

# **Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle**



Organisation mondiale de la Santé  
Genève

© **Organisation mondiale de la Santé 2000**

---

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

# Remerciements

L'OMS remercie très sincèrement les très nombreux experts et les autorités sanitaires nationales qui ont donné des avis et des conseils pour la rédaction de ces principes généraux. Nous remercions également les participants à la discussion informelle sur les méthodes de recherche pour l'évaluation de la médecine traditionnelle qui s'est tenue sous l'égide de l'OMS à Rockville, Maryland (Etats-Unis) en 1997, et au cours de laquelle la première version de ces principes a été établie.

Nous sommes particulièrement reconnaissants aux participants à la Consultation de l'OMS, qui a eu lieu dans la Région administrative spéciale de Hong Kong (RAS Hong Kong) en 2000 (voir annexe X) pour examiner et mettre au point le projet de principes généraux. Nos remerciements vont également au Professeur Johan Karlberg, directeur du Clinical Trial Centre de l'Université de Hong Kong, qui a révisé la troisième partie du document, et au Dr Williamina Wilson, qui a revu et corrigé la version finale.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude au National Center for Complementary and Alternative Medicine – centre collaborateur de l'OMS pour la médecine traditionnelle – des National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (Etats-Unis), pour nous avoir aidé à entreprendre cette activité en 1997, ainsi qu'au Ministère de la santé du Gouvernement de la RAS Hong Kong, à la Federation of Hong Kong Industries et au Innovation and Technology Fund de la RAS Hong Kong, pour leur généreux appui à la tenue de la Consultation de l'OMS et leur contribution financière à la publication des principes généraux.

Le Gouvernement du Grand-Duché du Luxembourg ayant assuré le financement de la traduction en français de l'original anglais de ce document, l'Organisation mondiale de la Santé tient à lui exprimer sa reconnaissance.

Nous remercions également le service de traduction du Siège de l'OMS pour sa collaboration à la traduction française du document.



# Table des matières

Remerciements .....	iii
Avant-propos.....	vii
Introduction .....	1
Définitions .....	1
Remarques générales.....	1
Objectif des principes généraux.....	2
Utilisation des principes généraux.....	2
1. Médicaments à base de plantes : méthodes de recherche et d'évaluation.....	3
1.1 Définitions.....	3
1.2 Vérification botanique et examen de la qualité .....	4
1.3 Innocuité et efficacité : recherche et évaluation.....	4
2. Thérapies traditionnelles : méthodes de recherche et d'évaluation .....	9
2.1 Types de thérapies traditionnelles .....	9
2.2 Evaluation de l'innocuité et de l'efficacité .....	9
3. Recherche clinique .....	11
3.1 Eléments d'appréciation .....	11
3.2 Analyse documentaire .....	11
3.3 Choix de la conception de l'étude .....	12
4. Autres questions et considérations.....	19
4.1 Questions d'ordre pratique .....	19
4.2 Ethique .....	19
4.3 Formation et formation continue.....	20
4.4 Systèmes de surveillance .....	20
Ouvrages de référence cités.....	21
Annexes.....	22
Annexe I. Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes .....	23
Introduction.....	23
Evaluation de la qualité .....	25
Evaluation de l'innocuité.....	26
Evaluation de l'efficacité.....	27
Utilisation prévue .....	28
Utilisation des lignes directrices.....	29
Annexe II. Lignes directrices de la recherche pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes.....	31
Définitions .....	31

Lignes directrices concernant l'étude de la toxicité potentielle des médicaments à base de plantes .....	32
Etudes toxicologiques - toxicité aiguë.....	32
Etudes toxicologiques - toxicité à long terme .....	33
Annexe III. Rapport de la consultation OMS sur le SIDA et la médecine traditionnelle : évaluation clinique des préparations médicinales traditionnelles et des substances naturelles.....	37
Considérations précliniques.....	37
Considérations cliniques.....	40
Recommandations .....	40
Annexe IV. Définition des niveaux de preuve et classement des recommandations ...	43
Niveaux de preuve .....	43
Classement des recommandations.....	43
Annexe V. Lignes directrices concernant les niveaux et types de preuves à l'appui des indications thérapeutiques .....	45
Indications fondées sur l'utilisation traditionnelle .....	45
Quels types d'indications les preuves attestent-elles ? .....	47
Liste des maladies admises à l'enregistrement .....	48
Indications fondées sur l'utilisation traditionnelle .....	50
Annexe VI. Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments.....	53
Principes éthiques.....	53
Annexe VII. Directive pour l'industrie : données scientifiques à l'appui des effets bénéfiques pour la santé revendiqués pour les aliments et les suppléments nutritionnels .....	57
Identification des données.....	57
Annexe VIII. Ligne directrice relative aux bonnes pratiques cliniques .....	61
Protocole d'essai clinique et amendement(s).....	61
Annexe IX. Qualité de vie (WHOQOL) – Manuel de l'utilisateur : définition des facettes et échelle des réponses.....	67
Introduction.....	67
Qualité de vie et santé en général.....	67
Domaine I – Domaine physique .....	67
Domaine II – Domaine psychologique .....	68
Domaine III – Degré d'indépendance.....	70
Domaine IV – Relations sociales.....	71
Domaine V – Environnement.....	72
Domaine VI – Spiritualité/religion/croyances personnelles.....	75
Echelle des réponses.....	75
Annexe X. Liste des participants à la Consultation de l'OMS sur les méthodologies de recherche et d'évaluation concernant la médecine traditionnelle.....	77

## Avant-propos

Pendant ces dernières dix années, le recours à la médecine traditionnelle s'est répandu partout dans le monde et a gagné en popularité. Non seulement continue-t-on à l'utiliser pour les soins de santé primaires des pauvres des pays en développement, mais on y a aussi recours dans les pays où la médecine conventionnelle ou biomédecine occupe une place prépondérante dans le système de soins de santé national.

Du fait de cette énorme expansion, les autorités sanitaires et le grand public accordent beaucoup d'importance à l'innocuité et à l'efficacité, ainsi qu'au contrôle de la qualité des médicaments à base de plantes et des thérapies traditionnelles.

Des pratiques traditionnelles variées ont été élaborées par diverses cultures dans diverses régions du monde, mais l'on n'a pas, dans le même temps, élaboré des normes internationales et des méthodes appropriées pour évaluer ces pratiques.

Il s'agit à présent de faire en sorte que la médecine traditionnelle soit utilisée correctement et de déterminer la manière de mener à bien la recherche et l'évaluation la concernant. Les pouvoirs publics et les chercheurs sont au nombre de ceux qui demandent à l'OMS d'instituer des normes et de fournir une orientation et des informations techniques sur ces questions.

Depuis 1991, l'OMS a élaboré et publié une série de guides techniques dont les *Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes*, les Lignes directrices de la recherche pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes et les Lignes directrices pour la recherche clinique concernant l'acupuncture. Ils ne suffisent cependant pas à couvrir les nombreux aspects de la recherche et de l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle.

En 1997, avec l'appui du National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (Etats-Unis), une réunion informelle de l'OMS a élaboré un projet de principes méthodologiques pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Depuis, la version préliminaire a subi quatre révisions. Le texte définitif a été établi lors de la Consultation OMS qui s'est tenue à Hong Kong, en Chine, en avril 2000, avec le soutien du Gouvernement de la RAS Hong Kong.

Les principes généraux sont axés sur les principales controverses actuelles au sujet de l'innocuité et de l'efficacité de la médecine traditionnelle et visent à soulever certaines questions importantes concernant les bases factuelles de cette médecine et à y répondre. Ils ont également pour but d'explicitier certaines définitions utilisées couramment, mais dont le sens est peu clair. Le document présente quelques règlements nationaux concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes et recommande de nouvelles approches pour la recherche clinique, au moyen par exemple du Manuel sur la qualité de la vie, élaboré par le Programme Santé mentale de l'OMS, et qui peut également être utilisé pour évaluer les résultats de cette recherche.

En dépit du fait que les principes généraux ont été soigneusement élaborés et révisés en fonction des observations des experts et autorités sanitaires nationales du monde entier, il est fort probable que certaines questions et opinions n'ont pas été incluses par mégarde. Il se peut aussi, malheureusement, que tous les experts dans ce domaine n'aient pas été consultés du fait des contraintes budgétaires de l'OMS et du peu de temps dont nous disposions.

Nous ne doutons pas toutefois que ces principes généraux rempliront leur objectif qui est d'améliorer la qualité et l'utilité de la recherche en médecine traditionnelle. Nous prévoyons de réviser les principes dans un avenir proche pour tenir compte de l'évolution de la recherche dans ce domaine et vous serions donc reconnaissants de nous faire parvenir vos commentaires et avis.

*Dr Xiaorui Zhang*  
Coordonnateur par intérim  
Médecine traditionnelle (TRM)  
Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques (EDM)  
Organisation mondiale de la Santé



# Introduction

## Définitions

### *Médecine traditionnelle*

La médecine traditionnelle existe depuis toujours : elle est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent, rationnellement ou non, sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales. Dans certains pays, les appellations médecine parallèle/alternative/douce sont synonymes de médecine traditionnelle.<sup>a</sup>

## Remarques générales

Les pratiques de la médecine traditionnelle varient grandement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre, et sont influencées par des facteurs comme la culture, l'histoire, les attitudes et la philosophie personnelles. Dans bien des cas, leur théorie et application sont très différentes de celles de la médecine conventionnelle. Le recours au long des siècles à grand nombre de pratiques préconisées par la médecine traditionnelle et l'expérience transmise de génération en génération sont preuve de l'innocuité et de l'efficacité de cette médecine. Cependant, il est nécessaire de procéder à des recherches scientifiques pour étayer ces constatations. La recherche et l'évaluation à ces fins doivent se faire dans le respect des connaissances et de l'expérience acquises au travers de pratiques établies de longue date.

*Bien que la médecine traditionnelle existe depuis des temps immémoriaux, qu'elle continue à être utilisée et qu'au cours des dix dernières années sa popularité n'a fait qu'augmenter, la plupart des pays ne la reconnaissent pas officiellement. C'est pourquoi la formation et la recherche dans ce domaine n'ont pas reçu l'attention et le soutien qu'elles méritent. Les données sur l'innocuité et l'efficacité de la médecine traditionnelle sont trop insuffisantes sur le plan tant quantitatif que qualitatif pour justifier que l'on préconise son adoption partout dans le monde. Le manque de données est dû aussi bien aux politiques sanitaires qu'au fait que l'on ne dispose pas de méthodes de recherche adéquates ou agréées pour évaluer la médecine traditionnelle. Il convient également de noter qu'il existe dans un certain nombre de pays des données de recherche publiées et non publiées sur la médecine traditionnelle, mais qu'il est nécessaire de promouvoir de nouvelles recherches sur l'innocuité et l'efficacité et améliorer la qualité de la recherche.*

---

<sup>a</sup> L'expression « médecine parallèle et alternative » se rapporte dans certains pays à un vaste ensemble de pratiques de soins de santé qui n'appartiennent pas à la tradition du pays et ne sont pas intégrées dans le système de santé dominant.

Les méthodes de recherche et d'évaluation de la médecine traditionnelle doivent se fonder sur les principes de base suivants. D'une part, elles doivent établir l'innocuité et l'efficacité des médicaments à base de plantes et des thérapies traditionnelles. D'autre part, toutefois, elles ne doivent pas faire obstacle à l'application et au développement de la médecine traditionnelle. C'est sur cette question complexe que les autorités sanitaires nationales et les scientifiques se sont penchés ces dernières années.

Les méthodes de recherche et d'évaluation de la médecine traditionnelle sont examinées dans deux chapitres distincts : l'un traite des médicaments à base de plantes, l'autre des thérapies traditionnelles. Dans la pratique, toutefois, c'est grâce à la synergie de ces deux modes de traitement que la guérison se fait. Il faut donc évaluer l'efficacité de la médecine traditionnelle de manière intégrée, en tenant compte des thérapies en jeu. Par conséquent, cette évaluation peut être très différente de celle de la médecine conventionnelle. L'approche de la médecine traditionnelle étant holiste, les mesures courantes d'évaluation de l'effet peuvent ne pas s'appliquer.

## **Objectif des principes généraux**

Ces principes généraux ont été élaborés pour améliorer la situation décrite ci-dessus et pour promouvoir la bonne utilisation et le bon développement de la médecine traditionnelle. Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- ◆ Harmoniser certains termes agréés et importants de la médecine traditionnelle;
- ◆ Résumer les points essentiels concernant l'élaboration de méthodes de recherche et d'évaluation en matière de médecine traditionnelle;
- ◆ Améliorer la qualité et l'utilité de la recherche sur la médecine traditionnelle;
- ◆ Instituer des méthodes appropriées d'évaluation pour faciliter la mise au point d'une réglementation et d'un système d'homologation pour la médecine traditionnelle.

## **Utilisation des principes généraux**

Les principes généraux couvrent une vaste gamme de questions et sont destinés à parer aux diverses situations rencontrées dans différents pays et régions du monde. Ils peuvent être adaptés en fonction des besoins spécifiques de tel ou tel Etat Membre. L'OMS est prête à fournir une assistance technique à cette fin. On peut envisager, le cas échéant, d'appliquer ces principes généraux par étapes.

Le présent document est destiné à servir d'ouvrage de référence aux chercheurs, aux dispensateurs de soins de santé, aux fabricants et commerçants ainsi qu'aux autorités sanitaires.

# 1. Médicaments à base de plantes : méthodes de recherche et d'évaluation

La médication traditionnelle comprend des plantes médicinales, des parties d'animaux et des minéraux. Comme les médicaments à base de plantes sont les plus utilisés des trois, c'est sur eux que porte cette première partie du document.

## 1.1 Définitions

Les *Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes* (voir annexe I) et les *Lignes directrices de la recherche pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes* (voir annexe II) publiées par l'OMS contiennent des définitions concernant les médicaments à base de plantes que nous avons redéfinies pour les harmoniser. Par ailleurs, nous avons établi les définitions ci-après pour répondre à la demande de définitions uniformes et agréées sur le plan international pour l'évaluation et la recherche concernant les médicaments à base de plantes.

Il se peut que ces définitions diffèrent de celles qui figurent dans la réglementation des pays où la médecine traditionnelle est pratiquée; c'est pourquoi nous les donnons uniquement à titre indicatif.

### *Plantes*

Les plantes comprennent les matières végétales brutes telles que feuilles, fleurs, fruits, graines, tronc, bois, écorce, racines, rhizome et autres parties, entières, fragmentées ou en poudre.

### *Matières végétales*

Les matières végétales comprennent outre les plantes, les sucs, gommés, huiles grasses, huiles essentielles, résines et poudres. Dans certains pays, ces matières sont préparées selon divers procédés locaux : passées à la vapeur, grillées ou sautées au miel, ou préparées sous forme de boissons alcoolisées.

### *Préparations à base de plantes*

Les préparations à base de plantes comprennent les matières végétales en fragments ou en poudre, les extraits, teintures et huiles grasses, dont la production fait intervenir des opérations de fractionnement, de purification, de concentration ou d'autres procédés physiques ou biologiques. Elles comprennent également des préparations obtenues en faisant macérer ou chauffer des matières végétales dans des boissons alcoolisées et/ou du miel, ou dans d'autres matières.

#### *Produit fini*

Le produit fini consiste en des préparations obtenues à l'aide d'une ou plusieurs plantes. Quand plus d'une plante intervient dans la composition, on peut parler d'un mélange. Les produits finis et les mélanges peuvent contenir, outre les principes actifs, des excipients. Toutefois, si l'on y a associé des principes actifs chimiquement définis, notamment des composés synthétiques et/ou des constituants chimiquement définis, isolés de plantes, ces produits ne sont pas considérés comme des médicaments à base de plantes.

#### *Utilisation traditionnelle des plantes médicinales*

Les médicaments à base de plantes comprennent des plantes, des matières végétales, des préparations à base de plantes et des produits finis qui contiennent comme principes actifs des parties de plantes, d'autres matières végétales ou des associations de plantes. Par utilisation traditionnelle, on entend une utilisation de fort longue date de ces médicaments à base de plantes dont l'innocuité et l'efficacité ont été bien établies et qui sont même agréés par certaines autorités nationales.

#### *Activité thérapeutique*

Par activité thérapeutique, on entend la prévention, le diagnostic et le traitement de maladies physiques et psychiques, l'amélioration d'états pathologiques, ainsi que le changement bénéfique d'un état physique ou mental.

#### *Principes actifs*

Ce sont les principes qui ont une activité thérapeutique. Quand ils sont connus, il convient d'en normaliser le dosage si l'on dispose de méthodes analytiques appropriées. Dans les cas où il n'est pas possible d'identifier les différents principes actifs, la préparation peut être considérée comme formant un seul principe actif.

## **1.2 Vérification botanique et examen de la qualité**

Pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments à base de plantes, il faut commencer par identifier les espèces végétales. A cet effet, une vérification botanique est nécessaire. L'information requise comprend l'appellation binominale latine admise, les synonymes et les noms vernaculaires, les parties de la plante qui entrent dans la composition de chaque préparation, et des instructions détaillées pour la production agricole et les conditions de collecte conformes aux bonnes pratiques agricoles de chaque pays. Une consultation de l'OMS sur la médecine traditionnelle et le SIDA (septembre 1990) s'est penchée sur la question du contrôle de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes. On trouvera à l'annexe III de plus amples informations sur cette consultation. Pour le contrôle de la qualité, on consultera utilement les deux publications de l'OMS intitulées *Quality control methods for medicinal plant materials*<sup>1</sup> et *WHO monographs on selected medicinal plants*.<sup>2</sup>

## **1.3 Innocuité et efficacité : recherche et évaluation**

Les activités de recherche et d'évaluation concernant les médicaments à base de plantes dont on ne peut établir l'utilisation prolongée ou qui n'ont pas encore fait l'objet de recherches doivent se conformer aux Principes directeurs concernant la recherche pour

évaluer l'innocuité et l'efficacité des médicaments à base de plantes de l'OMS (*Research guidelines for the evaluation of the safety and efficacy of herbal medicines*<sup>3</sup>) (voir annexe II).

Pour les médicaments à base de plantes dont l'utilisation prolongée est bien documentée, on peut mener des recherches et évaluer leur innocuité et efficacité en procédant comme suit.

## Analyse documentaire

### *Généralités*

Pour évaluer l'innocuité et/ou l'efficacité d'un médicament à base de plantes, dérivé d'une seule plante ou d'un mélange de plantes, il faut commencer par étudier de manière critique les rapports dont il a fait l'objet. La recherche documentaire doit inclure les ouvrages de référence, les exposés de mise au point, l'étude systématique des sources de première main et/ou les données disponibles. Il faut cependant être conscient du fait que les ouvrages de référence et les mises au point peuvent contenir des informations erronées. Néanmoins, ces sources mentionnent presque toujours des ouvrages de référence principale que l'on peut consulter pour une analyse approfondie. Il convient d'indiquer le profil de recherche utilisé et les données bibliographiques de tous les ouvrages cités, même s'ils ne sont pas disponibles. La recherche documentaire doit s'étendre aux espèces végétales proches pour établir une corrélation chimiotaxonomique.

Si des données similaires sur l'innocuité et/ou l'efficacité sont publiées par plusieurs investigateurs, ces données constituent des indicateurs utiles. Les données d'innocuité *in vitro* (biochimiques ou cellulaires) doivent être considérées comme des indicateurs de toxicité potentielle, mais non comme des marqueurs absolus. Les données *in vivo* des essais sur les animaux sont plus indicatives de la toxicité et peuvent être considérées comme des marqueurs d'innocuité.

Quand il s'agit d'innocuité et d'efficacité, l'effet pharmacologique observé *in vitro* ou chez des modèles animaux n'est pas nécessairement applicable aux humains. Les données *in vitro* servent d'ordinaire à vérifier le mécanisme d'action dont il est fait état chez l'animal ou l'homme. Ces données doivent être confirmées par des études cliniques. Les observations bien documentées de l'activité pharmacologique chez l'animal ou l'homme peuvent avoir une valeur scientifique.

