chez un nombre limité de patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. **Utilisation en cas d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min. Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population. **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique Contre-indications). **Enfants et adolescents :** Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent suite à un manque de données concernant sa sécurité et son efficacité. **Contre-indications :** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 battements par minute avant le traitement - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) - Insuffisance hépatique sévère - Maladie du sinus (sick sinus syndrome) - Bloc sino-auriculaire - Insuffisance cardiaque des classes NYHA II-IV, en l'absence de données - Patient pacemaker-dépendant - Angor instable - Bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II) - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (néfivirine, ritonavir) ou le nifédipine (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques) - Grossesse, allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** - Mises en garde spéciales : Arythmies cardiaques - L'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachyarythmie (ex : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire (permanente ou paroxysmale). Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels que exacerbation de l'angor, palpitations, ou pouls irrégulier. **Utilisation chez les patients avec un bloc auriculoventriculaire du 2ème degré :** L'ivabradine est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II). **Utilisation chez les patients présentant une bradycardie :** L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 bpm avant le début du traitement (voir rubrique Contre-indications). Si, pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Association avec d'autres traitements antiangoreux :** L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque comme le vérapamil ou le diltiazem n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'association de l'ivabradine aux dérivés nitrés et aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine tels que l'amlopidine n'a pas posé de problème de tolérance. L'association de l'ivabradine aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine n'a pas montré de bénéfice supplémentaire. **Insuffisance cardiaque chronique :** L'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avec un traitement approprié avant d'envisager le traitement par l'ivabradine. L'administration de l'ivabradine est contre-indiquée chez les insuffisants cardiaques des classes NYHA II-IV en l'absence de données cliniques d'efficacité et de sécurité (voir rubrique Contre-indications). En raison du nombre limité de patients étudiés, l'administration de l'ivabradine doit se faire avec précaution en cas de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique ou d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II. **Accident vasculaire cérébral (AVC) :** En l'absence de données, l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. **Fonction visuelle :** L'ivabradine a une influence sur la fonction rétinienne. À ce jour, il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet toxique de l'ivabradine sur la rétine, mais les effets à long terme d'un traitement avec l'ivabradine au-delà de 1 an sur la fonction rétinienne ne sont pas encore connus. L'arrêt du traitement doit être envisagé si survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinopathie pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi :** - Patients hypertendus : Chez les patients avec une hypertension légère ou modérée les données disponibles sont limitées. Par conséquent, l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients avec une hypertension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) (voir rubrique Contre-indications). **Fibrillations auriculaires - Arythmies cardiaques :** Lors du rétablissement d'un rythme sinusal par une cardioversion pharmacologique, il n'a pas été mis en évidence de risque de bradycardie (excessive) chez les patients traités par l'ivabradine. Cependant, en raison du nombre limité de cas documentés, une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. **Patients présentant un QT long congénital ou traité par des médicaments allongeant le QT :** L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée chez les patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place. **Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée :** L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale sévère :** L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min) (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Excipients :** Les comprimés contiennent du lactose, ce médicament ne doit pas être administré chez des patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** **Interactions pharmacodynamiques :** **Associations déconseillées :** Médicaments allongeant l'intervalle QT - Médicaments à visée cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT (ex : quinidine, disopyramide, bupropion, sotalol, ibutilide, amiodarone) - Médicaments non cardiovasculaires allongeant l'intervalle QT (ex : pimozide, ziprasidone, serindol, méfloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, érythromycine M). L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des médicaments à visée cardiovasculaire et non cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT doit être évitée car l'allongement de l'intervalle QT peut être exacerbé par la réduction de la fréquence cardiaque. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Interactions pharmacocinétiques :** **Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) :** L'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP3A4 et est un très faible inhibiteur de ce cytochrome. Il a été démontré que l'ivabradine n'influence pas le métabolisme et les concentrations plasmatiques des autres substrats du CYP3A4 (qu'il s'agit des inhibiteurs faibles, modérés ou puissants). En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 risquent d'interagir avec l'ivabradine en influant sur son métabolisme et sa pharmacodynamie de façon cliniquement significative. Les études d'interactions médicamenteuses ont établi que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques d'ivabradine, alors que les inducteurs les diminuent. