

LES ESSAIS CLINIQUES

Introduction :

Le terme « essais cliniques » doit être interprété comme « essais ou expérimentations pratiques sur l'être humain », ce qui englobe non seulement les essais à buts thérapeutiques, mais également les essais à buts diagnostiques.

Il faut noter aussi que le terme thérapeutique englobe non seulement les médicaments, mais également les autres techniques : interventions chirurgicales, médecine interventionnelle, psychothérapie.

Les essais cliniques des médicaments comportent normalement 4 phases correspondant à un ordre clinique dans leur réalisation.

Les essais de phase I, II et III doivent être réalisés avant la commercialisation du médicament pour constituer le dossier d'AMM.

L'essai de phase IV est réalisé après commercialisation. Jusqu'à présent, aucun texte officiel fixant le cadre précis pour le développement de ces différentes phases.

Un seul texte fixant la réglementation en matière d'expérimentation humaine : décret 3 Sep 1990. N° 90-1401, modifié par décret 14 mai 2001 N° 2001-1076.

Le cadre juridique précis n'existe même pas en France. Il s'agit uniquement de recommandations émanant l'OMS, CEE, FDA ayant permis à la communauté scientifique de définir les objectifs et le mode d'organisation de ces essais.

Essais pré-cliniques :

Avant de pouvoir tester des molécules chez l'homme, il est indispensable de faire une série de tests très réglementés. Outre des données analytiques et galéniques qui seront regroupées dans le dossier pharmaceutique du dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché), ce sont les pré-requis toxicologiques et pharmacologiques qui sont les plus importants. Le cadre de ces pré-requis a été défini par le ICH ou International Conference of Harmonization (www.ich.org) qui se tient tous les deux ans pour compléter ou remplacer officiellement les exigences des Etats-Unis, de l'Union Européenne et du Japon.

Ce sont les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre d'une première administration chez l'homme. (Toxicité aiguë et chronique, Fonctions de reproduction, Mutagénèse, Cancérogénèse, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.)

Les essais cliniques de phase I :

La phase I des essais cliniques correspond aux premières administrations à l'homme d'un nouveau médicament.

Objectifs :

Les principaux objectifs des essais cliniques de phase I sont :

- 1) Etudier la tolérance clinique et biologique du médicament et déterminer la dose maximale tolérée par l'homme.
- 2) Etudier les propriétés pharmacodynamiques du médicament à l'aide de méthodes non invasives et, si possible, déterminer la dose minimale active.
- 3) Etudier la pharmacocinétique et le devenir du médicament chez l'homme après administration intraveineuse et orale (différentes voies).

Justifications des essais de phase I chez le volontaire sain :

- 1) Diminution du risque d'hétérogénéité pharmacocinétique. Compte tenu de l'état normal (sain) des grandes fonctions métaboliques et d'élimination (hépatique et rénale) et de l'homogénéité pharmacocinétique, le nombre de volontaires sains est réduit.
- 2) Disponibilité des sujets volontaires qui acceptent de consacrer du temps à participer à une étude.
- 3) Augmentation de la sécurité, car un sujet en bonne santé réagira plus facilement et plus normalement qu'un sujet malade en cas d'effets indésirables. Même si les risques de ces études sont limités au maximum pour des raisons éthiques évidentes, il n'empêche que la recherche de la dose tolérée par l'homme comporte un risque minimal d'effets indésirables (nausées, céphalées, impression de malaise, hypotension orthostatique...) qui seront mieux supportés par le sujet sain. Pour certains médicaments tel que les anticancéreux, les essais sont réalisés d'emblée sur des malades.

Critères d'inclusion des sujets :

- Volontaires sains (après réalisation d'exams cliniques et bilan biologique)
- Age
- Sexe
- Poids...