### *Théories et concepts des systèmes de médecine traditionnelle*

Les théories et concepts de prévention, diagnostic, amélioration de l'état et traitement de la maladie en médecine traditionnelle dépendent depuis toujours d'une approche holistique du malade, et les troubles sont traités simultanément sur les plans physique, émotionnel, mental, spirituel et environnemental. Par conséquent, la plupart des systèmes de médecine traditionnelle utilisent des herbes médicinales ou des thérapies traditionnelles tout en préconisant un mode de vie sain et un bon régime alimentaire. L'holisme est un élément primordial de tous les systèmes de médecine traditionnelle. Par conséquent, lorsque l'on étudie la documentation concernant la médecine traditionnelle, il convient de tenir compte des théories et concepts de la pratique individuelle ainsi que de la culture des personnes concernées.

### *Examen critique des écrits sur l'innocuité et l'efficacité*

Il s'agit de trouver dans ces écrits les dernières données faisant état d'une utilisation sûre et efficace de tel ou tel médicament à base de plantes. La conception de l'étude

doit être évaluée eu égard, par exemple, au nombre des patients, au diagnostic spécifique, à la posologie, à la durée de l'administration, aux critères d'évaluation (amélioration de l'état, par exemple), à l'absence d'une thérapie simultanée, et à une analyse statistique valable.

Pour les médicaments à base de plantes dont l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies, il faudra procéder à de nouveaux essais cliniques. Par contre, dans le cas d'une nouvelle formule qui associe des plantes médicinales dont l'effet est bien connu, les propriétés établies de chacune de ces plantes doivent être prises en compte. On trouvera les informations nécessaires dans des documents nationaux dignes de foi (pharmacopées ou directives officielles émanant des autorités nationales) ou dans des publications scientifiques de renom. Cependant, il ne faut pas oublier que les nouvelles méthodes de préparation peuvent altérer le profil chimique, toxicologique voire pharmacologique de plantes médicinales utilisées traditionnellement.

On trouvera au chapitre 3 des renseignements relatifs à l'analyse documentaire des essais cliniques.

### **Innocuité**

Les effets indésirables signalés et documentés (notés selon les principes établis de pharmacovigilance) d'une plante ou d'un mélange de plantes, des espèces qui lui sont étroitement apparentées, des composantes de la plante et de ses préparations en des produits finis, doivent être pris en compte lorsqu'il s'agit de décider s'il convient de procéder à de nouvelles analyses pharmacologiques ou toxicologiques.

Le fait que l'on n'ait pas signalé ou documenté d'effets indésirables n'est pas une garantie absolue de l'innocuité des médicaments à base de plantes. Plutôt que de procéder à toute la gamme des analyses toxicologiques, il pourrait être judicieux de mener des essais pour examiner les effets difficiles voire impossibles à détecter en laboratoire, à savoir des essais d'immunotoxicité (par exemple, tests d'allergie), de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité pour la procréation. Le rapport présenté à l'annexe III peut servir de référence dans ce domaine. On peut également se référer au document de l'OMS mentionné ci-dessus où figurent les principes directeurs concernant la recherche pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des médicaments à base de plantes (voir annexe II) pour ces essais et d'autres essais pertinents de toxicité.

On ne doit entreprendre de nouvelles études toxicologiques que si l'utilisation prolongée du produit ne peut être attestée ou s'il subsiste des doutes quant à son innocuité. Dans la mesure du possible, ces analyses doivent se faire *in vitro* pour réduire au minimum les épreuves *in vivo*. Si toutefois il est nécessaire de recourir à ces dernières, il faut qu'elles soient menées dans le respect des droits et de la protection des animaux. Les études sur la toxicité doivent être conduites conformément à des principes généralement admis, tels ceux qui sont décrits dans le document traitant des principes directeurs concernant la recherche pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des médicaments à base de plantes (voir annexe II).

### **Efficacité**

S'agissant des médicaments à base de plantes et particulièrement de ceux à base d'un mélange de plantes, il est important que les preuves d'efficacité exigées, y compris la documentation requise pour étayer les indications thérapeutiques, soient fonction de la

nature et du degré de ces indications. S'il s'agit du traitement d'affections bénignes ou d'indications générales, on pourra se montrer moins strict et se contenter d'études d'observation par exemple pour prouver l'efficacité, surtout si l'on tient compte de l'utilisation prolongée du produit et des données pharmacologiques. Les preuves exigées et la classification des recommandations doivent correspondre à la maladie devant être soignée ou à la fonction physique ou mentale sur laquelle le produit est censé agir. Les définitions des niveaux de preuves et du classement des recommandations que donne l'Agency for Health Care Policy and Research des Etats-Unis peuvent servir de guide (voir annexe IV). Plusieurs autres documents nationaux comme les Lignes directrices concernant les niveaux et types de preuves à l'appui des indications thérapeutiques de l'Australie (voir annexe V) peuvent également être consultés utilement.

Il faut tenir compte des thérapies de rechange dont dispose la communauté et des risques que pourraient présenter les médicaments à base de plantes. Il convient de noter que dans le cas des substances phytothérapeutiques produites à partir d'un mélange de plantes, la présence de chacune des plantes doit avoir une raison thérapeutique ou scientifique. Il est nécessaire toutefois de mener des recherches sur les effets thérapeutiques éventuels de médicaments à base de plantes fabriqués à partir de mélanges de plantes ou d'associations spécifiques de plantes.

## **Essais cliniques**

La conception et l'importance d'une étude dépendront de l'information sur l'utilisation prolongée que l'on aura glanée dans les recueils officiels des pays et dans les documents pertinents ou en interrogeant les tradipraticiens.

Quand il s'agit d'un nouveau médicament à base de plantes, d'une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu, d'une nouvelle forme galénique ou d'une nouvelle méthode d'administration, les essais cliniques dont ces produits doivent faire l'objet seront très semblables à ceux qui s'appliquent aux médicaments conventionnels (voir les protocoles de bonnes pratiques cliniques de l'OMS qui figurent à l'annexe VI). Dans certains cas, cependant, la conception de ces études doit être adaptée pour tenir compte des particularités des médicaments à base de plantes.

Des essais cliniques bien établis, randomisés et contrôlés apportent la preuve la plus solide de l'efficacité. Ces essais facilitent l'acceptation des médicaments à base de plantes dans différentes régions et par des personnes appartenant à différentes traditions culturelles. Toutefois, l'emploi de méthodes comme la randomisation et l'administration de placebo n'est pas toujours possible du fait de problèmes éthiques ou techniques. Il peut, par exemple, s'avérer impossible d'utiliser un placebo parce que le médicament a un goût très prononcé ou une forte odeur, comme c'est le cas pour les produits contenant certaines huiles essentielles. En outre, les patients qui ont été soignés auparavant à l'aide du médicament faisant l'objet de l'étude et ayant une propriété organoleptique caractérisée ne peuvent être randomisés en groupes témoins. Dans le cas de médicaments à base de plantes dont le goût est très prononcé, des substances placebo ayant le même goût pourraient avoir une fonction similaire. Dans ces cas, il serait bon d'utiliser le même médicament pour le groupe témoin, mais à faible dose. Il est également possible de recourir à un témoin positif, par exemple un traitement reconnu. D'autres exemples de groupes témoins sont présentés au chapitre 3 de ce document.

Les études d'observation portant sur un grand nombre de patients peuvent également servir à évaluer les médicaments à base de plantes. D'après les théories et concepts de la médecine traditionnelle mentionnés dans la section 1.3 ci-dessus, la prévention, le diagnostic, les soins et le traitement de la maladie sont souvent fondés sur les besoins spécifiques du patient. Par conséquent, il ne faut pas négliger les études de cas unique pour l'évaluation de l'efficacité d'un médicament à base de plantes. Etant donnée la contribution potentielle des études de cas unique à la médecine traditionnelle, on trouvera au chapitre 3 une description détaillée de ces études ainsi que d'autres conceptions.

Les règlements nationaux en matière d'évaluation des médicaments à base de plantes varient d'un pays à l'autre. Grand nombre de pays ont mis au point récemment des dispositions réglementaires concernant la médecine traditionnelle. La publication de l'OMS intitulée *Réglementation des médicaments à base de plantes : la situation dans le monde*<sup>4</sup> en donne un aperçu général.



## 2. Thérapies traditionnelles : méthodes de recherche et d'évaluation

### 2.1 Types de thérapies traditionnelles

Les thérapies traditionnelles sont des thérapies qui utilisent diverses techniques ne faisant pas appel à des médicaments. Elles comprennent entre autres l'acupuncture et les techniques connexes, la chiropraxie, l'ostéopathie, les thérapies manuelles, le qi gong, le tai-chi, le yoga, la naturopathie, le thermalisme, et d'autres thérapies physiques, mentales, spirituelles et des thérapies impliquant l'esprit et le corps.

### 2.2 Evaluation de l'innocuité et de l'efficacité

#### Théories et concepts

Les théories et concepts des divers systèmes de médecine traditionnelle sont très importants pour la recherche et l'évaluation concernant les thérapies traditionnelles (voir section 1.3).

#### Innocuité

En général, les thérapies traditionnelles sont relativement sûres quand elles sont pratiquées correctement par des praticiens qualifiés. Il arrive cependant que des accidents se produisent, le plus souvent sans doute lorsque les personnes qui les pratiquent ne sont pas dûment formées. Les thérapies doivent être réalisées à l'intérieur de paramètres généralement admis et, dans la mesure du possible, les indications thérapeutiques doivent être basées sur les faits. Ces thérapies ont rarement des effets indésirables graves, mais les données ne sont pas faciles à obtenir. Par conséquent, l'évaluation systématique de l'innocuité de ces thérapies doit avoir pour priorité l'étude des effets indésirables.

Il est difficile de s'assurer de l'innocuité d'une thérapie du fait du contrôle aléatoire de la qualité de l'équipement utilisé. Les mesures les plus efficaces sont donc de veiller à la qualité de l'équipement et à la solide formation théorique et pratique, ainsi qu'à l'encadrement de ceux qui l'utilisent. Ce sont les moyens de réduire au minimum les examens incorrects, les diagnostics erronés et les erreurs techniques et d'assurer que les patients sont sélectionnés à bon escient. Il faudrait également garantir que le praticien sache comment agir en cas d'accident et qu'il doit adresser le patient à un spécialiste compétent s'il ne réagit pas au traitement ou s'il y a urgence médicale. Les *Principes directeurs pour la formation de base et la sécurité dans la pratique de l'acupuncture*<sup>5</sup> de l'OMS visent à promouvoir une utilisation sans danger de l'acupuncture pour prévenir l'apparition d'effets indésirables chez les patients dont le diagnostic aurait été mal

établi. Les Etats Membres pourraient élaborer des principes directeurs du même genre avec l'assistance technique de l'OMS.

### **Efficacité**

Plusieurs thérapies traditionnelles comme l'acupuncture et les thérapies manuelles sont déjà utilisées dans le cadre des systèmes de santé d'un certain nombre de pays, mais l'on réclame de plus en plus des études pour en évaluer l'efficacité.

L'efficacité de la plupart des thérapies traditionnelles dépend considérablement de la compétence du praticien et notamment de son savoir-faire et de son expérience. Cela pourrait en partie expliquer les différences et disparités entre les constatations des différents chercheurs, alors que leurs méthodologies étaient également bonnes. Des effets non spécifiques de la thérapie peuvent aussi contribuer à son efficacité, mais ceux-ci sont difficiles à mesurer et à quantifier. Par conséquent, les essais cliniques et d'autres méthodes de recherche sont extrêmement importants pour évaluer l'efficacité des thérapies traditionnelles (voir chapitre 3).

## 3. Recherche clinique

### 3.1 Éléments d'appréciation

D'ordinaire, la recherche clinique portant sur la médecine conventionnelle et traditionnelle étudie à la fois l'efficacité et l'innocuité et est menée conformément aux lignes directrices de l'OMS relatives aux bonnes pratiques cliniques et à la Déclaration d'Helsinki (voir annexe VI). Dans le cas de la recherche clinique en médecine traditionnelle, l'évaluation de l'innocuité n'est pas toujours au centre des préoccupations étant donné que cette médecine est pratiquée depuis fort longtemps. Les informations données ici viennent étoffer les deux chapitres précédents qui traitent des essais cliniques pour l'évaluation des médicaments à base de plantes (chap. 1) et pour l'évaluation des thérapies traditionnelles (chap. 2).

Outre l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la médecine traditionnelle par des essais cliniques, on peut vouloir, tout comme pour la médecine conventionnelle, atteindre un certain nombre d'autres objectifs, à savoir :

- ◆ Evaluer la médecine traditionnelle dans son propre cadre théorique (études mécanistes, par exemple);
- ◆ Evaluer la médecine traditionnelle dans le cadre théorique de la médecine conventionnelle (études mécanistes, par exemple);
- ◆ Comparer l'efficacité de différents systèmes de la médecine traditionnelle et/ou conventionnelle;
- ◆ Comparer l'efficacité de différentes pratiques traditionnelles au sein d'un système de médecine traditionnelle.

### 3.2 Analyse documentaire

Le point de départ de la conception d'un protocole de recherche est un examen complet de la documentation, y compris l'utilisation traditionnelle de la pratique en question et la recherche scientifique menée dans ce domaine. Si la documentation est insuffisante ou inexistante, il faudra clairement faire état de la tradition orale et de la source de cette information.

L'analyse documentaire doit permettre d'apprendre le niveau actuel de preuve de l'efficacité et de l'innocuité de l'intervention proposée. L'évaluation de la documentation doit se conformer à des lignes directrices bien établies et admises (voir section 1.3). Toutefois, la méta-analyse en médecine traditionnelle peut s'avérer difficile du fait surtout du manque d'essais cliniques de grande envergure et de bonne

qualité. En outre, l'efficacité d'un traitement particulier peut varier, car elle est fonction de la compétence et de l'expérience du praticien. Ces facteurs doivent être pris en considération et gardés présents à l'esprit.

### 3.3 Choix de la conception de l'étude

#### Conception de l'étude

La recherche clinique visant à évaluer la médecine traditionnelle doit incorporer les concepts classiques de conception de la recherche comme les essais comparatifs randomisés ou d'autres types d'essais cliniques comme les études d'observation. La directive de la Food and Drug Administration des Etats-Unis intitulée Directive pour l'industrie : données scientifiques à l'appui des effets bénéfiques pour la santé revendiqués pour les aliments et les suppléments nutritionnels, qui présente plusieurs types d'essais cliniques, pourra être consultée utilement (voir annexe VII). La Ligne directrice relative aux bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (voir annexe VIII) ainsi que les lignes directrices officielles d'autres institutions gouvernementales (comme celles qui figurent à l'annexe V) sont également riches en enseignements pour la conception de la recherche clinique.

Selon ce que l'on cherche à évaluer, les concepts classiques de conception d'une étude peuvent être difficiles à appliquer quand il s'agit de recherche clinique concernant divers systèmes et pratiques de médecine traditionnelle (voir section 3.1). De ce fait, le choix de la conception doit être examiné au cas par cas avec des tradipraticiens chevronnés. Il existe toute une gamme de conceptions pour la recherche clinique qui conviennent à l'évaluation de la médecine traditionnelle (voir annexe VII), à savoir :

#### « Cas unique »

Les conceptions de ce type ont l'avantage de pouvoir être adaptées aux besoins cliniques du patient et à l'approche thérapeutique du praticien, mais présentent des limites du fait que l'on ne peut généraliser leurs résultats à d'autres patients. Elles conviennent à l'élaboration d'hypothèses de recherche, à la vérification de ces hypothèses dans la pratique clinique journalière et au perfectionnement des techniques cliniques. Les « cas uniques » utilisant un protocole commun – à condition que le protocole puisse être suivi systématiquement – devraient être préconisés pour la recherche menée en collaboration par des praticiens appartenant à des cultures différentes. Les « cas uniques » peuvent, par exemple, évaluer l'efficacité de diverses méthodes spécialisées d'acupuncture chez des patients ayant des traits individuels différents. Dans les « cas uniques », le patient est son propre témoin. Le traitement est randomisé pour le patient, plutôt que le patient pour le traitement.

#### « Black-box »

On peut évaluer la médecine traditionnelle selon le mode « black-box », c'est-à-dire que le traitement et toutes ses composantes sont appliqués comme ils le seraient dans une situation clinique ordinaire. Dans ce type d'étude aucune des composantes du traitement n'est isolée ou étudiée séparément. Ainsi, l'efficacité de la médecine traditionnelle peut être déterminée soit dans son propre cadre théorique, soit dans celui de la médecine conventionnelle.

*Etudes ethnographiques*

Les études ethnographiques qui documentent le contexte socioculturel d'où émane une pratique traditionnelle peuvent être utiles lorsque l'on ne dispose pas d'écrits scientifiques ou d'autres documents. Ces études ainsi que d'autres études qualitatives peuvent fournir des données à partir desquelles on pourra formuler des hypothèses qui donneront lieu à de nouvelles recherches.

*Etudes d'observation*

Les études d'observation recueillent les résultats d'un traitement thérapeutique ou prophylactique dans des conditions ordinaires. La caractéristique de ces études est qu'elles cherchent, dans la mesure du possible, à ne pas influencer la relation médecin-patient pour ce qui est des indications thérapeutiques, du choix du traitement et de son application. Ces études peuvent être menées avec ou sans groupe témoin. Les détails spécifiques de l'étude (durée et minutie de l'examen des patients, nombre de patients examinés, par exemple) et les méthodes préconisées (par exemple, enregistrement et évaluation des données) doivent être adaptées à l'objet de la recherche (par exemple, innocuité ou posologie appropriée). Les études d'observation présentent des avantages précis lorsqu'il s'agit d'examiner certains aspects de l'innocuité de la pratique clinique. Par contre, lorsqu'il s'agit de prouver l'efficacité, leur intérêt est limité à cause du biais de sélection possible. Néanmoins, le niveau de preuve de l'efficacité de la médecine traditionnelle peut être augmenté considérablement par des études d'observation bien conçues.

**Critères de jugement de l'étude**

Il est essentiel que les critères de jugement soient appropriés à l'objet de la recherche. Les critères peuvent être quantitatifs et qualitatifs; primaires et/ou secondaires; généraux et/ou très spécifiques.

**Sélection des sujets**

Il est essentiel que l'échantillon représente la population cible à laquelle les résultats seront généralisés. Si l'on souhaite publier les résultats de l'étude, les sujets doivent être décrits clairement en termes traditionnels et conventionnels. La fiabilité des critères de catégorisation et de diagnostic utilisés pour l'étude doit être examinée et déclarée. La provenance des sujets ainsi que les modalités du processus de recrutement doivent être décrites minutieusement. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être décrits dans le détail et justifiés. Tout biais possible dans la sélection et le recrutement des patients doit être exclu. Les investigateurs doivent être conscients de toutes les erreurs susceptibles de se produire lorsque l'on étudie la médecine traditionnelle hors contexte et sans se référer aux théories et concepts traditionnels.

Pour les techniques qui sont fonction de la compétence des praticiens, la recherche doit être effectuée par plus d'un praticien afin que les résultats puissent être généralisés.

**Taille de l'échantillon**

Dans une étude, le nombre des patients doit permettre de déterminer les différences importantes sur le plan clinique des groupes étudiés. S'agissant de la conception de l'étude, les méthodes statistiques utilisées doivent être appropriées à l'analyse des résultats.

## Groupes témoins

Un essai clinique comparatif bien mené peut fournir suffisamment de preuves pour établir une relation entre le recours aux médicaments à base de plantes ou aux thérapies traditionnelles et la prévention, le diagnostic, l'amélioration de l'état du malade ou le traitement de la maladie, à condition d'être étayé par les résultats d'études d'observation ou d'études mécanistes.

Pour procéder à un essai comparatif randomisé, on doit avoir un ou plusieurs groupes témoins. Le choix des groupes témoins dépend des objectifs de l'étude. Pour l'évaluation de la médecine traditionnelle, il convient d'utiliser un groupe témoin parallèle qui recevra au choix (ordre non prioritaire) :

- ◆ un traitement reconnu,
- ◆ pas de traitement,
- ◆ le même traitement, mais avec un dosage différent,
- ◆ un traitement factice ou un placebo,
- ◆ un traitement complet,
- ◆ un traitement minimal ou
- ◆ un traitement autre.

