

Les essais cliniques

Houda Filali, Farid Hakkou

Les essais cliniques constituent une étape clef dans le processus de mise au point d'un médicament. Ils ont pour objectif de démontrer l'efficacité et la tolérance du médicament et sont réalisés selon des normes scientifiques, juridiques, réglementaires, méthodologiques très strictes et dans le respect de l'éthique médicale.

Les phases d'essais cliniques impliquant des personnes ne peuvent être entreprises que si les résultats de l'expérimentation animale ont été jugés prometteurs et non dangereux.

Les résultats de ces essais cliniques qu'on appelle également études cliniques ou protocoles cliniques, constituent la base du dossier d'enregistrement du médicament soumis à la validation des Autorités de santé. C'est sur la base de ce dossier que sera accordée, ou non, l'autorisation de mise sur le marché du médicament (A.M.M.).

Fidèle à la devise des médecins « *Primum non nocere* (avant tout ne pas nuire) », la recherche clinique est conduite avec le souci premier de la protection des patients qui, après avoir été clairement informés par le médecin, sont appelés à donner, s'ils l'acceptent, leur consentement à participer à l'essai.

On distingue 3 phases successives dans les essais cliniques pré-AMM. Chaque phase permet d'obtenir des informations précises. Il est impératif qu'une phase soit terminée et que ses résultats soient jugés concluants pour pouvoir passer à la phase suivante. La quatrième phase des essais cliniques est réalisée après la commercialisation du produit (Phase post-AMM) et qui continue à évaluer la balance bénéfice/risque du médicament tout au long de sa vie.

Les différentes phases

PHASE I :

Concerne l'étude de la première administration du médicament chez l'homme.

- Objectifs

→ Objectif principal :

-- détermination des conditions de tolérance humaine avec la détermination de la dose maximale tolérée (DMT)

→ Objectif secondaire :

-- études initiales de paramètres pharmacocinétiques humaines
-- détermination des doses entraînant les premiers effets pharmacodynamiques souhaités (l'effet pharmacologique principal et les effets pharmacologiques secondaires).

→ Choix des sujets

Ces essais sont souvent menés chez des volontaires sains, lorsque la toxicité escomptée du médicament est limitée (les antimétabolites sont administrés d'emblée chez des malades).

➔ Critères d'inclusion des sujets :

- Nombre de sujets : quelques dizaines (20 à 100 sujets)
- Sujets jeunes entre 25 et 35 ans, de poids normal et de sexe masculin pour exclure les risques éventuels de tératogénèse.
- Demandant et/ou consentant
- Volontaires sains le plus souvent après interrogatoire, examen clinique complet et une batterie de tests paracliniques explorant les fonctions cardiaques (ECG), rénales, hépatiques et hématologiques (BHE, créatinine, glycémie, bilan hépatique, NFS + plaquettes, TP, TCK, protéinurie et hématurie) et l'absence d'hépatite B.

Critères d'exclusion :

- Antécédants médico-chirurgicaux importants
- Affections allergiques
- Affections évolutives cardiovasculaires, hépatiques, rénales, digestives ou neurologiques.
- Obésité
- Intoxication éthylique / tabagique ou toxicomanie
- Troubles psychiatriques
- Sujets recevant un traitement
- Considérations sociales / administratives

➔ Méthodologie de la phase I

- Administration unique ou répétée avec escalade de dose

La détermination de la dose initiale est aléatoire mais déduite en fonction des paramètres du dossier pharmaco-toxicologique animal :

A noter que les essais de phase I se déroulent dans des centres spécialisés (matériels de réanimation,...)

PHASE II

Représente les premières administrations chez la population cible. Le but de la phase II est l'étude de l'efficacité pharmacologique.

➔ Objectifs

- Objectif principal :

- Déterminer les conditions de l'efficacité
- Définir les modalités thérapeutiques

- Objectifs secondaires :

- Etudier la pharmacologie humaine (recherche d'effet pharmacodynamique)
- Etudier la relation dose-effet.
- Etudier la pharmacocinétique humaine
- Définir les conditions optimales de prescriptions (posologie, voie, rythme, durée, effets indésirables, interactions médicamenteuses, forme galénique).