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Associations contre-indiquées :** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéase du VIH (néfivirine, ritonavir) et le nifédipine est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole (200 mg une fois par jour) et la josamycine (1 g deux fois par jour) augmentent l'exposition plasmatique à l'ivabradine de 7 à 8 fois. **Associations déconseillées :** Inhibiteurs modérés de CYP3A4 : des études spécifiques d'interactions chez des volontaires sains et chez des patients ont montré que l'association de l'ivabradine avec les médicaments diminuant la fréquence cardiaque, tels que le diltiazem ou le vérapamil, entraînent un accroissement de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'Aire Sous la Courbe (ASC)) et une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm. L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Inhibiteurs modérés de CYP3A4 :** L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec les autres inhibiteurs modérés de CYP3A4 (ex : fluconazole) peut être envisagée à la posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) et si la fréquence cardiaque au repos est supérieure à 60 bpm, avec une surveillance de la fréquence cardiaque. - Jus de pamplemousse : l'exposition à l'ivabradine double lors de la consommation de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse doit donc être évitée pendant le traitement par l'ivabradine. - Inducteurs du CYP3A4 : les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, barbituriques, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine) peuvent diminuer l'exposition à l'ivabradine, et son efficacité. L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 nécessite un ajustement de la posologie de l'ivabradine. Il a été démontré que l'association de 10 mg d'ivabradine deux fois par jour à du millepertuis réduit de moitié l'ASC de l'ivabradine. La prise de millepertuis doit donc être évitée pendant le traitement par l'ivabradine. **Autres associations :** Des études spécifiques d'interactions n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative entre l'ivabradine et les médicaments suivants : inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, sélandin), inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine), inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine (amlodipine, lisdipine), digoxine et verapamil. De plus, aucun effet cliniquement significatif de l'ivabradine n'a été observé sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de l'amlodipine, de la digoxine, ni sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine et de la verapamil, et ni sur la pharmacodynamie de l'aspirine. Dans des études pivots de phase III, les médicaments suivants n'ont pas été interdits et en conséquence ont été régulièrement associés à l'ivabradine sans manifestation de problèmes de sécurité d'emploi : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, diurétiques, dérivés nitrés d'action courte et prolongée, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates, inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétiques oraux, aspirine et autres traitements antiplaquettaires. **Grossesse et allaitement :** L'ivabradine est contre-indiquée durant la grossesse et l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** L'ivabradine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, l'ivabradine peut être responsable de phénomènes lumineux transitoires, principalement à type de phosphènes (voir rubrique Effets indésirables). L'apparition possible de tels phénomènes lumineux doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dans les situations où des modifications soudaines de luminosité sont susceptibles de se produire, spécialement lors de la conduite de nuit. **Effets indésirables :** Procoralan a été étudié lors d'essais cliniques menés chez environ 5000 patients. Près de 2900 patients ont été traités par l'ivabradine lors des études de phase II et III. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés d-dessous selon la sévérité : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10000, < 1/10000), très rare (< 1/10000), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). **Investigations :** - Peu fréquent - Hypertonie - Éosinophilie - Bévation de la créatininémie. **Effets cardiaques :** - Fréquent - Bradycardie : 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement, 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm - Bloc auriculoventriculaire du 1er degré (BAV I) - Extrasystoles ventriculaires. **Peu fréquent -** Palpitations, extrasystoles supraventriculaires. Les événements suivants rapportés au cours des essais cliniques l'ont été avec une incidence similaire à celle observée avec des comparateurs (qui peuvent être liés à la pathologie sous-jacente) : arythmie sinuale, angor instable, aggravation de l'angor, fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et tachycardie ventriculaire. **Effets oculaires :** - Très fréquent - Phénomènes lumineux (phosphènes) : rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement. Après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement (77,5 % des cas) ou à l'arrêt du traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. - Fréquent - Vision trouble. **Effets gastro-intestinaux :** - Peu fréquent - Nausées - Constipation - Diarrhées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** - Fréquent - Céphalées : généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, probablement liées à la bradycardie. **Peu fréquent -** Vertiges - Dyspnée - Crampes musculaires. **Surdosage :** Un surdosage peut provoquer une bradycardie sévère et prolongée (voir rubrique Effets indésirables). **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments en cardiologie, code ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker (qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque). Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaire, auriculoventriculaire ou intraventriculaire, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire. L'ivabradine ne modifie pas la conduction intracardiaque, la contractilité (pas d'effet inotrope négatif) et la repolarisation ventriculaire - dans des études cliniques d'électrophysiologie, l'ivabradine n'a pas modifié les temps de conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire, ni l'intervalle QT corrigé - chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) entre 30 et 45 %). L'ivabradine n'a pas eu d'effet délétère sur la FEVG. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Les Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92300 Neuilly-sur-Seine - France - **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I - Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé Coll. - Procoralan 5 mg comprimés pelliculés AMM 371 679-2, EU/1/05/316/003 (50 cp), Prix : 64,01 € - AMM 567 209-1, EU/1/05/316/006 (100 cp, mod. Hosp.) Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés AMM 371 679-1, EU/1/05/316/011 (50 cp), Prix : 64,01 € - AMM 567 209-8, EU/1/05/316/013 (100 cp, mod. Hosp.) - Amélioration du Service Médical Rendu, modèle (SMR II) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants. Avis de la Commission de la Transparence du 25/11/2009. **Information médicale :** Biopharma - Tél. 01 55 72 60 00.