Différents groupes témoins peuvent être utilisés dans les essais cliniques pour répondre à différentes questions. Quand cela est possible, il est souhaitable d'utiliser un placebo pour obtenir la preuve d'une meilleure qualité : en effet, ce type d'essai a pour but de mettre en évidence le fait que le traitement en question est meilleur que le traitement témoin et non pas sa valeur en soi. Il permet ainsi aux chercheurs de faire la distinction entre les effets spécifiques et non spécifiques du traitement afin de déterminer si les coûts, risques et efforts supplémentaires qu'il comporte valent la peine. Il est également important de comprendre le mécanisme d'un traitement. Cela est vrai de l'évaluation de tous les médicaments. Loin d'être uniquement intéressants sur le plan théorique, les essais à placebo ont une valeur pratique, notamment pour le développement de nouveaux traitements à partir de thérapies traditionnelles. Dans certains cas, toutefois, il n'est pas possible de mener des essais contrôlés avec placebo (voir la sous-section relative aux essais cliniques au chapitre 1).

Il est préférable de comparer un médicament à base de plantes à la fois à un traitement bien établi et à un autre groupe témoin (de la liste des groupes témoins) pour déterminer l'utilité du médicament par rapport à la meilleure pratique en vigueur.

Un problème particulier de la recherche clinique en médecine traditionnelle est le traitement conventionnel simultané des patients (les cancéreux, par exemple). La suppression du traitement conventionnel n'est pas toujours possible sur le plan éthique. Dans ces cas, la recherche peut axer ses efforts sur les effets complémentaires de la médecine traditionnelle. La recherche portant sur l'association médecine traditionnelle et médecine conventionnelle doit toujours étudier les interactions

thérapeutiques possibles ainsi que les effets secondaires (voir ci-dessus à la section 3.3 la conception « black-box »).

### **Randomisation**

La randomisation a permis de faire des progrès remarquables dans la constitution de groupes comparables pour évaluer les interventions thérapeutiques. Il est essentiel d'éliminer dans la mesure du possible diverses erreurs systématiques connues voire inconnues. Néanmoins, il existe de nombreuses situations où la randomisation est impossible ou inacceptable sur le plan éthique. Le meilleur moyen de résoudre ce problème est de choisir judicieusement le traitement témoin.

### **Essai en aveugle**

Les essais en aveugle sont une composante essentielle de l'évaluation classique des interventions thérapeutiques. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'évaluer l'efficacité des thérapies traditionnelles (comme la thérapie physique, les méthodes chirurgicales, l'acupuncture et la thérapie manuelle), il peut s'avérer difficile voire impossible de faire en sorte que l'investigateur ignore le traitement que les patients reçoivent. Il est essentiel de noter cet élément dans l'évaluation de la validité d'une étude et de s'assurer que ce type d'appréciation de la validité soit toujours appliqué indifféremment à tous les systèmes de médecine conventionnelle et traditionnelle.

Pour l'évaluation en aveugle des médicaments à base de plantes, il faut adopter la même approche que pour les médicaments conventionnels, c'est-à-dire utiliser des formules actives et témoin ayant la même couleur, le même goût et le même poids. Si toutefois le médicament à base de plantes ne peut être administré sous une forme normalisée prédéterminée, on ne pourra procéder à un essai en aveugle. Il est également difficile d'appliquer ce type d'essai à la plupart des thérapies traditionnelles. Il n'en reste pas moins qu'il est important de réduire tout biais introduit par des essais qui ne sont pas conduits à l'aveugle en soumettant les principaux résultats de l'étude à un essai en aveugle.

### **Evaluation de la qualité de vie**

La médecine traditionnelle est utilisée non seulement pour prévenir, diagnostiquer, améliorer et traiter les maladies, mais aussi pour maintenir les personnes en santé et améliorer leur qualité de vie. La médecine traditionnelle peut ne pas guérir certaines maladies comme le cancer et le SIDA, mais elle peut aider à améliorer la qualité de vie de ceux qui en souffrent. Le manuel de l'utilisateur concernant l'évaluation de la qualité de vie (*WHOQOL User Manual*), élaboré par le Programme Santé mentale de l'OMS, est un document qui peut être utilisé pour évaluer les résultats de la recherche clinique sur les médicaments à base de plantes et les thérapies traditionnelles (voir annexe IX).

### **Autres questions relatives aux interventions thérapeutiques**

Tant les protocoles d'étude pour l'évaluation de la médecine traditionnelle que les lettres de soumission de l'étude pour publication ou pour obtenir l'approbation des autorités sanitaires doivent contenir les informations suivantes :

- ◆ Description de l'intervention thérapeutique;

- ◆ Raisons pour lesquelles l'intervention a été préconisée;
- ◆ Justification du choix des résultats de l'étude;
- ◆ Description des critères de jugement de l'étude, y compris un examen de la validité et de la fiabilité de ces critères;
- ◆ Protocole général définissant la façon de mesurer les différents paramètres (y compris quand et comment);
- ◆ Définition claire des critères attendus sur lesquels repose la méthode statistique.

Il faut également faire état de ce qui suit :

- ◆ Le type d'intervention doit être clairement défini. Pour les traitements ayant recours à des médicaments à base de plantes, il faut inclure par exemple des informations sur la composition et la fabrication des produits finis. Pour les thérapies traditionnelles, il faut décrire l'équipement et le matériel utilisés.
- ◆ La formation, les compétences et l'expérience des tradipraticiens doivent être prises en compte. Il convient de traiter des questions concernant la variabilité du traitement dispensé par un même praticien (variable intra-praticien) et par des groupes de praticiens (variable inter-praticien ). Dans l'idéal, le diagnostic du praticien doit être fiable.
- ◆ Dans les cas où le cadre est une composante importante du traitement, il faut en décrire les aspects essentiels.
- ◆ La dose, la fréquence et la durée d'un traitement doivent être décrits intégralement. Dans les thérapies traditionnelles, le terme « dose » désigne divers attributs liés à chaque épisode de la thérapie et pouvant différer considérablement d'un système traditionnel à l'autre. En acupuncture, par exemple, on entend par « dose » la force d'une manipulation, la durée de chaque épisode du traitement, la durée d'application des aiguilles, le nombre de fois qu'un procédé est répété, le nombre d'aiguilles utilisées, la profondeur d'insertion, la sensation provoquée, les éléments de toute stimulation électrique, notamment le stimulus, la fréquence, l'intensité, etc. La dose utilisée dans une étude doit s'inspirer de la documentation pertinente et de l'expérience des tradipraticiens.
- ◆ La durée du suivi doit être clairement énoncée et doit correspondre au traitement entrepris. Pour les patients souffrant de douleurs aiguës, le suivi doit s'effectuer dans les 24 heures qui suivent le traitement. Pour les patients souffrant de douleurs chroniques, un suivi sur plusieurs mois (3-6 mois, par exemple) est souhaitable.
- ◆ L'élément temps doit être évalué et noté. La conception de l'étude doit tenir compte des variations saisonnières qui jouent un rôle dans certains systèmes traditionnels. Elle doit également prévoir un laps de temps suffisant pour que le traitement fasse effet. Le nombre de traitements devant être donnés dans une période de temps déterminée doit également être clairement indiqué.



On trouvera un exemple utile des données requises dans la Directive tripartite harmonisée de l'ICH: ligne directrice relative aux bonnes pratiques cliniques émise par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (voir annexe VIII).



## 4. Autres questions et considérations

### 4.1 Questions d'ordre pratique

L'infrastructure pour la recherche en médecine traditionnelle est considérablement moins développée que pour la médecine conventionnelle. Cependant, on réclame de plus en plus que l'innocuité et l'efficacité de la médecine traditionnelle soient établies pour que le public envisage d'y recourir. Si l'on souhaite développer la médecine traditionnelle, il est important d'appuyer la mise en place d'une infrastructure appropriée dans les établissements universitaires et autres institutions.

Parmi les questions pratiques sur lesquelles il convient de se pencher, citons le financement, les facilités et la participation de chercheurs et de tradipraticiens dûment qualifiés.

La recherche clinique doit être menée dans des conditions excluant tous risques pour les sujets. L'institution retenue doit disposer d'une installation adéquate, notamment de laboratoires et d'équipement s'il y a lieu, et d'un nombre suffisant de personnel administratif, médical et autres agents de santé pour assister l'étude selon les besoins. Il faut également qu'il y ait un service à même de faire face aux urgences.

Dans les cas où un essai multicentrique serait nécessaire, on pourrait avoir besoin d'un système administratif spécial pour veiller à ce que l'essai soit mené simultanément et convenablement dans les différents sites par des investigateurs qui suivent le même protocole. Il sera nécessaire d'initier les investigateurs au protocole d'essai, de standardiser la sélection des participants ainsi que la cessation de leur participation, l'administration, la collecte des données et l'évaluation. Au cours de la planification, de l'exécution et de l'évaluation, il faudra tenir des consultations relatives à l'analyse statistique pour s'assurer de l'uniformité méthodologique.

### 4.2 Ethique

Les Lignes directrices internationales relatives aux aspects éthiques de la recherche biomédicale sur des sujets humains publiées par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS)<sup>6</sup> doivent être appliquées lors de chaque essai clinique. Un comité d'éthique créé conformément au règlement de chaque institution doit évaluer chaque essai (voir annexe VI).

S'il y a lieu, on peut prévoir un traitement de secours pour les patients qui participent à un essai clinique avec placebo ou traitement n'ayant pas fait ses preuves. Le recours au traitement de secours peut être en soi un critère secondaire.

Dans certains pays et dans certains hôpitaux, les essais cliniques sont limités pour des raisons éthiques. Il existe des cas où même l'utilisation d'un placebo est interdite,

surtout lorsqu'il s'agit de patients souffrant de maladies comme le cancer. Par conséquent, les essais cliniques doivent toujours être menés conformément aux lois en vigueur dans le pays.

### **4.3 Formation et formation continue**

Il convient d'exiger que tous les dispensateurs de soins traditionnels aient une bonne formation en médecine traditionnelle et conventionnelle car leurs soins sont fonction de leur savoir-faire et de leurs compétences. Par ailleurs, leurs connaissances et compétences doivent être constamment mises à jour pour qu'ils puissent entreprendre, le cas échéant, des recherches cliniques dans leur domaine de spécialisation. Les *Principes directeurs pour la formation de base et la sécurité dans la pratique de l'acupuncture*<sup>5</sup> de l'OMS fournissent un exemple de la formation des acupuncteurs.

### **4.4 Systèmes de surveillance**

Selon l'importance de la médecine traditionnelle dans un pays, les pouvoirs publics pourraient devoir établir des systèmes de surveillance à différents niveaux du secteur de la santé pour évaluer les éventuels effets indésirables. Lors de la mise en place de ces systèmes, il convient de consulter des chercheurs et tradipraticiens compétents.

De bonnes méthodes de détermination des causes sont nécessaires pour évaluer les effets indésirables, y compris des instruments pour établir les événements indésirables vécus par les groupes cibles (patients et praticiens), des études prospectives et rétrospectives pour déterminer les effets indésirables dans un contexte particulier, et la surveillance post-commercialisation de nouveaux procédés (médicaments à base de plantes et équipements utilisés pour les thérapies traditionnelles).

## Ouvrages de référence cités

- 1) Organisation mondiale de la Santé. Quality control materials for medicinal plant materials. Genève, OMS, 1998 (en anglais uniquement).
- 2) Organisation mondiale de la Santé. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. I. Genève, OMS, 1999 (en anglais uniquement).
- 3) Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manille, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour le Pacifique occidental, 1993 (en anglais uniquement).
- 4) Organisation mondiale de la Santé. Réglementation des médicaments à base de plantes : la situation dans le monde. Genève, OMS, 1998 (document WHO/TRM/98.1).
- 5) Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs pour la formation de base et la sécurité dans la pratique de l'acupuncture. Genève, OMS, 2001 (document WHO/EDM/TRM/99.1).
- 6) Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales. Lignes directrices internationales relatives aux experts éthiques de la recherche biomédicale sur des sujets humains. Genève, CIOMS, 1993.

## **Annexes**

### **Note**

Les annexes suivantes sont tirées de divers documents rédigés par l'OMS et d'autres organisations; c'est pourquoi les renvois qui y sont faits à d'autres sections ou parties concernent non le présent document, mais les documents originaux que l'on consultera utilement pour de plus amples informations.

# Annexe I. Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes<sup>a</sup>

## Introduction

Aux fins des présentes lignes directrices, les médicaments à base de plantes sont définis comme suit :

Produits médicinaux finis, étiquetés, qui contiennent comme principes actifs exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations. Les produits végétaux comprennent les sucs, gommés, huiles grasses, huiles essentielles et toutes autres substances de cette nature. Les médicaments à base de plantes peuvent contenir, outre les principes actifs, des excipients. Les médicaments contenant des produits végétaux associés à des principes actifs chimiquement définis, isolés de plantes, ne sont pas considérés comme des médicaments à base de plantes.

Exceptionnellement, dans certains pays, les médicaments à base de plantes peuvent également contenir par tradition des principes actifs naturels, organiques ou inorganiques, qui ne sont pas d'origine végétale.

L'utilisation des médicaments à base de plantes s'est beaucoup développée ces dix dernières années. Par suite de la politique de promotion de la médecine traditionnelle suivie par l'OMS, les pays ont sollicité et sollicitent encore l'assistance de l'Organisation pour recenser les médicaments à base de plantes sûrs et efficaces pouvant être utilisés dans le cadre des systèmes nationaux de soins de santé.

En 1991, dans un rapport à la Quarante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé, le Directeur général a souligné l'importance des médicaments à base de plantes pour la santé des individus et des communautés. Auparavant, en 1978, la Trente et unième Assemblée mondiale de la Santé avait adopté une résolution (WHA 31.33) qui priait le Directeur général d'établir et de mettre à jour périodiquement une classification thérapeutique des plantes médicinales en corrélation avec la classification thérapeutique de tous les médicaments; par la suite, la résolution WHA 40.33, adoptée en 1987, demandait aux Etats Membres d'assurer le contrôle de la qualité des médicaments dérivés de remèdes traditionnels à base de plantes en utilisant à cette fin

---

<sup>a</sup> Tiré de *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996:188-194 (OMS, Série de Rapports techniques, No. 863). Ces lignes directrices ont été établies sous leur forme définitive lors d'une consultation de l'OMS qui s'est tenue à Munich (Allemagne) du 19 au 21 juin 1991.

les techniques modernes et en appliquant des normes appropriées ainsi que de bonnes pratiques de fabrication; enfin, la résolution 42.43 de 1989 demandait aux Etats Membres de prendre des mesures pour réglementer et contrôler les produits à base de plantes médicinales ainsi que pour élaborer et faire respecter des normes appropriées. En outre, la Conférence internationale sur les soins de santé primaires, tenue à Alma-Ata (URSS) en 1978, a recommandé, entre autres, l'inclusion des remèdes traditionnels dont l'efficacité est établie dans les politiques pharmaceutiques nationales et les mesures de réglementation.

Dans les pays développés, le regain d'intérêt suscité par les médicaments à base de plantes s'explique par la préférence des consommateurs pour les produits naturels. De plus, en émigrant, les ressortissants de pays où la médecine traditionnelle joue un rôle important emportent souvent avec eux des préparations en provenance de leur pays d'origine.

Dans les pays développés comme dans les pays en développement, les consommateurs et les dispensateurs de soins de santé doivent pouvoir bénéficier d'une information récente et faisant autorité sur les propriétés bénéfiques et les effets nocifs possibles de tous les médicaments à base de plantes.

La quatrième Conférence internationale des organismes de réglementation pharmaceutique, tenue à Tokyo en 1986, a organisé un atelier sur la réglementation des médicaments à base de plantes entrant dans le commerce international. Un autre atelier sur le même thème a été organisé dans le cadre de la cinquième Conférence internationale des organismes de réglementation pharmaceutique, à Paris en 1989. Les deux ateliers ont limité leur examen à l'exploitation commerciale des remèdes traditionnels sous forme de produits étiquetés en vente libre. La réunion de Paris a conclu que l'Organisation mondiale de la Santé devrait envisager l'élaboration d'un modèle de lignes directrices contenant les éléments de base d'une législation susceptible d'aider les pays qui le souhaiteraient à mettre au point une législation et un système d'homologation appropriés.

L'objectif de ces lignes directrices est de définir les critères fondamentaux applicables à l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes et d'aider ainsi les organismes nationaux de réglementation, les organisations scientifiques et les fabricants à évaluer la documentation ou les dossiers qui leur sont soumis concernant ces produits. D'une manière générale, dans cette évaluation, il importe de tenir compte de l'expérience traditionnelle, c'est-à-dire de l'utilisation prolongée ainsi que de l'origine médicale, historique et ethnologique de ces produits. La définition de l'utilisation « prolongée » peut varier d'un pays à l'autre, mais elle devra être d'au moins plusieurs dizaines d'années. L'évaluation devra donc tenir compte des descriptions figurant dans la littérature médicale ou pharmaceutique ou des sources analogues, ou de la documentation concernant l'utilisation d'une préparation sans limite de temps clairement définie. Les autorisations de mise sur le marché de produits similaires devront aussi être prises en compte.

L'utilisation prolongée et apparemment inoffensive de la substance est généralement la preuve de son innocuité. Cependant, dans quelques cas, l'étude de la toxicité potentielle de substances trouvées dans la nature et largement utilisées comme ingrédients dans ces préparations a révélé un risque jusque là insoupçonné de toxicité systémique, de cancérogénicité ou de tératogénicité. Les autorités de réglementation doivent être systématiquement et rapidement informées de ces constatations. Elles



devraient également être habilitées à agir rapidement en cas d'alerte de ce genre, soit en retirant ou en modifiant les licences des produits enregistrés contenant les substances incriminées, soit en reclassant ces substances de façon qu'elles ne puissent être délivrées que sur ordonnance médicale.

## **Evaluation de la qualité**

### *Evaluation pharmaceutique*

Cette évaluation devrait couvrir tous les aspects importants de l'évaluation de la qualité des médicaments à base de plantes. S'il existe une monographie dans une pharmacopée, il devrait être suffisant de s'y référer. Dans le cas contraire, il faudra en établir une selon les mêmes critères que pour les monographies figurant dans une pharmacopée officielle.

Tous les procédés utilisés devront être conformes aux bonnes pratiques de fabrication.

### *Matières végétales brutes*

La définition botanique, c'est-à-dire le nom de genre, le nom d'espèce et le nom de l'auteur qui l'a décrite, devra être donnée afin de permettre une identification correcte de la plante. Une définition et une description de la partie de la plante utilisée dans la fabrication du médicament (feuille, fleur, racine, par exemple) devront être données en précisant si la plante est utilisée à l'état frais, à l'état desséché ou après traitement traditionnel. Les constituants actifs et caractéristiques devront être précisés et si possible les teneurs limites déterminées. Les teneurs en éléments étrangers et en impuretés, ainsi que la charge microbienne devront être définies ou limitées. Des échantillons type, représentatifs de chaque lot de la préparation devront être authentifiés par un botaniste qualifié et conservés pendant au moins 10 ans. Un numéro de lot devra être attribué et mentionné sur l'étiquette du produit.

### *Préparations de plantes*

Les préparations de plantes comprennent les matières végétales en fragments ou en poudre, les extraits, teintures, huiles grasses ou essentielles, sucs et préparations dont la production met en œuvre des opérations de fractionnement, de purification ou de concentration. La méthode de fabrication doit être décrite de façon détaillée. Si une autre substance est ajoutée en cours de fabrication pour atteindre une certaine teneur en constituants actifs ou caractéristiques, ou à toute autre fin, les substances ajoutées à la préparation devront être précisées dans la méthode de fabrication. Une méthode d'identification, et si possible de titrage de la préparation, devra être indiquée. Si l'identification d'un principe actif n'est pas possible, il devrait être suffisant d'identifier une substance ou un mélange de substances caractéristiques (profil chromatographique, par exemple) pour garantir une qualité constante de la préparation.

### *Produit fini*

Le procédé et la formule de fabrication, y compris la quantité d'excipients, devront être décrits en détail. Une spécification de produit fini devra être définie. Une méthode d'identification, et si possible de quantification de la préparation à base de plantes dans le produit fini, devra être définie. Si l'identification d'un principe actif n'est pas possible, il devrait être suffisant d'identifier une substance ou un mélange de substances caractéristiques (profil chromatographique, par exemple) pour garantir la

qualité constante du produit. Le produit fini devra satisfaire aux conditions générales exigées pour la forme pharmaceutique à laquelle il appartient.

En ce qui concerne les produits finis importés, la confirmation du statut réglementaire dans le pays d'origine devra être exigée; le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international s'appliquera.

