

## Manipulations d'études cliniques : deux exemples sous la loupe du BMJ

Le *British Medical Journal* révèle des manquements dans les études du ticagrélor. Transparency clinique : illusion ou réalité ?

- Une enquête du *British Medical Journal* (BMJ) a révélé de **graves irrégularités** dans les essais cliniques ayant soutenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du ticagrélor.
- Les manquements concernent différents aspects : la méthodologie, le rôle des chercheurs et la conduite des essais.
- Malheureusement, ce n'est pas un cas isolé. Le CBIP tient à souligner l'importance de la transparence des études cliniques.

### Introduction

Les études cliniques, en particulier les études randomisées contrôlées (RCT), constituent la « matière première » de *l'evidence based medicine* (EBM). Leur transparence et leur fiabilité sont donc essentielles.

### Le cas du ticagrélor

Depuis quelques mois, plusieurs génériques du **ticagrélor**, antiplaquettaires largement prescrits dans le syndrome coronarien aigu, sont disponibles sur le marché. A cette occasion, le *BMJ* a réexaminé les données scientifiques initiales ayant soutenu son AMM. L'enquête du *BMJ* révèle de **graves irrégularités** dans les études ayant soutenu son AMM, toutes sponsorisées par le fabricant.

Dans un article du *BMJ* publié en décembre 2024<sup>1</sup>, un senior editor du *BMJ* soulève de **sérieuses préoccupations** concernant l'intégrité des données de l'étude PLATO<sup>2</sup>. L'étude PLATO est l'étude pivot de phase III qui a conduit à l'AMM du ticagrélor. Elle a été publiée en 2009 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) (voir Folia de juillet 2012).

Dans un article du *BMJ* publié en juin 2025<sup>3</sup>, le même senior editor du *BMJ* a exprimé des inquiétudes concernant l'intégrité de deux autres études sur le ticagrélor. Il s'agit des études ONSET/OFFSET et RESPOND, dans lesquelles l'effet inhibiteur du ticagrélor sur l'agrégation plaquettaire a été examiné. Ces études ont été publiées respectivement en 2009 et 2010 dans la revue *Circulation*.

Dans ces études, plusieurs manquements ont été mis en évidence par le *BMJ* :

- **Problèmes liés aux chercheurs** : un chercheur ayant activement participé à l'étude n'a jamais été mentionné comme auteur, tandis qu'un autre, pourtant cité comme auteur, a déclaré au *BMJ* ne pas avoir pris part à l'étude. La plupart des chercheurs, y compris le chercheur principal, étaient injoignables ou ont refusé d'être interviewés. De plus, plusieurs signataires n'avaient aucune expérience préalable sur la fonction plaquettaire.
- **Problèmes méthodologiques** : résultats mal rapportés, données manquantes ou incohérentes, critères d'évaluation modifiés sans déclaration, et ajustements statistiques non transparents.
- **Problèmes de conduite des essais** : protocole très contraignant (jusqu'à six prélèvements sanguins en huit heures, soit plus de 400 mL de sang par patient sur la durée de l'étude), recrutement difficile, mesures de base parfois non réalisées et exclusions non justifiées.

### Transparence des données de recherche : l'exemple des inhibiteurs de la neuraminidase

L'importance de la transparence est illustrée par les études sur les inhibiteurs de la neuraminidase. En 2014, une méta-analyse favorable à ces antiviraux publiée dans *The Lancet Respiratory Medicine* a été contestée par le *British Medical Journal* pour ses limites méthodologiques. Une revue Cochrane fondée sur toutes les données brutes d'essais randomisés, enfin rendues publiques après des années de pression, n'a trouvé aucun effet sur la mortalité et a montré que leurs bénéfices avaient été surestimés (voir Actualités avril 2014 et Folia juillet 2014).

## Le CBIP souligne l'importance de la transparence

Le CBIP tient à souligner l'importance de la **transparence** dans le domaine des études cliniques.

- Il est important que **toutes les données** de la recherche soient mises à disposition pour que des organisations indépendantes puissent les examiner. L'EBM exige naturellement que les données de recherche issues des essais contrôlés randomisés (et d'autres études) soient publiées de manière complète et transparente.
- Les revues doivent également veiller à l'exactitude des données qu'elles publient, car il est impossible pour les lecteurs de consulter les données initiales.
- L'accès aux données est également important pour les patients qui participent aux études cliniques de manière désintéressée.

En 2020, la Cour de justice de l'Union européenne a pris une décision qui devait **garantir la transparence** des rapports d'études cliniques. La Cour a statué que les rapports d'études cliniques (*clinical study reports*) ne bénéficiaient pas d'une "présomption générale de confidentialité" et que les citoyens ont le droit d'accéder librement à ces documents. Ces rapports peuvent donc être consultés sur le **site web de l'EMA** et contiennent des informations sur les études cliniques soumises par le fabricant dans le cadre de la demande d'autorisation de nouveaux médicaments (voir Folia mars 2020).

## Noms des spécialités concernées :

- Ticagrelor: Brilique®, Ticagrelor(e) (voir Répertoire).

## Sources

**1** Doshi, Peter. Doubts over landmark heart drug trial: ticagrelor PLATO study *BMJ*, 2024, vol. 387.

**2** Wallentin, Lars, et al. "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." *New England Journal of Medicine* 361.11 (2009): 1045-1057.

**3** Doshi, Peter. Ticagrelor doubts: inaccuracies uncovered in key studies for AstraZeneca's billion dollar drug. *BMJ*, 2025, vol. 389.

## Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

## Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

## Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.