➔ Choix des sujets

Cet essai utilise des petits groupes de sujets (100 à 200 sujets) qui sont, selon les cas, le plus homogène possible, présentant la pathologie en question

Phase III :

Les essais cliniques de phase III interviennent avant la mise sur le marché et sont indispensables à la demande d'AMM. Mais surtout, ce sont les éléments essentiels de l'étude de l'efficacité thérapeutique.

→ Objectifs

Essentiellement, déterminer l'efficacité dans une pathologie ou une indication donnée; Accessoirement, détecter les effets indésirables, affiner les posologie et choix des meilleurs voies d'administration

→ Choix des sujets

Les essais concernent un plus grand nombre de patients (500 à 3000) qui sont des malades volontaires. Ces malades sont sélectionnés selon des critères d'inclusion et d'exclusion (affection, sexe, âge, forme clinique, degré d'évolution, etc.), de manière à ne pas être atteints d'autres pathologies.

→ Méthodologie de la phase III

Les essais de phase III (dont les essais thérapeutiques) doivent reposer sur une méthodologie rigoureuse basée sur le trépied méthodologique : comparaison (ou groupe contrôle), la randomisation (ou allocation aléatoire du traitement), et le double aveugle (ou double insu). Le lot (témoin ou groupe contrôle) reçoit:

- soit un placebo; ceci permet de déterminer l'efficacité absolue du médicament par rapport à l'évolution spontanée de l'affection. Mais, le placebo pose des problèmes éthiques et ne peut être utilisé que pour des affections bénignes ou peu évolutives, des essais de courte durée ou en l'absence de traitement efficace;
- soit un traitement de référence, lorsqu'il en existe un dont l'intérêt même partiel est reconnu, ce qui permet de déterminer l'efficacité relative du nouveau médicament et son apport thérapeutique.

Pour que la comparaison statistique ait un sens, il importe que les deux lots de malades soient identiques vis-à-vis de tous les paramètres pouvant influencer les résultats. Le seul moyen d'être certains que ces facteurs se répartissent de manière équivalente entre les deux lots, est de les constituer par tirage au sort.

Il faut éliminer les facteurs subjectifs (effet placebo) qui pourraient perturber les résultats. Ils peuvent naître de la connaissance par le médecin ou le malade appartenant au lot traité ou au lot témoin. Donc on opère en simple ou double aveugle (insu) : les deux (médecin et malade) sont laissés dans l'ignorance des résultats du tirage au sort.

PHASE IV

Englobe les différentes études réalisées après commercialisation du produit.

→ Objectifs

- Déceler et tenter de quantifier les effets indésirables en particulier rares et imprévisibles induits par le médicament : la pharmacovigilance
- Evaluer l'efficacité réelle du médicament en utilisation au long cours ou en association à d'autre traitement.
- Améliorer la comparaison avec d'autres molécules.
- Cerner les populations ayant la probabilité la plus grande d'être améliorées par le produit ou de présenter plus fréquemment les effets indésirables.
- Développer de nouvelles indications thérapeutiques ou de nouvelles présentations du produit.
- Réévaluer régulièrement l'intérêt du produit en fonction de la découverte de nouveaux médicaments.
- réalisation d'étude de pharmaco-épidémiologie et de pharmaco-économie

Méthodologie générale des essais cliniques

La mise en route et le suivi d'un essai thérapeutique ne se conçoit pas sans l'élaboration en premier lieu d'un protocole.

Dans le cadre de l'essai thérapeutique, le protocole de recherche clinique ou d'essai thérapeutique se présente comme un document écrit de plusieurs pages comprenant l'objectif de l'essai, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'essai, les différentes situations dans lesquelles la posologie du traitement doit être modifiée, etc. Il doit permettre à l'investigateur et à l'équipe soignante de tout connaître sur l'essai thérapeutique qui est programmé chez le patient.