#### *Stabilité*

La stabilité physique et chimique du produit dans le récipient prévu pour la commercialisation devra être évaluée dans des conditions de stockage définies et la durée de conservation devra être établie.

## **Evaluation de l'innocuité**

Cette évaluation devra couvrir tous les aspects relatifs à la sécurité du produit. Le principe de base sera le suivant : si le produit est utilisé de façon traditionnelle sans qu'aucun effet nocif n'ait été mis en évidence, aucune mesure de réglementation restrictive particulière ne doit être prise, à moins que des données nouvelles n'exigent une révision de l'évaluation risque/bénéfice.

Une étude de la littérature pertinente devra être effectuée et des copies d'articles originaux ou les références de ces articles devront être fournies. S'il existe une monographie ou des études officielles, il peut y être fait référence. Si une utilisation prolongée apparemment sans risques peut indiquer l'absence de nocivité, il est difficile dans certains cas, à en juger par l'inquiétude exprimée ces dernières années au sujet des risques à long terme liés à l'utilisation de certains médicaments à base de plantes, de savoir dans quelle mesure on peut se baser uniquement sur une utilisation prolongée pour garantir l'innocuité.

Les effets indésirables signalés devront être documentés selon les procédures habituelles en matière de pharmacovigilance.

#### *Etudes toxicologiques*

Si des études toxicologiques ont été faites, elles devront être jointes à l'évaluation. Les sources de documentation devront être citées comme indiqué ci-dessus.

#### *Attestation de l'innocuité sur la base de l'expérience*

Le principe de base consiste à prendre en considération une période d'utilisation prolongée pour évaluer l'innocuité. Cela veut dire que, faute d'études toxicologiques détaillées, l'évaluation des risques devra reposer sur l'examen de la documentation attestant une utilisation prolongée sans que des problèmes aient été constatés. Toutefois, même dans les cas d'utilisation prolongée d'un médicament, des risques toxicologiques chroniques ont pu se manifester sans avoir pour autant été officiellement constatés. On précisera la durée d'utilisation, la nature des troubles traités, le nombre d'utilisateurs et les pays ayant une expérience dans ce domaine. S'il existe un risque toxicologique connu, des données de toxicité devront être présentées. L'évaluation des risques, qu'ils soient indépendants de la dose ou fonction de celle-ci, devra être documentée. Dans le second cas, la posologie spécifiée constituera un élément important de l'évaluation. Une explication des risques doit si possible être donnée. Les risques de mauvaise utilisation, d'abus ou de dépendance doivent

également être déterminés. Si une utilisation traditionnelle prolongée ne peut être attestée, ou s'il subsiste des doutes quant à l'innocuité du produit, des données de toxicité devront être soumises.

## **Evaluation de l'efficacité**

Cette évaluation devra couvrir tous les aspects importants de l'efficacité. Une étude de la documentation pertinente devra être effectuée et des copies d'articles originaux ou les références de ces articles devront être fournies. Si des études ont été faites, elles devront être prises en compte.

### *Activité*

Les effets pharmacologiques et cliniques des principes actifs et, s'ils sont connus, ceux de leurs constituants thérapeutiquement actifs, devront être spécifiés ou décrits.

### *Eléments à fournir à l'appui des indications thérapeutiques*

Les indications thérapeutiques du médicament doivent être précisées. Dans le cas de médicaments traditionnels, les preuves d'efficacité exigées dépendront du type d'indication. S'il s'agit du traitement d'affections bénignes ou d'indications générales, on pourra se montrer moins strict et tenir compte de l'utilisation traditionnelle du produit, de même que pour les produits à usage prophylactique. Les rapports décrivant les conditions d'utilisation du médicament par des médecins, des tradipraticiens ou des patients traités devront être pris en compte.

Lorsque l'usage traditionnel n'a pas été établi, des données cliniques appropriées devront être fournies.

### *Associations médicamenteuses*

Beaucoup de médicaments à base de plantes et de remèdes traditionnels comportent plusieurs principes actifs. Il faut donc distinguer, lors de l'évaluation, entre les nouvelles et les anciennes associations de produits. En fixant des exigences identiques pour les produits anciens et nouveaux, on risque en effet de fausser l'évaluation de certains remèdes traditionnels.

Dans le cas d'associations utilisées depuis longtemps, les documents établissant cet usage (par exemple, les grands traités de médecine traditionnelle) et l'expérience suffiront à attester l'efficacité de la préparation.

Dans le cas d'une nouvelle association de substances connues, il sera demandé une explication, portant notamment sur les posologies efficaces et la compatibilité, en plus de la documentation faisant état des connaissances traditionnelles sur chaque constituant. Chaque principe actif doit contribuer à l'efficacité du médicament.

Des études cliniques pourront être exigées pour démontrer l'efficacité d'un nouveau principe actif et son effet positif sur l'association totale.

## Utilisation prévue

### *Information du consommateur*

L'étiquette du produit et la notice de conditionnement devront être compréhensibles pour le consommateur ou le patient. La notice devra contenir tous les renseignements nécessaires pour une bonne utilisation du produit.

Les éléments d'information ci-après seront généralement suffisants :

- ◆ nom du produit
- ◆ composition (liste des principes actifs et quantités)
- ◆ forme pharmaceutique
- ◆ indications
  - posologie (préciser la posologie pour les enfants et les personnes âgées, le cas échéant)
  - mode d'administration
  - durée d'utilisation
  - principaux effets indésirables, le cas échéant
  - information concernant le surdosage
  - contre-indications, avertissements, précautions d'emploi et principales interactions avec d'autres médicaments
  - utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
- ◆ date de péremption
- ◆ numéro de lot
- ◆ détenteur de l'autorisation de mise sur le marché.

L'identification du ou des principes actifs par leur nom botanique latin, outre le nom courant dans la langue choisie par l'autorité de réglementation nationale, est recommandée.

Etant donné que toutes les informations normalement exigées ne sont pas toujours disponibles, les autorités de réglementation pharmaceutique devront fixer leurs exigences minimales.

*Promotion*

La publicité et les autres formes de promotion auprès du personnel de santé et du grand public devront correspondre exactement aux informations approuvées figurant sur l'emballage.

**Utilisation des lignes directrices**

Ces lignes directrices pour l'évaluation des médicaments à base de plantes sont destinées à faciliter la tâche des autorités de réglementation, des organismes scientifiques et de l'industrie en ce qui concerne la mise au point, l'évaluation et l'homologation des produits. L'évaluation devra tenir compte des connaissances scientifiques accumulées dans ce domaine, de façon à constituer la base d'une future classification des médicaments à base de plantes en usage dans les différentes parties du monde. D'autres types de remèdes traditionnels pourraient être évalués de la même façon par la suite.

Une réglementation et un contrôle efficace des médicaments à base de plantes entrant dans le commerce international exigent par ailleurs l'établissement de liens étroits avec les institutions nationales compétentes, lesquelles devront exercer une surveillance régulière de tous les aspects de la production et de l'utilisation de ces produits et effectuer ou faire effectuer des études visant à en évaluer l'efficacité, la toxicité, l'innocuité, l'acceptabilité, le coût et l'utilité par rapport aux autres médicaments utilisés en médecine moderne.



## Annexe II. Lignes directrices de la recherche pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes<sup>a</sup>

### Définitions

#### *Médicament à base de plantes*

Matériel végétal ou préparation à base de plantes ayant des vertus thérapeutiques ou d'autres effets positifs pour la santé humaine et qui contient des principes actifs à l'état brut ou transformés provenant d'une ou de plusieurs plantes. Dans certaines traditions, ces médicaments peuvent également contenir des principes actifs inorganiques ou d'origine animale.

#### *Composé caractéristique*

Constituant naturel d'une partie de plante qui peut être utilisé pour établir l'identité ou la qualité d'une préparation à base de plantes, mais dont ne dépend pas nécessairement l'activité biologique ou thérapeutique de la plante.

#### *Activité biologique*

Modification de la fonction de base d'un animal ou d'une partie d'un animal causée par l'administration d'une substance expérimentale.

#### *Activité thérapeutique*

Intervention qui a pour effet d'améliorer les manifestations des maladies humaines.

#### *Matériel végétal transformé*

Matériel végétal transformé selon des procédés traditionnels pour améliorer leur innocuité et/ou efficacité, faciliter leur utilisation clinique, ou pour en faire des préparations médicinales.

#### *Préparations médicinales à partir de matériel végétal*

Préparations médicinales qui contiennent un ou plusieurs des éléments suivants : matériel végétal en poudre, extraits, extraits purifiés, ou principes actifs partiellement purifiés, isolés de plantes. Dans certains cas, ces préparations contiennent des principes actifs d'origine animale ou minérale.

---

<sup>a</sup> D'après la publication *Research guidelines for the evaluation of the safety and efficacy of herbal medicines* [Lignes directrices de la recherche pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes], Manille, Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, 1993 (en anglais uniquement).

## **Lignes directrices concernant l'étude de la toxicité potentielle des médicaments à base de plantes**

Ces lignes directrices indiquent les méthodes réglementaires concernant les études toxicologiques non cliniques pour évaluer l'innocuité des médicaments à base de plantes. Ces études ne sont pas toutes requises pour chacun des médicaments à base de plantes destinés à l'homme.

### **Etudes toxicologiques - toxicité aiguë**

#### **Espèces animales**

Certains organismes de réglementation préconisent l'utilisation d'au moins deux espèces animales, dont l'une appartenant aux rongeurs.

#### **Sexe des animaux**

Pour au moins une des espèces, il doit y avoir des animaux des deux sexes.

#### **Nombre d'animaux**

Dans le cas des rongeurs, chaque groupe doit comprendre au moins cinq animaux par sexe. Pour les autres espèces, chaque groupe doit comprendre au moins deux mâles et deux femelles.

#### **Voie d'administration**

D'ordinaire, la voie orale suffit étant donné qu'il s'agit de la voie normale d'administration. Toutefois, certains organismes de réglementation préconisent en outre la voie parentérale.

Dans les cas où la voie parentérale a été retenue pour l'homme, il suffira d'utiliser cette voie pour les essais chez l'animal.

#### **Niveaux de dose**

Un nombre suffisant de niveaux différents de dose doivent être utilisés chez les rongeurs pour déterminer la dose létale approximative. Chez les non-rongeurs, des niveaux suffisamment élevés doivent être utilisés pour permettre l'observation de signes manifestes de toxicité.

#### **Fréquence**

La substance expérimentale doit être administrée en une ou plusieurs fois sur une période de 24 heures.

#### **Observation**

Les signes de toxicité, leur sévérité, apparition, progression et réversibilité doivent être observés et notés en fonction de la posologie et du moment. En règle générale, il convient d'observer les animaux pendant 7 à 14 jours au moins.



Les animaux morts pendant la période d'observation ainsi que les rongeurs survivants à la période d'observation doivent être autopsiés.

Au besoin, on procédera à un examen histopathologique des organes ou tissus présentant des changements macroscopiques à l'autopsie.

## Etudes toxicologiques - toxicité à long terme

### Espèces animales

Nombre d'organismes de réglementation préconisent l'utilisation d'au moins deux espèces animales, dont l'une appartenant aux rongeurs.

### Sexe des animaux

D'ordinaire, il convient d'utiliser autant de mâles que de femelles.

### Nombre d'animaux

Dans le cas des rongeurs, chaque groupe doit comprendre au moins dix animaux par sexe. Pour les autres espèces, chaque groupe doit comprendre au moins trois mâles et trois femelles.

Si des essais intermédiaires sont prévus, le nombre d'animaux doit être augmenté en conséquence.

### Voie d'administration

D'ordinaire, il faut utiliser la voie d'administration clinique prévue.

### Durée du traitement

La durée d'administration de la substance expérimentale dépendra de la durée d'utilisation clinique prévue. La durée dans le cadre de l'étude de toxicité variera d'un pays à l'autre, selon la réglementation en vigueur.

Le tableau ci-dessous met en évidence les durées d'administration les plus fréquentes :

<b>Durée prévue de l'utilisation clinique</b>	<b>Durée d'administration aux fins de l'étude de toxicité</b>
Prise unique ou répétée pendant moins d'une semaine	2 semaines à 1 mois
Prise répétée pendant une à quatre semaines	4 semaines à 3 mois
Prise répétée pendant un à six mois	3 à 6 mois
Prise répétée pendant plus de six mois	9 à 12 mois

En principe, la substance expérimentale doit être administrée tous les jours de la semaine. La durée d'administration de l'étude doit être inscrite au regard de chaque résultat.

## Niveaux de dose

Il faut prévoir des groupes pour au moins trois niveaux de dose différents.

Un niveau ne doit pas causer d'effets toxicologiques (dose sans effet) et un autre doit produire des effets toxicologiques manifestes. Dans cette fourchette, l'adjonction d'au moins un autre niveau de dose augmente la possibilité d'observer une relation dose-réaction. Toutes les études doivent inclure un groupe témoin d'animaux d'expérience chez lequel on n'administre que le véhicule.

## Observations et examens

Les points 1 à 6 ci-dessous doivent faire l'objet d'observations et d'examens :

1. *Signes généraux, poids corporel et quantité de nourriture et d'eau absorbée*  
Les signes généraux des animaux d'expérience doivent être observés tous les jours; le poids corporel et la quantité de nourriture absorbée doivent être calculés périodiquement. Si cela s'avère utile, il faudra aussi mesurer la quantité d'eau absorbée. D'ordinaire, on effectuera ces mesures comme suit :
  - Poids corporel : avant la première administration du médicament, puis au moins une fois par semaine pendant les trois premiers mois d'administration et au moins toutes les quatre semaines par la suite.
  - Quantité de nourriture absorbée : avant la première administration du médicament, puis au moins une fois par semaine pendant les trois premiers mois d'administration et au moins toutes les quatre semaines par la suite. Si la substance expérimentale est mélangée, pour l'administration, à la nourriture, il faudra mesurer toutes les semaines la quantité absorbée.
2. *Examen hématologique*  
Les échantillons de sang doivent être prélevés chez les rongeurs avant l'autopsie. Pour les autres animaux, les échantillons sanguins doivent être prélevés avant l'administration du médicament, au moins une fois pendant la période d'administration (pour les études qui durent plus d'un mois), et avant l'autopsie.

Il est souhaitable pour les examens hématologiques et de chimie sanguine d'inclure autant de paramètres que possible.

3. *Examen des fonctions rénales et hépatiques*  
Le foie et les reins, organes qui régissent d'ordinaire le métabolisme et l'excrétion, sont particulièrement sensibles aux agents toxiques potentiels; leur fonction doit donc être surveillée dans les études toxicologiques de longue durée.

Il convient de sélectionner parmi les rongeurs un nombre fixe d'animaux dans chaque groupe chez lesquels on fera un examen des urines avant l'administration du médicament et ensuite au moins une fois pendant la période d'administration.

#### 4. *Autres explorations fonctionnelles*

Il convient, selon le cas, d'effectuer un électrocardiogramme et des examens de la vue et de l'ouïe. Chez les rongeurs, il faut procéder à des examens ophtalmologiques d'un nombre fixe d'animaux de chaque groupe au moins une fois pendant la période d'administration; pour les autres animaux, l'examen doit se faire sur tous les animaux avant de commencer à administrer le médicament et ensuite au moins une fois pendant la période d'administration.

#### 5. *Animaux morts*

Tous les animaux morts doivent être autopsiés le plus rapidement possible. Les organes et tissus doivent être soumis à un examen macroscopique. En outre, dans la mesure du possible, il convient de peser les organes et effectuer des examens histopathologiques pour essayer d'identifier la cause de la mort et la nature (sévérité ou degré) des effets toxiques présents.

#### 6. *Animaux moribonds*

Afin de maximiser la quantité d'informations utiles que l'on peut obtenir pendant la période d'administration, il faut sacrifier tous les animaux moribonds plutôt que de les laisser mourir. Il faudra auparavant noter les observations cliniques et prélever des échantillons sanguins pour des analyses hématologiques et de chimie sanguine. A l'autopsie, il faudra procéder à l'examen macroscopique des organes et des tissus, peser les organes et enregistrer les données. On procédera à un examen histopathologique complet pour essayer de caractériser la nature (sévérité ou degré) de tous les effets toxiques.

Tous les animaux survivants doivent être autopsiés à la fin de la période d'administration du médicament ou après disparition des effets toxiques, après prélèvement sanguin pour analyse hématologique (y compris chimie sanguine); les organes et tissus doivent être examinés macroscopiquement et les organes pesés. Il faut également faire l'examen histopathologique des organes et des tissus des animaux qui ont reçu des doses moindres si l'on constate des modifications de leurs organes et tissus lors de l'examen macroscopique, ou si le groupe qui a reçu les doses les plus élevées manifeste des changements importants. Par ailleurs, l'examen histopathologique de tous les rongeurs augmentera la possibilité de détecter la toxicité.

### **Disparition des effets toxiques**

Pour étudier la disparition des effets toxiques, il faut examiner les animaux que l'on laisse vivre pendant plus ou moins longtemps après avoir cessé de leur administrer la substance expérimentale.



## **Annexe III. Rapport de la consultation OMS sur le SIDA et la médecine traditionnelle : évaluation clinique des préparations médicinales traditionnelles et des substances naturelles<sup>a</sup>**

### **Considérations précliniques**

Les participants ont examiné diverses questions relatives aux stades précliniques du développement des préparations médicinales traditionnelles et d'autres substances naturelles pour le traitement du SIDA dont les principaux points sont résumés ci-dessous.

### **Vérification botanique**

Pour réaliser un essai clinique contrôlé, il faut pouvoir disposer constamment d'un produit dont l'identification et les caractéristiques botaniques peuvent être vérifiées. Le défaut principal des produits commerciaux à base de plantes est que l'on ne connaît pas exactement les espèces auxquelles les plantes appartiennent. S'il n'y a pas de base chimique fiable pour déterminer l'identité et si la morphologie botanique a été détruite lors de la formulation par des procédés tels que la pulvérisation et l'extraction, seule une certification botanique indépendante peut fournir la garantie nécessaire.

Un système de certification botanique sur le modèle du système OMS de certification des produits pharmaceutiques stimulerait considérablement les efforts internationaux d'assurance de la qualité botanique. Les cultivateurs ou fournisseurs spécialisés de plantes médicinales seront tenus de soumettre à l'autorité botanique nationale désignée un échantillon approuvé de la plante, dans un état d'intégrité permettant de confirmer l'identité de l'espèce. S'il y a lieu, un certificat portant l'appellation binominale latine généralement admise, les synonymes et autres appellations officielles et les noms courants usuels, ainsi que le site et la date de la récolte, sera alors émis. Les cultivateurs spécialisés pourront s'inscrire auprès des autorités nationales, et des inspecteurs ou des botanistes compétents pourront se rendre chez eux pour recueillir des échantillons pour analyse. Les produits à base de plantes ayant une activité

---

<sup>a</sup> D'après *Report of a WHO Consultation on traditional medicine and AIDS : clinical evaluation of traditional medicines and natural products* [Rapport de la consultation OMS sur le SIDA et la médecine traditionnelle : évaluation clinique des préparations médicinales traditionnelles et des substances naturelles]. Genève, 26-28 septembre 1990. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1990. Ce document non publié (WHO/TRM/GPA/90.2, en anglais uniquement) est disponible sur demande auprès du Département Médecine traditionnelle (TRM/EDM/HTP) du Siège de l'OMS, CH-1211 Genève 27, Suisse.

pharmacologique connue seront normalisés sur la base de la corrélation de l'activité avec les niveaux de leur(s) constituant(s) actif(s) connu(s) ou avec des profils chimiques appropriés. Le cas échéant, on recherchera des « substances caractéristiques » qui confirmeraient l'origine botanique. Il convient d'indiquer la ou les partie(s) de la plante utilisée(s) pour chaque préparation, et donner des informations détaillées concernant la récolte (par exemple, phase de la croissance), le stockage et la transformation, avant et après la formulation.

## Activité pharmacologique

Avant de soumettre un nouveau médicament dont la structure chimique est connue à un essai clinique, il faut avoir suffisamment de données d'études *in vitro* et/ou *in vivo* pour valider l'efficacité thérapeutique qu'on lui attribue. Dans le cas de remèdes connus à base de plantes, on peut obtenir ces données auprès des tradipraticiens ou dans les écrits sur ces remèdes.