Critères d'exclusion des sujets :

- Sujet ayant un antécédent médical ou chirurgical
- Sujet ayant manifesté des réactions allergiques
- Toute affection évolutive : cardiovasculaire, hépatique, rénale, digestive ou neurologique
- Sujet obèse
- Sujet alcoolique ou fumeur (> 10 cigarettes / j)
- Femme enceinte ou en période de procréation
- Malades mentaux

Résultats attendus des essais de phase I :

Propriétés pharmacodynamiques

- Effets sur les principaux paramètres vitaux : corrélation avec les doses et les concentrations plasmatiques.
- Durée de l'effet, demi-vie
- Dose minimale ayant une activité pharmacodynamique
- Définition de la dose maximale tolérée
- Tests biologiques : retentissement rénal, hépatique, sanguin...

Propriétés pharmacocinétiques

- Evaluation des différents paramètres pharmacocinétiques
- Prévoir le mode d'administration compatible dans les essais II et III
- Adaptation de la forme galénique du médicament en fonction des objectifs thérapeutiques ultérieurs
- Prévoir l'organisation d'études cinétiques particulières en phase II et III (IR, IH...)

Les essais cliniques de phase II :

Les essais cliniques de phase II concernent essentiellement l'homme malade, au contraire de phase I.

Il s'agit des premières administrations chez des sujets atteints de pathologies cibles.

Il s'agit d'accroître les connaissances sur les effets pharmacologiques chez le malade en fonction de la posologie ou de la dose administrée.

Objectifs et justifications :

- 1) Mettre en évidence un ou des effets thérapeutiques
- 2) Déterminer la relation dose/effet et si possible, la relation concentration circulante/effet
- 3) Déterminer la ou les posologies
- 4) Détecter les effets indésirables à court terme
- 5) Evaluer les caractéristiques pharmacocinétiques du produit chez le malade sans ou avec tares.

Choix des sujets :

- Les premières administrations se feront chez des malades sévères et même résistants aux traitements de référence
- Les malades sont sélectionnés ultérieurement :
 - Sujets à bas risque : pour éviter des interruptions prématurées à cause d'événements intercurrents
 - Assez homogènes : pour réduire le nombre de sujets et les variations des critères d'activité...

Les essais cliniques de phase III :

Objectifs et justifications :

- 1) Confirmer les résultats obtenus en phase II dans une grande population de malades
- 2) Evaluation du rapport bénéfice/risque en comparaison à un placebo ou un produit de référence
- 3) Recherche des effets indésirables à large échelle
- 4) Détermination des conditions optimales de prise de médicament (durée de TRT, modalités d'arrêt, conditions de surveillance...)

Caractéristiques d'un essai clinique en phase III

- Dernier essai clinique avant AMM
- Essai en situation réelle
- Essai contrôlé (groupe comparatif : placebo, référence)
- Nombre important de malades (plusieurs centres : essai multicentrique)
- Durée importante (1 à 3 ans ou plus)
- Essais très lourds (grande rigueur au niveau de toutes les étapes : application des BPC « Bonnes Pratiques Cliniques »)

Les essais cliniques de phase IV ou post-marketing :

Objectifs :

- 1) Evaluer les effets indésirables à large échelle, (certains EI rares ne sont observés que pendant cette phase)
- 2) Mieux cerner l'efficacité thérapeutique et la tolérance dans les conditions habituelles d'utilisation
- 3) Préciser le maniement du médicament selon des terrains particuliers (sujet âgé)
- 4) Situer l'activité du nouveau produit par rapport aux médicaments habituellement utilisés dans l'indication thérapeutique visée
- 5) Affiner la posologie
- 6) Tenter de comprendre son mécanisme d'action

NB : Le concept des essais cliniques est assez ancien, il a été introduit et formalisé³ par le philosophe et médecin Perse (ابن سينا) Avicenne en 1025 après J-C dans son ouvrage encyclopédique de médecine médiévale « كتب القانون في الطب - *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb* - (livre des lois médicales) ».