L'élaboration du protocole est une étape très importante pour le bon déroulement d'un essai thérapeutique. Le médecin responsable de l'essai et son équipe doivent déterminer avec précision l'objectif de l'étude et envisager toutes les situations susceptibles de survenir au cours de l'essai ainsi que les réponses pratiques adaptées.

Le protocole doit être particulièrement clair car il est un des moyens de communication entre le centre coordonnateur de l'essai et l'investigateur sur le terrain. Les différents chapitres du protocole sont les suivants :

a- La formulation du problème : c'est l'objectif de l'essai, il diffère selon le type d'essai (phase I, II, III ou IV). Une étude bibliographique est effectuée, regroupant l'ensemble des publications au plan international ayant traité du même sujet de recherche. Ce travail est indispensable pour justifier le bien fondé de l'objectif de l'essai.

Bien définir la formulation du problème comprend de préciser la thérapeutique mise à l'étude, la pathologie pour laquelle ce traitement est indiqué et les conditions de son administration (en première intention, après une intervention chirurgicale...). Ces conditions devront être reproductibles pour l'utilisation future de cette thérapeutique en dehors de l'essai.

b- Le critère de jugement : l'efficacité du traitement doit être évaluée par un ou plusieurs critères de jugement. Le critère de jugement est le plus souvent unique, car l'essai doit répondre en priorité à une seule question. Si plusieurs questions sont posées, on distinguera le critère de jugement principal des critères de jugement secondaires. C'est sur les résultats attendus du critère principal que sont posées les hypothèses statistiques et que se calcule le nombre de sujets requis pour l'essai. Au terme de l'essai, si le nombre de sujets inclus est au minimum celui qui a été prédéfini et que les résultats sont identiques ou meilleurs aux résultats attendus, il est licite de conclure à l'efficacité du traitement sur notre critère de jugement principal. A l'opposé, si le traitement ne montre pas de différence statistiquement significative sur les critères secondaires, il n'est pas possible de conclure à l'identité des traitements sur ces critères car l'essai n'a pas été construit pour les tester.

Les critères utilisés sont de deux ordres :

- ➔ les critères quantitatifs : ils sont mesurables donc le mode de mesure se doit d'être précis, fiable et reproductible chez tous les patients
- ➔ les critères qualitatifs : ils sont obtenus par l'interrogatoire du patient ou l'appréciation du médecin

Le choix du critère de jugement est essentiel.

c- Le choix des malades : il se fait selon la pathologie concernée. Le protocole doit décrire avec rigueur les conditions d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'essai thérapeutique.

La formulation et surtout le respect de ces critères permettent la constitution de groupes homogènes de patients. Cette homogénéité entre les groupes (phase III) est importante pour

deux raisons. La première afin d'éviter de mettre en doute les résultats d'une étude après constat d'un non respect des critères d'éligibilité entraînant la non comparabilité des groupes étudiés. La seconde repose sur des considérations d'ordre statistique.

Dans la mesure où plus la population éligible est homogène, moins la variabilité de la réponse est importante, on démontre que la probabilité d'obtenir une différence statistiquement significative entre les groupes est augmentée. Cette nécessité de recruter une population homogène pose le problème d'inférer les résultats de l'étude à l'ensemble de la population malade. En effet, en toute logique, la preuve de l'efficacité d'un traitement n'est acquise qu'aux sujets ayant les caractéristiques d'éligibilité de l'étude. La question est de savoir si, plus tard, la population de distribution du médicament profitera réellement de ce traitement.

d- La définition des traitements évalués : le protocole définit les conditions d'administration du traitement, la posologie, la voie d'administration, la forme galénique et les horaires des prises.

Il doit également énumérer les médications dont l'association au traitement est possible ou non afin de limiter les interférences qui pourraient augmenter ou diminuer l'efficacité de la thérapeutique à l'étude. Il notifie également les modifications de posologie autorisées en fonction de la réaction du patient à la toxicité du produit

e- Le plan d'expérience : on doit pouvoir trouver dans le protocole le nombre de groupes de patients (phase II : 1 groupe, phase III : 2 ou plusieurs groupes) et le type de calcul statistique prévu sur les données recueillies. Il peut aussi s'agir de plans expérimentaux particuliers comme les essais croisés (cross-over) ou les plans factoriels.

Dans un essai comparatif classique (phase III), on constitue des groupes parallèles (recevant donc un traitement différent) qui seront comparés ensuite.

f- L'allocation du traitement : cette phase consiste à déterminer quel traitement va être administré à un patient donné. Dans un essai de phase III (comparatif), cette allocation est réalisée par « tirage au sort » ou « randomisation » afin d'éviter les biais liés à la connaissance a priori du traitement. Le traitement administré peut être connu par le médecin et le patient, l'essai est dit "essai réalisé en ouvert", soit connu du seul médecin et l'essai est dit en "simple insu" ou en « aveugle », soit connu ni du médecin, ni du patient et l'essai est dit en "double insu" ou le « double aveugle ».

g- Le nombre de sujets : il est fondamental de calculer avec précision le nombre de sujets à inclure dans l'essai. En phase III, la différence d'efficacité attendue entre les deux traitements testés sert à calculer ce nombre de sujets. Plus la différence d'efficacité estimée entre les deux traitements est faible, plus le nombre de sujets à inclure est important pour montrer une différence significative. A l'opposé, si le traitement est très efficace, un petit nombre de patients suffit pour un résultat statistiquement significatif.

h- Le déroulement pratique de l'essai: le protocole établit la séquence d'événements de l'essai, le rythme des convocations en consultation et des examens paracliniques que le patient doit suivre.

Pour faciliter l'application du protocole un schéma synthétique est rédigé récapitulatif des bilans prescrits et les informations à communiquer au centre coordinateur de l'essai ; c'est le Manuel d'Opérations.

Conditions réglementaires et éthiques

La recherche biomédicale est fortement encadrée par un dispositif réglementaire qui diffère d'un pays à l'autre. En Europe, ce dispositif trouve son fondement dans la loi de Huriot, tandis qu'aux États-Unis le code fédéral des réglementations pour les essais cliniques couvre les principaux aspects réglementaires à savoir: l'élaboration des soumissions réglementaires, la soumission électronique et sur papier, la gestion des relations réglementaires, la conception, la planification des et la mise en œuvre des essais cliniques.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) représentent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la conception, la mise en place, le recueil des données et l'expression de leurs résultats afin de garantir la qualité du projet de l'étude, l'intégrité des données et leur authenticité d'un côté et de l'autre la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à l'essai ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent.

L'ICH (conférence internationale d'harmonisation) est une conférence internationale composée de représentants des USA, de l'Union Européenne et du Japon, chargés d'harmoniser la totalité des procédures des essais cliniques des médicaments avant leur évaluation et leur enregistrement par les agences gouvernementales d'enregistrement. Ce document décrit les responsabilités et les attentes de tous les participants dans la conduite d'essais cliniques, incluant les investigateurs, les moniteurs, les sponsors et les IRBs (Institutional Review Board).

La saisie d'un comité d'éthique ou comité de protection des personnes (CPP) est devenue une obligation avant la soumission d'un protocole de recherche biomédicale à l'autorité sanitaire dans le but est de vérifier tout les points concernant la sécurité et les droits des participants volontaires en insistant sur le consentement et ses modalités, sur l'information qui leur est fournie.

Conclusion

Les essais cliniques représentent le stade final, et de loin le plus important, du processus de mise au point d'un médicament. C'est à ce stade que l'innocuité et l'efficacité des médicaments novateurs sont étudiées chez l'humain. Pour garantir leur crédibilité, ils devront obéir à une méthodologie rigoureuse, à une législation et à une éthique.