Etablir une corrélation entre l'activité pharmacologique et un constituant de la plante est extrêmement utile pour assurer la comparabilité des préparations d'un médicament à base de plantes. S'agissant de l'infection à VIH, il existe un certain nombre d'approches *in vitro* pour évaluer l'activité antivirale. Le titrage *in vitro* anti-VIH peut aussi déboucher sur un titrage chimique des principes actifs.

## Innocuité

Avant de procéder à l'essai clinique de produits à base de plantes, plusieurs aspects relatifs à la sécurité du produit devront être pris en compte. Il faut tout d'abord faire une étude approfondie de la littérature pertinente et évaluer les résultats des essais toxicologiques précliniques. La gamme des essais précliniques disponible pour l'évaluation d'un médicament synthétique est bien connue. L'on ne sait pas toutefois si les remèdes traditionnels doivent être soumis à un nombre aussi grand d'essais précliniques.

L'utilisation prolongée des remèdes traditionnels à base de plantes peut fournir des informations importantes sur les effets pharmacologiques chez les humains d'un groupe particulier de composés chimiques – informations dont on ne dispose pas d'ordinaire lorsque l'on commence à tester une nouvelle drogue synthétique. Comme la plupart des remèdes à base de plantes sont utilisés depuis des siècles, et que leur préparation a été décrite dans les textes classiques de la médecine traditionnelle, ce ne sont guère de « nouveaux médicaments », à l'instar des nouveaux médicaments candidats de l'industrie pharmaceutique qui sont d'ordinaire des entités chimiques pures et bien caractérisées, n'ayant pas encore été utilisées par l'homme. Les prescriptions des organismes de réglementation en matière d'essais pour garantir l'innocuité des « nouveaux médicaments » ne s'appliquent donc pas nécessairement aux remèdes traditionnels. Un nombre plus limité d'essais toxicologiques précliniques pourrait fort bien suffire pour ces remèdes. Il faut également songer au coût que représentent de nombreuses analyses de toxicité chez l'animal dans les pays en développement, et particulièrement dans ceux où les infrastructures de laboratoire sont limitées. En outre, ces essais signifient une perte de temps qui ne peut se justifier alors que l'on ne dispose pas d'autres remèdes. Un nombre limité d'études expérimentales chez l'animal des médicaments à base de plantes se justifie du fait que ces

médicaments ont déjà été utilisés pour le traitement de pathologies humaines et que le SIDA est une maladie mortelle.

Les règlements nationaux en matière d'essais des médicaments peuvent autoriser que certains remèdes à base de plantes dont l'usage traditionnel est attesté soient soumis directement à des essais cliniques sans faire au préalable l'objet d'essais précliniques ou toxicologiques. D'autres remèdes pourraient nécessiter au moins quelques essais toxicologiques précliniques. C'est aux autorités compétentes de chaque pays, dans le cadre de leurs propres réglementations et sur la base des données scientifiques pertinentes sur la préparation à base de plantes et de son usage lié à la tradition, qu'il incombera de déterminer les prescriptions en matière d'essais.

Quand un remède traditionnel donne des résultats prometteurs, soit dans un titrage biologique soit dans une étude sur des sujets humains, des recherches plus poussées peuvent produire un principe actif défini chimiquement qui pourrait alors être considéré comme « nouveau médicament » dont l'efficacité et l'innocuité devront être prouvées conformément aux prescriptions des autorités de réglementation des produits pharmaceutiques. On accordera sans doute à ces principes actifs un traitement spécial accéléré étant donné le besoin urgent de nouveaux médicaments efficaces contre le SIDA.

Un deuxième aspect relatif à la sécurité est la prompte détection de tout événement toxique qui se produirait au cours de l'essai clinique. Il pourrait s'avérer particulièrement difficile de détecter un événement toxique lors d'un essai clinique chez des personnes atteintes du SIDA à cause du grand nombre d'organes touchés d'ordinaire par la maladie et la présence d'infections opportunistes. Les effets négatifs peuvent ainsi être masqués par l'évolution normale du SIDA et des maladies connexes, et il pourrait donc être difficile de déterminer si le nouveau médicament accélère l'évolution de la maladie. Il est également possible que l'incidence et l'importance de la toxicité soient accrus dans des organismes compromis par le SIDA ou les affections qui lui sont associées, problème que même des expériences chez l'animal pourraient ne pas prédire.

Tous les malades du SIDA, et notamment ceux qui vont participer à des essais cliniques doivent faire l'objet d'un contrôle minutieux visant à dépister des maladies latentes qui ne seraient pas encore importantes sur le plan clinique. Ces maladies sont d'autant plus importantes qu'elles peuvent compromettre les fonctions hépatique ou rénale et, de ce fait, faire obstacle à la bonne élimination du médicament. L'état de santé général doit donc être bien caractérisé lors de l'évaluation du patient en vue de sa participation à l'essai.

Comme il est toujours possible qu'une réaction indésirable se produise lors de l'essai d'un nouveau médicament, la conception de l'essai doit prévoir des mesures pour la prise en charge des patients qui présentent ces réactions. Celles-ci peuvent être exacerbées chez les malades du SIDA du fait de leur prédisposition aux infections secondaires, qui peuvent nécessiter un traitement avec des médicaments supplémentaires. Les maladies additionnelles et les médicaments utilisés pour les soigner augmentent le risque d'interactions médicamenteuses néfastes et celui de réactions indésirables aux médicaments eux-mêmes. Le protocole préclinique doit prévoir des mesures pour faire face à ces éventualités.

## Considérations cliniques

Tout essai clinique doit être mené conformément à un protocole rédigé et approuvé préalablement à l'essai. Les protocoles les plus satisfaisants sont ceux qui ont été conçus avec la participation d'une équipe d'experts appartenant à diverses disciplines. Le protocole doit inclure la justification de l'essai et définir clairement la question à laquelle l'essai est censé trouver réponse. La population étudiée doit aussi être clairement définie, y compris les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que les procédés qui seront utilisés pour recruter les participants et les répartir dans les différents protocoles de traitement. Les patients retenus doivent avoir une infection à VIH confirmée asymptomatique ou en début de phase symptomatique; dans la plupart des cas, il convient d'exclure les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent. Les patients seront recrutés auprès de centres de dépistage volontaire et de dispensaires s'occupant de personnes atteintes du SIDA ou d'autres maladies sexuellement transmissibles. Il faut obtenir le consentement éclairé de chaque patient, et chaque patient doit pouvoir bénéficier, s'il le souhaite, d'un soutien psychologique. Le protocole doit définir le suivi clinique nécessaire pour détecter la toxicité et déterminer l'efficacité, et prévoir un plan pour remédier à l'éventuelle toxicité du médicament.

Il faut constituer pour chaque participant à l'étude un dossier comprenant le formulaire de consentement éclairé, les antécédents médicaux, des informations sur les traitements suivis et les rapports succincts de tous les examens et contrôles subis ainsi que les résultats des analyses de laboratoire.

L'efficacité sera jugée en fonction de critères définis tels que symptômes ou signes cliniques précis, développement de certaines infections opportunistes ou marqueurs biologiques pronostiques bien précis. On surveillera l'innocuité en fonction des symptômes ou signes en accordant une attention particulière aux critères qui peuvent signaler des formes de toxicité susceptibles d'être anticipées. Les indicateurs biologiques de toxicité hépatique, rénale, cardiaque et hématologique seront également surveillés.

L'évaluation de l'essai doit se faire à l'aide de statistiques appropriées.

Dans l'idéal, la conception de l'étude doit être en aveugle, randomisée avec placebo. Une étude croisée peut présenter des problèmes d'interprétation des résultats à la fois à cause de l'incertitude concernant la période de temps pendant laquelle le médicament agira et parce que l'état du patient peut se modifier pendant les deux phases de l'étude.

Il faut tout mettre en œuvre pour s'attaquer convenablement à la préparation, au contrôle de la qualité et à la normalisation des doses des préparations à base de plantes, et pour trouver un placebo satisfaisant.

## Recommandations

Les remèdes traditionnels à base de plantes n'auront une place réelle dans le système de soins de santé que lorsque le bien-fondé de leur utilisation aura été établi par des études qui les rendront crédibles et acceptables. C'est pourquoi les médicaments à base



de plantes doivent répondre aux mêmes critères d'efficacité et d'innocuité que les médicaments produits actuellement par l'industrie pharmaceutique.

Dans cette optique, la consultation a élaboré une série de lignes directrices pour les essais cliniques des produits de la médecine traditionnelle utilisés dans la prise en charge du SIDA et des maladies liées au SIDA.

La consultation a en outre formulé les recommandations suivantes :

1. Le présent rapport doit être diffusé largement afin que les lignes directrices soient appliquées facilement et sans tarder dans les pays où il existe des remèdes potentiels.
2. Les lignes directrices doivent servir de base à la réalisation d'essais cliniques pour l'évaluation des remèdes traditionnels et des produits naturels.
3. L'OMS doit suivre l'application des lignes directrices dans les pays pour voir s'il y a lieu de les réviser.
4. Une deuxième consultation doit être convoquée dans deux ans pour réviser les lignes directrices à la lumière de l'expérience acquise en les appliquant.
5. Les programmes de l'OMS, à savoir le Programme Médecine traditionnelle et le Programme mondial de lutte contre le SIDA, doivent conjuguer leurs efforts pour identifier dans les pays en développement les institutions susceptibles de mener à bien l'évaluation clinique des remèdes traditionnels et des substances naturelles pour lutter contre le SIDA.
6. Le Programme Médecine traditionnelle devra prévoir, en collaboration avec d'autres programmes concernés de l'OMS, d'autres consultations pour adapter les lignes directrices afin qu'elles servent à l'évaluation clinique des médicaments traditionnels utilisés pour d'autres états pathologiques importants qui intéressent les pays en développement, comme le paludisme et autres maladies parasitaires.



## Annexe IV. Définition des niveaux de preuve et classement des recommandations<sup>a</sup>

### Niveaux de preuve

Niveau	Type de preuve
Ia	Données provenant de la méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.
Ib	Données provenant d'au moins un essai contrôlé randomisé.
IIa	Données provenant d'au moins un essai contrôlé bien conçu sans randomisation.
IIb	Données provenant d'au moins un autre type d'essai quasi-expérimental bien conçu.
III	Données provenant d'études descriptives non expérimentales bien conçues telles que études comparatives, études de corrélation et études cas-témoins.
IV	Données provenant de rapports ou opinions de comités d'experts et/ou expérience clinique d'autorités éminentes.

### Classement des recommandations

Classe	Recommandation
A (Niveaux de preuve Ia, Ib)	Présence d'au moins un essai contrôlé randomisé dans la documentation sur la recommandation en question.
B (Niveaux de preuve IIa, IIb, III)	Etudes cliniques bien menées, mais pas d'essais cliniques randomisés sur le sujet de la recommandation.
C (Niveau de preuve IV)	Rapports ou opinions de comités d'experts et/ou expérience clinique d'autorités éminentes. Indique l'absence d'études de qualité directement applicables.

<sup>a</sup> D'après la Agency for Health Care Policy and Research des Etats-Unis, 1992.



## Annexe V. Lignes directrices concernant les niveaux et types de preuves à l'appui des indications thérapeutiques<sup>a</sup>

### Indications fondées sur l'utilisation traditionnelle

Les remèdes traditionnels sont utilisés par près de 60 % de la population mondiale et sont, dans certains pays, largement intégrés dans le système de santé publique. Le recours à ces remèdes est très ancien et remonte parfois à plus de mille ans. De ce fait, nous disposons d'une mine d'observations systématiques qui sous-tendent l'usage de ces remèdes.

L'usage lié à la tradition implique qu'une communauté connaît depuis toujours l'existence et l'application d'une substance, mais pas nécessairement qu'il y ait eu évaluation ou investigation scientifique. Grand nombre de produits et de substances n'ont pas fait suffisamment l'objet de recherches scientifiques quantifiables pour déterminer leur mode d'action et leurs effets. L'usage lié à la tradition peut étayer les indications des produits thérapeutiques. Aux fins de la réglementation, le Comité d'évaluation des médecines complémentaires (CMEC) a adopté la définition ci-après de « usage traditionnel ».

Par usage traditionnel, on entend la preuve documentaire qu'une substance a été utilisée pendant trois générations au moins dans un but sanitaire ou médicinal précis.<sup>b</sup>

Pour l'évaluation de ces pratiques traditionnelles, il est important de tenir compte du contexte de l'indication. La plupart des traitements de type traditionnel comportent le plus souvent un mélange de substances et des règles de vie relatives à un régime alimentaire et à un mode de vie sains. Dans ces cas, les principes holistiques sont partie intégrante de la thérapie. Par conséquent, il est essentiel de tenir compte des théories, des concepts et du contexte culturel de la thérapie.

Pour étayer les indications fondées sur l'usage traditionnel, les produits et substances qui font partie des thérapies traditionnelles doivent identifier la thérapie à laquelle ils appartiennent ainsi que la description/nom du produit et les symptômes/troubles sur lesquels le produit ou la substance est censé avoir un effet bénéfique. On considère que les thérapies traditionnelles comprennent la médecine traditionnelle chinoise, la

---

<sup>a</sup> Adapté de *Guidelines for levels and kinds of evidence to support claims for therapeutic goods* [Lignes directrices concernant les niveaux et types de preuves à l'appui des indications thérapeutiques] établies par la Therapeutic Goods Administration, PO Box 100, Wooden ACT 2606 (Australie), en avril 2000.

<sup>b</sup> Lorsque la mémoire de l'usage traditionnel n'a pas été consignée par écrit et n'existe qu'oralement, il faut alors en obtenir la preuve auprès du praticien ou du (des) groupe(s) autochtone(s) compétent(s) qui conserve(nt) cette mémoire.

médecine traditionnelle ayurvédique, la médecine traditionnelle occidentale à base de plantes médicinales, la médecine traditionnelle homéopathique, l'aromathérapie et d'autres médecines autochtones. Si les produits à composants multiples contiennent des principes actifs appartenant à différentes thérapies traditionnelles, la thérapie dont est dérivé chacun des ingrédients doit être indiquée.

Toute modification des formules classiques de la médecine traditionnelle chinoise et de la médecine ayurvédique doit être fondée sur la théorie classique associée à la thérapie et sur les méthodes traditionnelles de préparation pour que ces produits puissent se réclamer de la tradition. Par exemple, pour satisfaire aux critères de médecine traditionnelle sur la base d'un usage lié à la tradition, la formule globale d'un médicament traditionnel chinois doit correspondre aux méthodes classiques d'association. Les indications d'associations des formules de phytothérapie occidentale doivent être fondées sur des données établissant un lien entre la formule donnée (y compris les méthodes de préparation) et les préparations traditionnelles, et doivent refléter le savoir traditionnel sur chacune des plantes qui entrent dans la composition du produit.

S'agissant de l'usage sur plusieurs générations de remèdes homéopathiques, il est admis que la médecine homéopathique représente un cas particulier dans lequel le processus de dilution en série est une composante majeure de l'utilisation traditionnelle de la thérapie. Pour autant qu'une nouvelle substance est préparée selon les principes décrits dans la pharmacopée homéopathique (approuvée par la Therapeutic Goods Administration – TGA) et qu'elle satisfait aux normes de sécurité, les indications peuvent être évaluées sur la base d'une « preuve d'usage traditionnel ». Cette preuve comprend des écrits indépendants dans la littérature homéopathique traditionnelle ou contemporaine faisant état de cet usage, l'usage sur plusieurs générations, la preuve homéopathique, des données sur l'utilisation clinique et des données sur l'ensemble des symptômes provoqués par une substance à l'état « brut ». Les bienfaits revendiqués par les produits homéopathiques doivent correspondre au profil homéopathique du remède ou des remèdes sur lesquels la revendication se fonde.

L'action revendiquée des substances dont le profil des constituants a été modifié considérablement par rapport au médicament traditionnel classique doit être étayée par des données scientifiques.

Les substances combinées dont certaines sont connues traditionnellement et les autres pas, mais dont le bien-fondé est attesté par des données scientifiques, peuvent présenter un dossier sur la base à la fois des composants utilisés traditionnellement et des preuves scientifiques. Si les preuves scientifiques sont contraires aux données d'utilisation traditionnelle, l'indication doit refléter cette contradiction en tenant compte des données disponibles.

Les produits à constituants multiples peuvent se réclamer de la tradition pour le produit en tant que tel ou pour un ou plusieurs des constituants. Toutefois, le dosage du ou des constituants doit être conforme aux preuves avancées, et la composition et la préparation du produit doivent correspondre aux principes holistiques de la tradition dont le produit se réclame.

## Quels types d'indications les preuves attestent-elles ?

Comme il a été décrit ci-dessus, il existe deux types de preuves que l'on peut utiliser pour étayer les indications thérapeutiques : les preuves scientifiques et les preuves de l'utilisation traditionnelle d'un produit ou d'une substance.

### Indications fondées sur des preuves scientifiques

Les indications fondées sur des preuves scientifiques sont généralement classées selon le type d'informations qu'elles apportent. En outre, les indications peuvent être classées selon leur force et leur effet possible sur le consommateur. Ces classements fournissent une base pour le niveau de preuves scientifiques pouvant être requis pour étayer chaque type d'indication.

En Australie, les indications thérapeutiques sont classées en trois niveaux : élevé, moyen et général. Chaque niveau d'indication exige des preuves différentes. Les types d'indications qui s'inscrivent à l'intérieur de ces trois niveaux sont nombreux et divers. Pour plus de simplicité, nous avons résumé cette approche dans le tableau 2.

Tableau 2. Niveaux et types d'indications et preuves scientifiques requises pour les étayer

Niveau de l'indication	Type d'indication	Preuve requise pour étayer l'indication
ELEVE <sup>1</sup>	Traitement/soins/guérison de maladies/affections. Prévention de maladies ou d'affections. Traitement des maladies de carence en vitamines ou minéraux.	Niveau élevé. L'évaluation pour l'enregistrement est uniquement du ressort du Medicines Evaluation Committee ou du Australian Drug Evaluation Committee.
MOYEN	Amélioration de l'état de santé <sup>2</sup> . Réduction du risque de maladie ou d'affection Réduction de la fréquence d'événements ne comportant pas d'étapes intermédiaires. Aide au traitement d'un symptôme, d'une maladie ou d'une affection à déclaration obligatoire. Soulagement des symptômes d'une maladie ou d'une affection à déclaration obligatoire <sup>3</sup> .	Niveau moyen. Le promoteur doit fournir les preuves requises pour la liste des produits admis à l'enregistrement.
GENERAL	Entretien de la santé, y compris apport nutritionnel. Supplémentation en vitamines ou minéraux <sup>4</sup> . Soulagement des symptômes (non liés à une maladie ou à une affection) <sup>3</sup> .	Niveau général. Le promoteur doit fournir les preuves requises pour la liste des produits admis à l'enregistrement.

<sup>1</sup> On trouvera à l'appendice 2 de ces lignes directrices certaines exemptions qui ne sont pas estimées être de niveau élevé.

<sup>2</sup> Cette indication s'applique à l'amélioration d'un état de santé normal et non pas d'un état compromis.

<sup>3</sup> Toutes les indications se rapportant à des symptômes doivent être accompagnées de la mise en garde suivante : « Si les symptômes persistent, consultez votre médecin. »

<sup>4</sup> Les indications relatives à la supplémentation en vitamines ou en minéraux ne sont autorisées que si la dose journalière recommandée du produit fournit au moins 25 % de l'apport nutritionnel recommandé pour la vitamine ou le minéral en question. Quand les vitamines ou minéraux font l'objet d'autres types d'indication, la dose doit correspondre à la preuve avancée pour l'indication revendiquée. La présence de vitamines ou d'oligo-éléments ne doit être mentionnée que s'ils représentent au moins 10 % de l'apport nutritionnel recommandé, à moins d'apporter la preuve d'un effet thérapeutique dans ces proportions.

Il existe de très nombreux ouvrages de référence, documents de recherche et textes auxquels on peut se référer pour étayer les indications. Aucune liste n'est exhaustive, mais on trouvera à l'appendice 3 des présentes lignes directrices des directives générales à l'intention des promoteurs. Le fait qu'un ouvrage ne figure pas sur la liste ne signifie pas nécessairement que ledit ouvrage ne mérite pas d'y figurer.

Les promoteurs doivent s'assurer que la recherche qui leur sert d'argument s'applique bien aux produits en question ainsi qu'aux avantages revendiqués. On trouvera d'autres directives dans les *Australian Guidelines for the Registration of Drugs* (vol. 2) ainsi que dans les *Australian Guidelines for Complementary Medicines* (actuellement en version préliminaire).

## Liste des maladies admises à l'enregistrement

Il existe une liste de maladies/affections pour lesquelles on ne peut avancer des effets bénéfiques qu'une fois le produit et l'indication ont été évalués moyennant l'homologation du produit. La liste concerne les maladies/affections graves et s'applique aussi bien aux indications fondées sur l'usage traditionnel que sur celles fondées sur des données scientifiques. La liste s'intitule « Liste des maladies admises à l'enregistrement » et s'applique aux médicaments mais non aux dispositifs médicaux. Les décisions en matière d'enregistrement des dispositifs se fondent sur d'autres catégories et lignes directrices.

On dit qu'une maladie ou affection est grave quand, de l'avis des experts, la maladie ne peut ou ne doit être diagnostiquée ou traitée que par un médecin.

Dans le cas de certaines maladies admises à l'enregistrement, il est possible d'avancer les effets bénéfiques de certains produits, mais une fois seulement que leur innocuité, qualité et efficacité ainsi que les indications ont été évaluées par le CMEC ou d'autres comités d'évaluation compétents. Lorsqu'un promoteur souhaite inscrire une maladie admise à l'enregistrement dans ce qui autrement figurerait dans la catégorie des indications de niveau moyen ou général, l'indication devient admise à l'enregistrement, et le produit doit être homologué (c'est-à-dire être évalué par la TGA avec l'avis du CMEC, du MEC ou de l'ADEC). La liste des maladies admises à l'enregistrement se trouve au tableau 3.

Le CMEC élabore actuellement des lignes directrices pour étayer l'interprétation de la liste des maladies admises à l'enregistrement. On y indique les maladies et affections qui peuvent figurer dans les indications des produits et pour lesquelles donc, l'homologation n'est pas requise. Pour les maladies et affections qui ne figurent sur aucune des deux listes, il faut demander l'avis de la TGA. La première version de ces lignes directrices se trouve à l'appendice 4 du document.



Tableau 3. Liste des maladies admises à l'enregistrement (pour les médicaments)

<b>Maladie / affection / action – manifestation grave</b>	<b>Maladie / affection / action – manifestation grave (suite)</b>
Abortif	Maladies infectieuses, y compris maladies sexuellement transmissibles, mais non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement symptomatique des infections des voies respiratoires supérieures;</li> <li>• traitement des boutons de fièvre;</li> <li>• utilisation de préservatifs pour prévenir la transmission lors des rapports sexuels;</li> <li>• traitement topique des verrues non génitales.</li> </ul>
Maladies cardiovasculaires, mais non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'utilisation d'appareils pour mesurer des paramètres ou contrôler localement la circulation;</li> <li>• aide à la circulation périphérique.</li> </ul>	Insomnie persistante.
Maladies dentaires et parodontales, mais non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• caries dentaires.</li> </ul>	Maladies, troubles ou tares mentaux, y compris la toxicomanie.
Maladies des articulations, des os, du collagène et rhumatisme, mais non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement symptomatique;</li> <li>• arthrose;</li> <li>• calcium pour la prévention de l'ostéoporose.</li> </ul>	Troubles du métabolisme.
Maladies des yeux ou des oreilles pouvant entraîner des déficiences graves, la cécité ou la surdité.	Maladies squeletto-musculaires.
Maladies du foie, du système biliaire ou du pancréas, mais non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonique ou formule pour le foie.</li> </ul>	Tumeurs (tous les cancers).
Maladies et affections endocriniennes, y compris le diabète et les maladies de la prostate, mais non: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostic biologique de grossesse.</li> </ul>	Maladies du système nerveux, mais non: <ul style="list-style-type: none"> <li>• acide folique pour défauts du tube neural.</li> </ul>
Maladies ou affections gastro-intestinales, mais non : <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement symptomatique.</li> </ul>	Maladies des reins et maladies de l'appareil génito-urinaire.
Troubles et maladies hématologiques.	Maladies respiratoires, mais non: <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement symptomatique des infections des voies respiratoires supérieures.</li> </ul>
Maladies et troubles des complexes immuns.	Maladies de la peau, autre que le traitement symptomatique topique accompagné d'une mise en garde contre l'utilisation pendant de longues périodes sans l'avis du médecin. Les filtres solaires peuvent toutefois être indiqués dans la prévention du cancer de la peau et des lésions cutanées.
Autre :	
Vaccination	Empoisonnement, morsures et piqûres venimeuses – Traitement des

## Indications fondées sur l'utilisation traditionnelle

En Australie, les indications thérapeutiques fondées sur l'utilisation traditionnelle sont classées en deux niveaux – moyen et général – selon le poids relatif de l'indication. Les indications du niveau moyen ont plus de poids, mais leur libellé doit être assorti de réserves et il faut les étayer de davantage de preuves. Le tableau 4 résume cette approche générale.

Tableau 4. Niveaux et types d'indications et données requises pour les étayer – fondées sur l'utilisation traditionnelle

Niveau de l'indication	Type d'indication	Libellé de l'indication <sup>1</sup>	Preuve requise pour étayer l'indication
MOYEN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration de l'état de santé<sup>2</sup>.</li> <li>• Réduction du risque de maladie ou d'affection.</li> <li>• Réduction de la fréquence d'événements ne comportant pas d'étapes intermédiaires.</li> <li>• Aide au traitement d'un symptôme, d'une maladie ou d'une affection à déclaration obligatoire.</li> <li>• Soulagement des symptômes d'une maladie ou d'une affection à déclaration obligatoire<sup>5,6</sup>.</li> </ul>	Ce médicament (tradition) a été utilisé pour (indication) <sup>5</sup> . Cette indication est fondée sur l'usage lié à la tradition. <sup>3</sup>	<p>Preuves primaires:</p> <p>Deux des quatre sources ci-après qui prouvent l'existence d'un appui suffisant pour les indications revendiquées :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pharmacopée approuvée par la TGA.</li> <li>2. Monographie approuvée par la TGA.</li> <li>3. Trois rapports indépendants sur l'utilisation du médicament dans la littérature médicale conventionnelle ou traditionnelle.<sup>4</sup></li> <li>4. Présence du médicament pour l'indication revendiquée dans toutes les pharmacies gouvernementales.</li> </ol>
GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entretien de la santé, y compris par exemple des indications d'apport nutritionnel.</li> <li>• Soulagement des symptômes (non liés à une maladie ou à une affection)<sup>6</sup>.</li> <li>• Indications relatives à des syndromes et actions traditionnels<sup>5</sup>.</li> </ul>	Ce médicament (tradition) a été utilisé pour (indication). <sup>5</sup>	<p>Preuves primaires :</p> <p>Une des quatre sources ci-après qui prouvent l'existence d'un appui suffisant pour les indications revendiquées :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pharmacopée approuvée par la TGA.</li> <li>2. Monographie approuvée par la TGA.</li> <li>3. Trois rapports indépendants sur l'utilisation du médicament dans la littérature médicale conventionnelle ou traditionnelle.<sup>4</sup></li> <li>4. Présence du médicament pour l'indication revendiquée dans toutes les pharmacies gouvernementales.</li> </ol>

Voir les notes 1 à 6 à la page suivante.

- <sup>1</sup> Ou des mots à cet effet.
- <sup>2</sup> S'applique à l'amélioration d'un état de santé normal et non pas d'un état compromis.
- <sup>3</sup> Lorsque l'on dispose de données scientifiques à l'appui de l'indication tout entière, cette déclaration est facultative.
- <sup>4</sup> Dans les cultures où la tradition orale est clairement documentée, la preuve de l'utilisation provenant de la tradition orale est acceptable à condition qu'elle ait été authentifiée. Les textes modernes qui rendent compte avec exactitude de la littérature classique ou traditionnelle peuvent être utilisés pour étayer les indications.
- <sup>5</sup> Les termes doivent être utilisés dans la langue originale de la tradition à laquelle ils appartiennent. Ainsi, on utilisera le mot « shen » et non pas « rein » en médecine traditionnelle chinoise.
- <sup>6</sup> Toutes les indications se rapportant à des symptômes doivent être accompagnées de la mise en garde suivante : « Si les symptômes persistent, consultez votre médecin. »

Tableau 4. Niveaux et types d'indications et données requises pour les étayer – fondées sur l'utilisation traditionnelle (suite) – données non primaires

Preuves secondaires	<p>Mention courante dans des manuels d'enseignement du troisième niveau des professionnels de la santé.</p> <p>Cette preuve ne suffit pas par elle-même et ne peut être employée qu'avec des preuves primaires.</p>
---------------------	---



## **Annexe VI. Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments<sup>a</sup>**

### **Principes éthiques**

Toute recherche portant sur des sujets humains doit être menée conformément aux principes éthiques figurant dans la version la plus récente de la Déclaration d'Helsinki. Trois principes éthiques de base doivent être respectés, à savoir la justice, le respect de la personne et l'effet bénéfique (maximum d'avantages pour un minimum d'inconvénients et de dommages) ou l'absence d'effet nuisible, tels qu'ils sont définis dans la dernière version des Lignes directrices internationales relatives aux aspects éthiques de la recherche biomédicale sur des sujets humains du CIOMS, ou dans la législation et les règlements du pays où est menée la recherche, si ceux-ci offrent une plus grande protection aux sujets participants. Ces principes doivent être parfaitement connus et respectés par tous ceux qui participent à la conduite d'essais cliniques (voir sections 3 et 4).

### **Déclaration d'Helsinki**

L'éthique des essais cliniques se fonde sur la dernière révision de la Déclaration d'Helsinki, qui doit être parfaitement connue et respectée par tous ceux qui participent à la conduite de tels essais. Tout écart par rapport à la déclaration doit être justifié et indiqué dans le protocole. Seuls un comité d'éthique et un consentement libre et éclairé peuvent garantir de façon indépendante que les sujets seront protégés.

### **Comité d'éthique**

Le rôle du comité d'éthique (ou de tout autre organe chargé d'évaluer l'essai) est d'assurer la protection des droits et du bien-être des sujets humains qui participent à des essais cliniques, tels qu'ils sont définis dans la dernière révision de la Déclaration d'Helsinki et dans la réglementation nationale ou d'autres dispositions pertinentes, et de rassurer le public, notamment par un examen préalable des protocoles d'étude (voir section 2).

---

<sup>a</sup> Dans cette annexe sont reproduits des extraits de l'annexe 3 du rapport *L'utilisation des médicaments essentiels*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995:117, 119-121 (OMS, Série de Rapports techniques, No. 850).

Les règles de constitution et de fonctionnement du comité d'éthique doivent être telles qu'il puisse s'acquitter de sa tâche en toute impartialité et indépendance à l'égard des responsables de la conduite de l'essai.

Dans ses activités, le comité d'éthique doit s'appuyer sur une politique et des procédures écrites pouvant être consultées par le public. Ces documents doivent préciser l'autorité en vertu de laquelle le comité est établi, le nombre et la qualification de ses membres élus, la définition de son champ de compétence, ses pouvoirs d'intervention et les conditions dans lesquelles il enregistre ses activités. La fréquence des réunions et la façon dont le comité interagit avec l'investigateur et/ou le promoteur doivent également être indiquées.

L'investigateur, et éventuellement le promoteur, doivent demander l'avis du ou des comités d'éthique compétents sur le protocole d'essai clinique proposé (y compris ses annexes et amendements) et les méthodes et matériels utilisés pour obtenir et enregistrer le consentement éclairé des sujets.

Le comité d'éthique doit s'assurer que la recherche se déroule constamment dans le respect des règles éthiques. Il doit donc être informé de tous les amendements apportés ultérieurement au protocole, ainsi que de tous les événements indésirables graves survenus durant l'essai ou d'autres éléments nouveaux susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité des sujets ou sur la conduite de l'essai. Il doit être consulté si une réévaluation des aspects éthiques de l'essai paraît nécessaire ou en cas de doute sur l'importance d'une modification du protocole ou d'un élément nouveau.

Les sujets ne doivent pas participer à l'essai tant que le ou les comités d'éthique compétents n'ont pas émis une opinion favorable sur les procédures. Le comité doit donner son avis par écrit dans un délai raisonnable. Son rapport doit indiquer clairement le protocole dont il s'agit, donner la liste détaillée des documents examinés et préciser la date à laquelle l'évaluation a eu lieu. La liste des membres du comité présents à la réunion, avec leurs titres professionnels, doit être jointe au rapport.

Lorsqu'il examine une proposition d'essai clinique, le comité d'éthique doit vérifier :

- a) Si l'investigateur désigné pour l'essai proposé est acceptable au vu des informations soumises au comité concernant ses qualifications, son expérience, sa disponibilité pour la durée de l'essai, ainsi que le personnel de soutien et les moyens matériels disponibles;
- b) Si le protocole est acceptable, en ce qui concerne notamment les objectifs de l'étude, et si les risques et inconvénients prévisibles ont été évalués en regard des avantages escomptés pour les sujets et/ou pour d'autres personnes, de même que l'efficacité de conception de l'étude, c'est-à-dire la possibilité d'obtenir des conclusions valables pour une exposition minimale des sujets au produit étudié;
- c) Quels sont les moyens utilisés pour recruter les sujets, leur fournir les informations nécessaires ou appropriées et obtenir leur consentement; ce point est particulièrement important dans le cas d'essais portant sur des sujets appartenant à des groupes à structure hiérarchisée ou vulnérables (voir section 3.3);
- d) Si des informations suffisantes et complètes, exprimées dans un langage compréhensible par ceux auxquels elles s'adressent, ont été fournies aux sujets, à

---

leurs parents, à leurs tuteurs et éventuellement à leurs représentants légaux; toutes ces informations doivent être soumises au comité d'éthique par écrit sous leur forme définitive;

- e) Les dispositions éventuelles relatives à l'indemnisation ou au traitement des sujets en cas de décès ou d'autre préjudice attribuable à un essai clinique, et les détails des assurances ou indemnités destinées à couvrir la responsabilité juridique et financière de l'investigateur et du promoteur (voir section 5.9);
- f) Si le montant et la forme des paiements versés par le promoteur pour rémunérer ou dédommager les organisations, investigateurs et sujets concernés sont appropriées et conformes à la législation et à la réglementation locales;
- g) L'acceptabilité des amendements qu'il est proposé d'apporter au protocole s'ils risquent d'avoir une incidence sur la sécurité des sujets ou la conduite de l'essai.





## **Annexe VII. Directive pour l'industrie : données scientifiques à l'appui des effets bénéfiques pour la santé revendiqués pour les aliments et les suppléments nutritionnels<sup>a</sup>**

### **Identification des données**

La première étape de l'établissement ou de l'examen d'un dossier sur des effets bénéfiques pour la santé est d'identifier toutes les études y relatives.

Celles-ci comprennent les essais chez les humains et souvent aussi des données précliniques, à savoir analyses *in vitro* et autres essais mécanistes. Les études chez l'homme se divisent en deux types : études d'intervention et études d'observation.

*Dans une étude d'intervention, l'investigateur détermine si le sujet reçoit ou non une exposition ou intervention alors que dans une étude d'observation, l'exposition ou l'intervention ne dépendent pas de l'investigateur. En général, les études d'intervention apportent les preuves les plus solides d'un effet.*

*Quels que soient les points forts et les points faibles inhérents à une conception donnée, la qualité et la pertinence générales de chaque essai sont cruciales pour l'évaluation de sa contribution et de l'importance des preuves relatives à la relation substance proposée/maladie.*

### **Etudes d'intervention**

**La plus probante des études d'intervention est l'essai clinique contrôlé randomisé.**

*Dans un essai clinique contrôlé randomisé, des sujets semblables sont répartis de manière aléatoire en groupes dont l'un reçoit le traitement et l'autre pas. De cette manière, les sujets les plus susceptibles de présenter des résultats favorables indépendamment de toute intervention ne sont pas sélectionnés de préférence à d'autres (biais de sélection). Le biais est encore réduit si le chercheur qui évalue les résultats ne sait pas quels sont les sujets qui ont reçu le traitement (conduite à l'aveugle). Les essais cliniques contrôlés randomisés ne sont*

---

<sup>a</sup> Tiré du *Guidance for industry : significant scientific agreement in the review of health claims for conventional foods and dietary supplements* du 22 décembre 1999. Directive émise par la Food and Drug Administration des Etats-Unis, Federal Building 8, 200C Street SW, Washington, DC 20204 (Etats-Unis).

*pas absolument requis dans tous les cas, mais sont considérés comme ayant le plus de poids. Un seul essai contrôlé de grande envergure et bien mené peut fournir suffisamment de preuves pour établir une relation substance/maladie, à condition de disposer d'une série de données provenant d'études d'observation et d'études mécanistes allant dans le même sens.*

## **Etudes d'observation**

**Il n'y a pas de méthode valable universellement pour évaluer les catégories d'études d'observation. En général, toutefois, les études d'observation comprennent, par ordre descendant en ce qui concerne leur poids, les études de cohorte (longitudinales), les études de cas-témoins, les études transversales, les études de séries de cas non contrôlées, les études de séries temporelles, les études écologiques, l'épidémiologie descriptive, et les rapports de cas.**

*Les études d'observation peuvent être prospectives ou rétrospectives. Dans les études prospectives, les investigateurs recrutent des sujets et les observent avant l'apparition de l'issue. Dans les études rétrospectives, les investigateurs étudient les dossiers des sujets et interrogent les sujets après l'avènement de l'issue. Les études rétrospectives sont d'ordinaire considérées comme étant plus vulnérables au biais de mémorisation (erreur qui se produit lorsque l'on demande à des sujets de se remémorer de comportements passés) et aux erreurs de mesure, mais sont moins susceptibles de pâtir de biais de sélection que les études prospectives.*

- ◆ L'étude de cohorte est une étude dans laquelle un groupe de sujets exposés à un facteur ou traitement particulier est suivi pendant une période déterminée et comparé à un groupe non exposé.
- ◆ L'étude cas-témoins est une étude dans laquelle les caractéristiques des malades (les cas) sont comparées à celles de sujets indemnes de la maladie (les témoins). La sélection des sujets est réalisée en fonction de l'issue et non de l'exposition.
- ◆ L'étude transversale est une étude dans laquelle, pendant un laps de temps déterminé, le nombre d'individus atteints d'une maladie précise et exposés à un traitement donné est comparé au nombre d'individus non exposés et indemne de la maladie.
- ◆ L'étude série de cas est la description d'une série de cas comparables mais sans comparaison avec un groupe témoin.
- ◆ L'étude de séries temporelles est une étude dans laquelle on compare l'issue pendant différentes périodes de temps, par exemple, fréquence d'apparition d'une issue donnée sur une période de cinq ans par rapport à la période de cinq ans suivante.
- ◆ Dans les études écologiques, on compare la fréquence d'une maladie chez différentes populations. Les investigateurs cherchent à identifier les traits caractéristiques de la population qui pourraient causer la maladie.

- ◆ L'épidémiologie descriptive étudie les paramètres relatifs à la fréquence et à la répartition des maladies dans une population et permet donc d'évaluer la cause principale de décès.
- ◆ L'étude-rapport de cas décrit les observations portant sur un sujet unique ou sur un petit nombre de sujets.

## Etudes de synthèse de la recherche

Les études de « synthèse de la recherche », y compris les méta-analyses, peuvent être utiles en tant que preuves secondaires, mais on ne leur a pas encore trouvé de rôle plus important.

*On ne sait pas si les études de synthèse de la recherche sont utiles pour établir une relation substance/ maladie, surtout lorsque les données d'observation sont introduites dans les méta-analyses. Des études sur le sujet ont été publiées<sup>1-4</sup> et l'on s'attache actuellement à identifier des critères et facteurs critiques pour mener et utiliser ces analyses, mais la normalisation de cette méthode n'en est encore qu'à ses débuts. Par conséquent, ces analyses servent en général de preuves secondaires. Bien que l'on tienne compte des méta-analyses dans le processus d'autorisation des indications d'effets bénéfiques pour la santé, à ce jour, aucune indication n'a été autorisée sur la base des seules méta-analyses.*

## Références

- 1) Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *New England Journal of Medicine* 1987; 316:450-455.
- 2) Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Pagano D, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials: an update. In: Balder WC, Mosteller F, eds. *Medical Uses of Statistics*, 2<sup>e</sup> éd. pp 427-442. Boston, MA: NEJM Books, 1992.
- 3) Sacks HS. Meta-analyses of clinical trials. In: Perman JA, Rey J, eds. *Clinical Trials in Infant Nutrition*, Nestle Nutrition Workshop Series, Vol 40, pp 85-99. Philadelphia, PA: Vevey / Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- 4) Hasselblad V, Mosteller F, Littenberg B, Chalmers TC, Hunick MG, Turner JA, et al. A survey of current problems in meta-analysis. Discussion from the Agency for Health Care Policy and Research Inter-PORT Work Group on Literature Review/ Meta-analysis. *Medical Care* 1995; 33:202-220.



## **Annexe VIII. Ligne directrice relative aux bonnes pratiques cliniques<sup>a</sup>**

### **Protocole d'essai clinique et amendement(s)**

#### **Informations générales**

1. Titre du protocole, numéro d'identification et date. Tout amendement doit également porter un numéro d'identification et la date à laquelle il a été fait.
2. Nom et adresse du promoteur et du moniteur.
3. Nom et titre de la/des personne(s) autorisée(s) à signer le protocole et ses amendements pour le promoteur.
4. Nom, titre, adresse et numéro(s) de téléphone de l'expert médical (ou dentaire, le cas échéant) du promoteur pour l'essai.
5. Nom et titre de l'investigateur ou des investigateurs chargés de conduire l'essai, et adresse et numéro(s) de téléphone du/des sites de l'essai.
6. Nom, titre, adresse et numéro(s) de téléphone du médecin (ou dentiste) qualifié, autre que l'investigateur, responsable des décisions médicales (ou dentaires) relatives à l'essai.
7. Nom(s) et adresse(s) du ou des laboratoires cliniques et autres services médicaux et/ou techniques et/ou institutions participant à l'essai.

#### **Historique**

1. Nom et description du produit expérimental.
2. Résumé des résultats des études non cliniques ayant une signification clinique possible et des résultats des essais cliniques présentant un intérêt pour l'essai prévu.

---

<sup>a</sup> D'après la Directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), Fédération internationale de l'Industrie du Médicament, case postale 9, 1211 Genève 18 (Suisse). Recommandée pour adoption par le Comité directeur de l'ICH le 1<sup>er</sup> mai 1996.

3. Résumé, s'il y a lieu, des risques et avantages connus et potentiels pour les sujets humains.
4. Description et justification de la voie d'administration, des doses, de la posologie et de la durée du traitement.
5. Affirmation que l'essai sera réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux dispositions réglementaires pertinentes.
6. Description de la population faisant l'objet de l'étude.
7. Référence à la documentation et aux données présentant un intérêt pour l'essai et qui lui fournissent son contexte.

### **Objectifs et raison d'être de l'essai**

Description détaillée des objectifs et de la raison d'être de l'essai.

### **Conception de l'essai**

1. L'intégrité scientifique de l'essai et la crédibilité des données dépendent en grande partie de la conception. La description de la conception comprendra :  
  
Un énoncé précis des points limites primaires et des points limites secondaires éventuels qui doivent être mesurés au cours de l'essai.
2. Description du type d'essai ou de sa conception (par exemple, double aveugle, contrôlé avec placebo, étude en parallèle) et diagramme de la conception, des procédés et des phases de l'essai.
3. Description des mesures prises pour éviter les biais ou les réduire au minimum, y compris :
  - a) la randomisation,
  - b) la conduite à l'aveugle.
4. Description du traitement expérimental et des doses et de la posologie du produit expérimental. Inclure également la description de la forme galénique, du conditionnement et de l'étiquetage du produit expérimental.
5. Durée prévue de la participation des sujets et description du déroulement et de la durée de toutes les périodes de l'essai, y compris le suivi éventuel.
6. Critères régissant le retrait de tel ou tel sujet de l'étude et instructions concernant l'arrêt de l'ensemble de l'étude ou d'une partie de celle-ci.
7. Responsabilité concernant le produit expérimental, y compris le placebo et le produit de comparaison éventuels.
8. Tenue des codes de randomisation et procédures à suivre pour lever le secret.

9. Identification des données devant être inscrites directement sur les fiches d'observation (c'est-à-dire sans enregistrement préalable écrit ou électronique des données) et considérées comme données de source.

### **Sélection et retrait des sujets**

1. Critères d'inclusion des sujets.
2. Critères d'exclusion des sujets.
3. Critères régissant le retrait des sujets (par exemple, fin du traitement à l'aide du produit expérimental; fin du traitement expérimental) et procédures spécifiant :
  - a) quand et comment retirer les sujets de l'essai;
  - b) le type de données à recueillir pour les sujets retirés de l'essai;
  - c) si les sujets doivent être remplacés et comment;
  - d) le suivi des sujets retirés de l'essai.

### **Traitement des sujets**

1. Les traitements à administrer, y compris le nom de tous les produits, les doses, la posologie, la voie d'administration, la durée du traitement, ainsi que celle du suivi des sujets de chaque groupe de traitement à l'aide du produit expérimental ou du traitement expérimental.
2. Médication/traitement(s) autorisé(s) (y compris médication de secours) et non autorisé(s) avant et/ou durant l'essai.
3. Procédures pour surveiller l'observance.

### **Evaluation de l'efficacité**

1. Spécification des paramètres d'efficacité.
2. Méthodes et calendrier de l'évaluation, de l'enregistrement et de l'analyse des paramètres d'efficacité.

### **Evaluation de l'innocuité**

1. Spécification des paramètres d'efficacité.
2. Méthodes et calendrier de l'évaluation, de l'enregistrement et de l'analyse des paramètres d'efficacité.

3. Procédures d'enregistrement et de compte rendu des effets indésirables et des maladies intercurrentes, et d'obtention de rapports.
4. Nature et durée du suivi des sujets après l'apparition d'événements indésirables.

## **Statistiques**

1. Description des méthodes statistiques qui seront employées, y compris le calendrier des analyses intermédiaires prévues.
2. Nombre de sujets que l'on prévoit de recruter. Pour les essais multicentriques, il convient de préciser le nombre de sujets prévus pour chaque site. Raison de la taille de l'échantillon choisi, y compris commentaires (ou calculs) concernant la puissance de l'essai et sa justification clinique.
3. Seuil de signification devant être utilisé.
4. Critères d'arrêt de l'essai.
5. Procédure pour rendre compte des données manquantes, inutilisées ou fausses.
6. Procédure pour faire part de toute déviation au plan statistique de départ (toute déviation doit être décrite et justifiée dans le protocole et/ou le rapport final, selon le cas).
7. Sélection des sujets à inclure dans les analyses (par exemple, tous les sujets randomisés, tous les sujets traités, tous les sujets bons pour l'étude, tous les sujets évaluable).

## **Accès direct aux données et documents sources**

Le promoteur doit veiller à ce qu'il soit précisé dans le protocole ou dans d'autres accords écrits que le(s) investigateur(s) ou institution(s) autoriseront, dans le cadre de l'étude, les activités de suivi, les audits, l'examen par l'organe institutionnel chargé d'évaluer l'essai ou par le comité d'éthique indépendant, ainsi que les inspections réglementaires, et accorderont un accès direct aux données et documents sources.

## **Contrôle de la qualité et assurance de la qualité**

### **Ethique**

Description des considérations d'ordre éthique concernant l'étude.



## **Traitement des données et archivage**

### **Financement et assurances**

Le financement et les assurances, s'ils ne font pas l'objet d'un accord distinct.

### **Conditions de publication des résultats**

Les conditions de publication des résultats, si elles ne font pas l'objet d'un accord distinct.



# Annexe IX. Qualité de vie (WHOQOL) – Manuel de l'utilisateur : définition des facettes et échelle des réponses<sup>a</sup>

## Introduction

On peut définir chacune des facettes de la qualité de vie comme étant la description d'un comportement, d'un état, d'une capacité ou d'un potentiel, d'une perception ou d'une expérience subjective. Par exemple, la douleur est une perception ou une expérience subjective; la fatigue peut être considérée comme un état; la mobilité peut être définie soit comme capacité (la capacité à se mouvoir) soit comme comportement (la marche). Une définition a été établie pour chacune des facettes de la qualité de vie sur lesquelles porte l'évaluation WHOQOL.

## Qualité de vie et santé en général

Ces questions examinent la manière dont on évalue globalement sa qualité de vie, sa santé et son bien-être.

## DOMAINE I – DOMAINE PHYSIQUE

### 1. Douleur et malaise (gêne)

Cette facette étudie les sensations physiques désagréables qu'une personne ressent et la mesure dans laquelle ces sensations l'éprouvent et affectent sa vie quotidienne. Les questions portent notamment sur la maîtrise de la douleur et la facilité avec laquelle elle peut être soulagée. On suppose que plus il est facile d'apaiser la douleur, moins on la craint, et par conséquent moins la qualité de vie en est diminuée. De même, les changements d'intensité de la douleur peuvent être plus pénibles que la douleur elle-même. Même lorsqu'il n'y a pas à proprement parler de douleur, soit grâce à des médicaments, soit parce que la douleur est de par sa nature intermittente (migraine, par exemple), la peur constante de la douleur peut nuire à la qualité de vie. Il est bien connu que les gens réagissent différemment à la douleur, et que la mesure dans laquelle ils la supportent et l'acceptent influe sur les effets qu'elle a sur la qualité de vie.

---

<sup>a</sup> Cette annexe est la traduction française de l'annexe 1 du document *WHOQOL User Manual*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998. Ce document non publié (WHO/MNH/MHP/98.3, en anglais uniquement) est disponible sur demande auprès du Département Classement, Evaluation et Enquêtes (CAS/EIP) du Siège de l'OMS, CH-1211 Genève 27, Suisse.

Les sensations désagréables comme les courbatures, les douleurs momentanées ou chroniques et les démangeaisons font partie de la facette. On estime qu'il y a douleur si la personne concernée dit qu'elle a mal, même s'il n'y a pas de raison médicale à cette douleur.

## **2. Energie et fatigue**

Cette facette étudie l'énergie, l'enthousiasme et l'endurance dont un être fait preuve pour accomplir les tâches de la vie quotidienne, ainsi que d'autres activités telles que les activités récréatives. La facette couvre un vaste éventail pouvant aller de la fatigue invalidante jusqu'au sentiment d'être plein de vie en passant par des niveaux suffisants d'énergie. La fatigue peut avoir différentes causes comme la maladie, la dépression ou le surmenage.

L'effet qu'a la fatigue sur les relations sociales, la dépendance toujours plus grande des autres qu'entraîne la fatigue chronique et les causes de la fatigue débordent du cadre de l'enquête bien que ces éléments soient implicites dans les questions de cette facette et des facettes qui traitent spécifiquement des activités journalières et des relations interpersonnelles.

## **3. Sommeil et repos**

Cette facette traite de la mesure dans laquelle le sommeil et le repos, et les problèmes dans ce domaine ont une incidence sur la qualité de vie. On compte parmi les problèmes liés au sommeil avoir du mal à s'endormir, se réveiller pendant la nuit, se réveiller très tôt et ne pas pouvoir se rendormir, et ne pas avoir un sommeil réparateur.

La facette s'attache à savoir si le sommeil est interrompu ou pas, qu'il s'agisse de causes personnelles ou qui ont trait au milieu.

On ne cherche pas à savoir dans cette facette comment la personne dort, ni si elle prend des somnifères. La question de la pharmacodépendance est traitée dans une autre facette.

# **DOMAINE II – DOMAINE PSYCHOLOGIQUE**

## **4. Sentiments positifs**

Cette facette examine la mesure dans laquelle on éprouve des sentiments positifs : contentement, équilibre, paix, bonheur, espoir, joie et jouissance des bonnes choses de la vie. L'opinion et les sentiments d'un être concernant l'avenir forment une partie importante de cette facette. Pour grand nombre d'enquêtés, cette facette peut être considérée comme étant synonyme de qualité de vie. Les sentiments négatifs n'y figurent pas car ils sont traités ailleurs.

## **5. Pensée, apprentissage, mémoire et concentration**

Cette facette examine ce qu'un être pense de ses facultés de réflexion, d'apprentissage, de remémoration, de concentration ainsi que de sa capacité à prendre des décisions. Cela englobe la rapidité de la pensée et sa clarté. On ne cherche pas à savoir si la

personne est attentive, consciente ou éveillée, même si ces états déterminent la pensée, la mémoire et la concentration. L'on sait que parmi les personnes qui souffrent de troubles cognitifs, certaines n'ont pas conscience de leur difficulté. Dans ces cas, il peut être nécessaire, outre l'évaluation subjective de la personne concernée, de demander leur avis à des tiers. La réticence de certains enquêtés à faire état de problèmes dans ce domaine présente des difficultés du même ordre.

## **6. Estime de soi**

Cette facette examine ce que l'on pense de soi. Cela peut aller d'une vision positive de soi à des sentiments extrêmement négatifs. Outre l'estime de soi, l'accent est mis sur la confiance que l'on a dans sa propre valeur, sur le contentement de soi et sur la maîtrise de soi.

Les questions cherchent à savoir ce que les gens pensent d'eux-mêmes en ce qui concerne leurs rapports avec les autres; leur éducation; leur capacité à changer ou à accomplir certaines tâches ou à se comporter de certaines manières; leurs rapports familiaux; leur sens de la dignité et l'acceptation de soi. Chez certaines personnes, l'estime de soi dépend en grande partie de la manière dont elles s'acquittent de leurs obligations au travail et à la maison ou de la manière dont elles sont perçues et traitées par les autres. Dans certaines cultures, l'estime de soi est l'estime dont jouit la famille plutôt que l'individu. L'on suppose que les questions seront interprétées par les enquêtés selon leur situation.

Les questions ne comportent pas d'allusions particulières à l'image corporelle et aux relations sociales qui figurent dans d'autres parties. Cependant, le sentiment de valorisation de soi qui s'en dégage est censé être couvert par ces questions, mais en des termes plus généraux. Les questions ont été formulées de manière à tenir compte du fait que certaines personnes ont du mal à aborder ce sujet.

## **7. Image corporelle et aspect physique**

Cette facette examine la manière – positive ou négative – dont on perçoit son corps. Il s'agit de savoir si la personne interrogée est satisfaite de son aspect et l'effet que cela a sur sa conception de soi, y compris la mesure dans laquelle les défauts physiques « perçus » ou réels peuvent être corrigés (au moyen par exemple du maquillage, de l'habillement, de membres artificiels, etc.).

La manière dont les autres réagissent à l'aspect physique d'une personne influe sans doute considérablement sur l'image de soi. La façon dont les questions sont formulées vise à encourager les enquêtés à dire ce qu'ils ressentent réellement plutôt que ce qu'ils pensent devoir répondre. Par ailleurs, elles sont formulées de manière à s'adresser aussi bien à une personne satisfaite de son apparence qu'à quelqu'un de gravement handicapé.

## **8. Sentiments négatifs**

Cette facette traite de l'intensité des sentiments négatifs qu'une personne peut éprouver à savoir : découragement, culpabilité, tristesse, envie de pleurer, désespoir, nervosité, anxiété et manque de plaisir dans la vie. La facette examine à quel point les sentiments négatifs sont éprouvés et l'impact qu'ils ont sur la capacité de la personne à s'acquitter de ses fonctions au jour le jour. Les questions sont formulées de manière à

inclure les personnes souffrant de troubles psychologiques invalidants tels que dépression grave, manie dépressive ou attaques de panique.

Les questions ne portent pas sur le manque de concentration ni sur la relation entre l'affect négatif et les rapports sociaux qu'entretient la personne car ces aspects sont couverts ailleurs. Les questions ne comprennent pas non plus l'évaluation approfondie de la sévérité des sentiments négatifs.

## **DOMAINE III – DEGRE D'INDEPENDANCE**

### **9. Mobilité**

Cette facette examine l'opinion de l'enquêté concernant sa capacité à aller d'un endroit à l'autre, à se déplacer dans son intérieur, sur son lieu de travail, ou à atteindre les services de transport.

L'accent est mis sur la capacité générale de la personne à aller où elle le souhaite par elle-même quels que soient les moyens employés pour y parvenir. On part du principe que si une personne doit dépendre dans une grande mesure des autres pour se déplacer, sa qualité de vie ne peut manquer d'en être affectée. Par ailleurs, les questions s'adressent aux personnes ayant des problèmes de mobilité sans tenir compte de l'apparition soudaine ou progressive de ces troubles, quand bien même cet aspect est susceptible de modifier considérablement l'impact sur la qualité de vie.

Les handicaps d'une personne n'affectent pas nécessairement sa mobilité. Par exemple, on peut se déplacer convenablement dans un intérieur ou un lieu de travail dûment adaptés à l'aide d'un fauteuil roulant ou d'un déambulateur. Cette facette n'inclut pas les services de transport (automobile, bus, etc.) qui font l'objet de la rubrique Moyens de transport ci-après.

### **10. Activités journalières**

Cette facette examine la capacité à accomplir des tâches journalières, y compris les soins personnels et domestiques. L'accent est mis sur la capacité d'une personne à accomplir les activités qui lui incombent jour après jour. La qualité de vie peut être affectée par la mesure dans laquelle on dépend de l'aide des autres pour les tâches quotidiennes.

Les questions n'incluent pas les aspects de la vie quotidienne couverts sous d'autres rubriques à savoir activités rendues difficiles du fait de la fatigue, des troubles du sommeil, de la dépression, des névroses d'angoisse, des problèmes de mobilité, etc. Les questions ne cherchent pas à savoir si l'enquêté à un chez soi ou une famille.

### **11. Dépendance à la médication ou aux traitements**

Cette facette examine la dépendance à la médication ou aux médecines alternatives (comme l'acupuncture et les médicaments à base de plantes) pour le bien-être physique et psychique. La médication peut dans certains cas nuire à la qualité de vie (par exemple, effets indésirables de la chimiothérapie) et, dans d'autres, l'améliorer (par exemple, prise d'analgésiques par les cancéreux).

La facette comprend les interventions médicales qui ne sont pas pharmacologiques, mais dont une personne continue à dépendre (stimulateur cardiaque, membre artificiel, poche de colostomie, etc.). Les questions ne cherchent pas à avoir des détails précis sur le type de médication.

## **12. Capacité de travail**

Cette facette examine l'énergie consacrée au travail. Par « travail » on entend l'activité principale à laquelle la personne se consacre à savoir, travail rémunéré, travail non rémunéré, travail bénévole d'utilité publique, études à temps plein, soin des enfants et tâches ménagères. Etant donné que les questions ont trait à ces types d'activité, la facette met l'accent sur la capacité de la personne à travailler indépendamment de l'activité qu'elle exerce.

Les questions ne s'intéressent ni à l'opinion qu'ont les enquêtés du travail qu'ils font, ni à la qualité de l'environnement de travail.

## **DOMAINE IV – RELATIONS SOCIALES**

### **13. Relations personnelles**

Cette facette cherche à savoir dans quelle mesure les gens ont conscience de trouver la camaraderie, l'amour et le soutien qu'ils recherchent dans leurs relations intimes. Elle traite également de l'engagement envers les autres et de la protection et des soins que l'on prodigue aux autres.

La facette comprend la capacité et l'occasion d'aimer, d'être aimé et d'avoir des relations intimes sur les plans émotionnel et physique. Elle comprend également la mesure dans laquelle les êtres pensent pouvoir partager leurs joies et leurs peines avec ceux qu'ils aiment, et le sentiment d'aimer et d'être aimé. L'aspect physique de l'intimité (se serrer dans les bras, se toucher, etc.) est aussi inclus. Il est admis toutefois que cette facette peut faire double emploi avec les aspects des relations intimes couverts dans la facette Activité sexuelle.

Les questions portent sur les satisfactions que l'on a en s'occupant des autres ainsi que les difficultés à assumer ce fardeau. Le fait que l'expérience peut être à la fois positive et négative est implicite dans la facette.

Tous les types de relations affectives – amitié intime, mariage, et partenariats hétérosexuels et homosexuels – sont traités dans cette facette.

### **14. Soutien social**

Cette facette examine dans quelle mesure on perçoit l'attachement et l'approbation de la famille et des amis, et la possibilité d'obtenir d'eux une aide concrète. Les questions cherchent à savoir si la famille et les amis assument leur part de responsabilité et essaient ensemble de résoudre les problèmes personnels et familiaux. Plus particulièrement, on cherche à savoir si l'enquêté a l'impression d'avoir le soutien de sa famille et de ses amis, et dans quelle mesure il peut compter sur ce soutien en cas de besoin.

La facette comprend le sentiment d'être approuvé et encouragé par la famille et les amis. Le rôle potentiellement négatif que peuvent jouer la famille et les amis dans la vie d'un être est inclus, et les questions sont formulées de manière à ce que l'enquêté puisse en faire état (par exemple, insultes et mauvais traitements).

### **15. Activité sexuelle**

Cette facette a trait au besoin et au désir sexuel, et la mesure dans laquelle on peut exprimer ce désir et le satisfaire.

L'activité sexuelle et l'intimité sont pour grand nombre de personnes étroitement liées. Des questions sont toutefois posées sur la pulsion sexuelle, l'expression sexuelle et la satisfaction sexuelle, les autres formes d'intimité physique étant traitées ailleurs. Dans certaines cultures, la fécondité est au centre de cette facette, et avoir des enfants est un rôle auquel on attache la plus grande importance. La facette incorpore cet aspect de la sexualité dans ces cultures qui, sans doute, l'interpréteront sous cet angle. Les questions ne portent pas de jugement de valeur sur le sexe et ne traitent que du rapport de l'activité sexuelle à la qualité de vie. Par conséquent, l'orientation sexuelle et les pratiques sexuelles ne sont pas considérées comme ayant de l'importance en elles-mêmes, ce qui occupe plutôt cette facette c'est le désir et l'expression sexuels, ainsi que les occasions et la satisfaction sexuelles.

Il est admis qu'il n'est pas facile de poser des questions concernant l'activité sexuelle, et il est probable que dans certaines cultures les réponses à ces questions seront plutôt circonspectes. On s'attend également à des réponses différentes selon l'âge et le sexe de la personne interrogée. Il se peut que certains enquêtés déclarent avoir peu ou pas de désirs sexuels sans pour autant que cela affecte leur qualité de vie.

## **DOMAINE V – ENVIRONNEMENT**

### **16. Sécurité et protection**

Cette facette examine le sentiment que l'on peut avoir d'être en sécurité et à l'abri du danger. Le danger peut provenir de n'importe quelle source – des autres ou d'un régime politique oppressif. A ce titre, cette facette a de fortes chances de toucher directement le sentiment de liberté de l'intéressé. Par conséquent, les questions sont formulées de manière qu'il soit possible d'y répondre aussi bien si l'on vit sans contraintes que si l'on vit dans un état ou un voisinage peu sûr et où règne l'oppression.

Les questions visent à savoir si l'enquêté estime qu'il existe des « ressources » qui renforcent ou pourraient renforcer son sentiment de sécurité. Cette facette aura sans doute une signification particulière pour certains groupes comme les victimes de catastrophes naturelles, les sans-abri, les personnes dont la profession est dangereuse, les parents de criminels et les personnes victimes de sévices.

Les questions n'examinent pas en profondeur les sentiments des personnes souffrant de troubles mentaux graves et qui pensent par exemple que leur sécurité est menacée par des extra-terrestres qui les persécutent.



L'accent est mis sur les sentiments de sécurité/manque de sécurité/insécurité dans la mesure où ils affectent la qualité de vie.

### **17. Milieu familial**

Cette facette examine le lieu principal où l'enquêté habite (ou du moins, dort et garde ses possessions) et la manière dont ce lieu influe sur sa vie. La qualité de l'habitation est jugée en fonction de son confort et de la sécurité qu'elle offre.

D'autres aspects sont inclus implicitement : surpeuplement; espace disponible; hygiène; possibilité de s'isoler; aménagements disponibles (par exemple, électricité, toilettes, eau courante); qualité de la construction (par exemple, toit qui coule, humidité).

Le type de voisinage immédiat est important pour la qualité de vie et les questions s'y rapportent. Les questions sont formulées de manière à inclure le mot usuel pour « chez soi », c'est-à-dire l'endroit où la personne réside d'ordinaire avec sa famille. Cela étant, les questions s'adressent également à ceux qui ne résident pas dans un même lieu avec leur famille comme les réfugiés ou les personnes qui sont placées dans une institution. Il se peut que les sans-abri aient des difficultés pour répondre simplement à ces questions.

### **18. Ressources financières**

Cette facette s'attache à savoir si l'enquêté estime que ses ressources financières (ou autres ressources échangeables) suffisent aux besoins d'un mode de vie sain et confortable. L'accent est mis sur ce qui est ou n'est pas à sa portée et qui peut influencer sur la qualité de vie.

Les questions incluent le sentiment de satisfaction ou d'insatisfaction eu égard aux choses que la personne peut se permettre du fait de ses revenus. Elles comprennent aussi le sentiment de dépendance ou d'indépendance conféré par les ressources financières (ou ressources échangeables) et le sentiment que ce que l'on a suffit.

L'évaluation se fera indépendamment de l'état de santé de l'enquêté ou de sa situation de travail. Il est admis que le point de vue concernant les ressources financières et le fait qu'elles suffisent ou pas varie grandement d'une personne à l'autre, et les questions sont formulées de manière à tenir compte de ces variations.

### **19. Soins de santé et aide sociale : accès et qualité**

Cette facette examine les opinions concernant les soins de santé et l'aide sociale qui se trouvent dans le voisinage proche. Par « proche » on entend le temps qu'il faut attendre pour obtenir de l'aide.

Les questions visent à connaître l'opinion des gens concernant l'accès aux services de santé et aux services sociaux ainsi que la qualité et le sérieux des soins qu'ils reçoivent ou s'attendent à recevoir s'ils en ont besoin. Les questions portent sur les services communautaires bénévoles (par exemple, les œuvres philanthropiques religieuses) qui viennent compléter le système de soins de santé ou qui sont parfois le seul système de santé dont ils disposent. On cherche à savoir s'il est facile de se rendre dans les services sanitaires et sociaux locaux et d'y amener amis et parents.

Les questions portent sur l'opinion de l'enquêté concernant les services sanitaires et sociaux et ne traitent aucun des aspects de ces services qui ne le touchent pas directement.

## **20. Occasions d'acquérir de nouvelles connaissances et compétences**

Cette facette examine les occasions et le désir d'acquérir de nouvelles compétences et de nouvelles connaissances et de se tenir au courant de ce qui se passe, que ce soit par le biais de programmes d'étude officiels, de cours d'éducation des adultes ou d'activités récréatives, en groupe ou par soi-même (lecture, par exemple).

Il y est question de se tenir au courant et savoir ce qui se passe, que ce soit dans le monde (nouvelles internationales) ou localement (ragots de village), car savoir ce qui se passe autour de soi est important pour grand nombre de personnes.

L'accent est mis sur les possibilités que l'on a de satisfaire son besoin d'information et de connaissances, qu'il s'agisse de connaissances dans le sens éducationnel ou de nouvelles locales, nationales ou internationales ayant une incidence sur la qualité de vie.

Les questions sont formulées de manière à saisir ces différents aspects de l'acquisition de nouvelles informations et compétences allant des nouvelles internationales et des ragots locaux aux programmes d'enseignement officiels et à la formation professionnelle. L'on suppose que les questions seront interprétées par les enquêtés selon leur position sociale.

## **21. Loisirs et détente**

Cette facette examine la faculté, les occasions et le désir de s'adonner à des loisirs, à des passe-temps et à la détente.

Les questions portent sur toutes les formes de passe-temps, détente et loisirs : voir des amis, faire du sport, regarder la télévision, passer du temps en famille, ne rien faire, etc.

L'accent est mis sur trois aspects : l'aptitude d'une personne à s'adonner à des loisirs et à la détente, les occasions qu'elle a de ce faire, et le plaisir qu'elle y prend.

## **22. Milieu ambiant**

Cette facette examine le point de vue de l'enquêté concernant l'environnement dans lequel il vit. Cela inclut le bruit, la pollution, le climat et la beauté du lieu et leurs incidences positives ou négatives sur la qualité de vie. Des aspects de l'environnement – manque d'eau, pollution de l'air – ont dans certaines parties du monde une incidence particulière sur la qualité de vie.

Le milieu familial et les moyens de transport font l'objet d'autres facettes et ne sont donc pas traités dans celle-ci.

### 23. Moyens de transport

Cette facette cherche à savoir s'il y a des moyens de transport et s'il est facile de les trouver et de les utiliser.

Les questions couvrent tous les moyens de transport possibles (bicyclette, auto, autobus, etc.). Il s'agit de savoir si les moyens de transport permettent aux gens d'accomplir leurs tâches journalières ainsi que d'autres activités.

On ne pose pas de questions sur le type de transport ni sur les moyens utilisés pour se déplacer chez soi. La mobilité personnelle est traitée à la rubrique Mobilité.

## DOMAINE VI – SPIRITUALITE/RELIGION/CROYANCES PERSONNELLES

### 24. Spiritualité/religion/croyances personnelles

Cette facette examine les croyances personnelles et l'effet qu'elles ont sur la qualité de vie, que ce soit en aidant les êtres à surmonter les difficultés de la vie, en donnant un sens à leur expérience ainsi qu'à leurs interrogations spirituelles et personnelles, ou plus généralement en leur donnant un sentiment de bien-être. Elle s'adresse aussi bien aux personnes qui appartiennent aux diverses religions établies (bouddhisme, christianisme, hindouisme, islam, etc.) qu'à celles dont les croyances personnelles et spirituelles ne s'inscrivent dans aucune orientation religieuse particulière.

La religion, les croyances personnelles et la spiritualité donnent à grand nombre de personnes réconfort, bien-être, sécurité, sentiment d'appartenance, raison d'être et force. Certaines personnes, par contre, estiment que la religion a une influence négative sur leur vie. Les questions sont formulées de manière à laisser apparaître cet aspect des choses.

### Echelle des réponses

Les questions qui composent le WHOQOL-100 découlent d'un processus destiné à appréhender à la fois l'interprétation liée à la culture des facettes de la qualité de vie et l'idiome. Il y a donc eu nécessairement quelques variations dans la nature et la structure des questions. Par conséquent, il a fallu trouver un juste milieu entre, d'une part, un minimum d'échelle normalisée de questions-réponses et, de l'autre, avoir la possibilité de poser des questions sur les aspects différents de la qualité de vie et maintenir la résonance particulière des questions du WHOQOL-100 dans différentes cultures. Pour tenir compte de cela, il y a quatre échelles de réponse à cinq points relatives à l'intensité, la capacité, la fréquence et l'évaluation d'états ou de comportements.

L'échelle de l'**Intensité** a trait à la mesure dans laquelle on vit ou ressent un état ou une situation, par exemple, l'intensité de la douleur. Les questions peuvent également porter sur la vigueur ou la force d'un comportement. On suppose que le fait de vivre de façon plus intense est associé à des changements correspondants de la qualité de vie. Parmi les questions posées citons : « Etes-vous tracassé par la douleur ? » et

« Avez-vous de la difficulté à trouver le sommeil? ». Une échelle de réponse dont les points d'ancrage sont « Pas du tout » et « Enormément » est utilisée pour évaluer l'intensité.

L'échelle de la **Capacité** a trait à la capacité de ressentir, d'être ou d'agir. On suppose qu'une capacité plus grande est associée à des changements correspondants de la qualité de vie. Parmi les questions posées citons : « Avez-vous suffisamment d'énergie pour la vie de tous les jours ? » et « Etes-vous capable de vous acquitter de vos tâches journalières ? » Les points d'ancrage de l'échelle sont « Pas du tout » et « Plus que suffisamment » ou « Entièrement ».

L'échelle de la **Fréquence** a trait au nombre, à la fréquence, au degré ou au niveau d'un état ou d'un comportement. Le laps de temps est crucial car la fréquence se réfère au nombre de fois dans une période de temps donnée. On suppose qu'une augmentation de la fréquence de l'état ou du comportement est associée à des changements correspondants de la qualité de vie. Parmi les questions citons : « Combien de fois vous arrive-t-il d'avoir des sentiments négatifs tels que cafard, désespoir, angoisse, dépression? » et « Combien de fois vous arrive-t-il d'avoir mal ? » Les points d'ancrage sont « Jamais » et « Toujours ».

L'échelle de l'**Evaluation** a trait à l'évaluation d'un état, d'une capacité ou d'un comportement. On suppose qu'une évaluation plus positive est accompagnée d'une augmentation correspondante de la qualité de vie. Parmi les questions citons : « Etes-vous satisfait de votre capacité de travail? » et « Etes-vous satisfait de vos relations personnelles? ». Les points d'ancrage sont « Très » et « Pas du tout ». Cette échelle des réponses est différente des échelles de l'intensité, de la capacité et de la fréquence en ce sens qu'elle a un point médian neutre et que les points d'ancrage ne sont pas des points extrêmes afin d'optimiser le plein usage de l'échelle. Il y aura aussi un problème de traduction de la notion de « satisfaction » dans diverses langues.

Des échelles de réponse ont été établies pour chacune des versions linguistiques du WHOQOL-100 selon une méthodologie normalisée. Pour faire en sorte que l'échelle des réponses soit la même dans les différentes langues, il a fallu trouver une méthodologie autre qu'une simple traduction de l'anglais des descripteurs. Si les points extrêmes comme « jamais » et « toujours » sont universels, les nuances de sens des points intermédiaires (par exemple, « parfois ») sont plus ambiguës, plus difficile à traduire, et leur interprétation varie selon le contexte culturel. On a donc eu recours à une méthodologie qui spécifiait les point d'ancrage de chacun des quatre types d'échelles de réponse à 5 points (Evaluation, Intensité, Capacité et Fréquence), et une échelle métrique où les descripteurs intermédiaires pouvaient s'inscrire. En d'autres termes, il a fallu trouver des mots ou expressions se situant à 25 %, 50 % et 75 % des points entre les deux ancrés.

Par conséquent, on a veillé en premier à ce que les échelles ne soient pas simplement traduites à partir d'une langue de départ, étant donné les problèmes que pose ce processus. Deuxièmement, la méthodologie a veillé à assurer un degré élevé d'équivalence entre les langues. Troisièmement, elle a assuré l'équidistance entre les descripteurs. Pour de plus amples renseignements sur la méthode employée pour élaborer les échelles des réponses, on consultera le document rédigé par S. Szabo, J. Orley et S. Saxena au nom du Groupe WHOQOL (1997).

## **Annexe X. Liste des participants à la Consultation de l’OMS sur les méthodologies de recherche et d’évaluation concernant la médecine traditionnelle**

### **Région administrative spéciale de Hong Kong (RAS Hong Kong), 11-14 avril 2000**

Dr Linda Anderson, Ministère de la santé, Agence de contrôle des médicaments, Londres, Royaume-Uni

Dr David Briggs, Office des médicaments complémentaires, Administration des produits thérapeutiques, Département des services de la santé et de la famille du Commonwealth, Woden, Australie

Dr Francesco Cardini, Vérone, Italie

Dr Margaret F.C. Chan, Ministère de la santé, RAS Hong Kong

Dr Peter Chan, Direction des produits de santé naturels, Santé Canada, Ottawa, Canada

Mme Shailaja Chandra, Direction des systèmes indiens de médecine et d’homéopathie, Ministère de la santé et de la protection de la famille, New Delhi, Inde

Professeur Il-Moo Chang, Centre collaborateur de l’OMS pour la médecine traditionnelle, Institut de recherche sur les produits naturels, Université nationale de Séoul, Séoul, République de Corée

Professeur Ranjit Roy Chaudhury, Institut national d’immunologie, New Delhi, Inde

Dr A. Majid Cheraghali, Laboratoire national du contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques et alimentaires, Ministère de la santé et de l’enseignement médical, Téhéran, République islamique d’Iran

Professeur Harry H.S. Fong, Centre collaborateur de l’OMS pour la médecine traditionnelle, College of Pharmacy, The University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, États-Unis

Professeur Fung Kwok-pui, Département de biochimie, Université chinoise de Hong Kong, RAS Hong Kong

Professeur Emil Gabrielyan, Office de la technologie pharmaceutique et médicale (MHRA), Ministère de la santé, Yerevan, Arménie

Dr Benjamin Gilbert, Institut de technologie pharmaceutique, Rio de Janeiro, Brésil

Dr Lynton G.F. Giles, Townsville General Hospital, Townsville, Australie

Dr Motasim Habibullah, Complexe Zayed pour la recherche sur les plantes médicinales et la médecine traditionnelle, Ministère de la santé, Abou Dhabi, Emirats arabes unis

Dr Konstantin Keller, Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux, Bureau fédéral de la santé, Bonn, Allemagne

Dr Eftychios Kokalos, Services pharmaceutiques, Ministère de la santé, Nicosie, Chypre

M. Kwan Sik-yiu, Laboratoire du Gouvernement de Hong Kong, RAS Hong Kong

Professeur Lai Shilong, Centre national de formation à la conception, mesure et évaluation en recherche clinique, Université de médecine chinoise traditionnelle de Guangzhou, Guangzhou, Chine

Dr Ping Yan Lam, Ministère de la santé, RAS Hong Kong

Professeur Lam Tai Hing, Département de médecine communautaire et unité des sciences du comportement, Université de Hong Kong, RAS Hong Kong

Professeur Lin Rui Chao, Division de la materia medica chinoise et des produits naturels, Institut national de contrôle des produits pharmaceutiques et biologiques, Office du contrôle des produits pharmaceutiques, Beijing, Chine

M. Isaac B. Mayeng, Medecine Administration, Complementary Medicines, Medicines Control Council, Ministère de la santé, Pretoria, Afrique du Sud

Dr Richard Nahin, Centre collaborateur de l'OMS pour la médecine traditionnelle, Centre national pour la médecine complémentaire et alternative, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis

Professeur G.E. Osuide, Agence nationale de l'administration et du contrôle pharmaceutique et alimentaire, Abuja, Nigéria

Professeur Tamás Paál, Institut pharmaceutique national, Budapest, Hongrie

Dr Ketut Ritiasa, Contrôle des médicaments traditionnels, Direction générale du contrôle pharmaceutique et alimentaire, Ministère de la santé, Jakarta, Indonésie

Dr Motoyoshi Satake, Département de pharmacognosie et de phytochimie, Institut national des sciences de la santé, Ministère de la santé et des affaires sociales, Tokyo, Japon

Dr Antoine Sawaya, Département de la qualité des produits pharmaceutiques, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-Denis, France

Professeur Umberto Solimene, Centre collaborateur de l'OMS pour la médecine traditionnelle, Centre de recherche en bioclimatologie, biotechnologies et médecine naturelle, Université d'Etat de Milan, Milan, Italie

Dr Pennapa Subcharoen, Institut national de médecine traditionnelle thaïe, Département des services médicaux, Ministère de la santé publique, Nonthaburi, Thaïlande

Professeur Zhu-fan Xie, Institut d'intégration de la médecine traditionnelle chinoise et de la médecine occidentale, Hôpital premier, Ecole de médecine de Beijing, Beijing, Chine

Professeur Yang Weiyi, Ecole de médecine traditionnelle chinoise, Faculté des sciences, Hong Kong Baptist University, RAS Hong Kong

### **Consultants de l'OMS**

Dr Torkel Falkenberg, Département des sciences de santé publique, Division de la santé internationale, Institut Karolinska, Stockholm, Suède

Dr Ting Hung Leung, Ministère de la santé, RAS Hong Kong

### **Secrétariat de l'OMS**

Dr Guo Jun Cai, Coordonnateur, Programme Vieillesse et santé, Centre OMS pour le développement sanitaire, Kobé, Japon

Dr Chen Ken, Conseiller régional, Médecine traditionnelle, Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille, Philippines

M. Peter Graaff, Conseiller régional, Médicaments essentiels et produits biologiques, Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale, Le Caire, Egypte

Dr Ossy Kasilo, Conseiller régional, Médecine traditionnelle, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Harare, Zimbabwe

Dr Kin Shein, Conseiller régional, Médicaments essentiels et politique pharmaceutique, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde

Dr Xiaorui Zhang, Coordonnateur par intérim, Médecine traditionnelle, Département Médicaments essentiels et politique pharmaceutique, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse