

LES ESSAIS CLINIQUES

Dr MK Guerchani. SEMEP CHU MUSTAPHA

2014

Introduction

Un essai clinique (ou étude clinique) est « Tout projet de recherche qui affecte de façon prospective des sujets humains à des groupes d'intervention et de comparaison afin d'étudier la relation de cause à effet entre un acte médical et l'évolution d'un état de santé ». (Comité international des rédacteurs de revues médicales)

L'essai clinique :

- A pour objectif d'évaluer l'efficacité, la toxicité et la tolérance d'un traitement sur l'homme.
- Vise à fournir une réponse précise aux questions posées et à définir les conditions d'utilisation des traitements étudiés.
- Permet de déterminer le rapport bénéfice/risque du traitement
- Implique des règles éthiques, légales et de bonnes pratiques cliniques
- Nécessitent l'accord des autorités de santé ou d'éthique du pays où elles ont lieu
- Se déroule en plusieurs phases successives
- En fonction du type d'étude et du stade du développement du médicament, les investigateurs enrôlent des volontaires sains ou des patients après consentement libre et éclairé
- peuvent être monocentriques avec un faible nombre de participants (par exemple études pilotes). À l'extrême inverse elles peuvent être multicentriques et inclure des milliers de patients.
- Repose sur une organisation rigoureuse, une méthodologie adaptée afin de limiter tout biais, toute erreur de collecte des données ou d'interprétation des résultats

Les essais cliniques sont effectués après une phase d'étude préclinique sur des modèles animaux ou cellulaires pour confirmer leur pertinence et leur sécurité qui permet de déterminer la dose maximale tolérée qui représente la dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer, la dose sans effet observable et la dose sans effet toxique observable. La dose sans effet toxique observable est convertie en dose équivalente chez l'humain pour calculer la première dose maximale sécuritaire à utiliser chez l'humain.

Historique

Ibn sina (1025). Principes de l'essai clinique : les 7 lois sur le médicament énoncées dans le deuxième volume du Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb:

<http://www.al-eman.com/islamlib/viewchp.asp?BID=227&CID=1>

1. Le médicament doit être pur et libre de tout caractère externe accidentel ;
2. il doit être utilisé sur une maladie simple et non pas sur une maladie complexe ;
3. le médicament doit être testé avec deux types de maladies contraires, parce que parfois un médicament guérit une maladie par ses qualités essentielles et une autre de façon accidentelle ;
4. la qualité du médicament doit correspondre à la force de la maladie : par exemple, il y a certains médicaments dont la chaleur est inférieure à la froideur de certaines maladies, de sorte qu'ils n'ont aucun effet sur eux ;
5. le temps d'action doit être respecté, de sorte que l'essence et l'accident ne soient pas confondus ;
6. l'effet du médicament doit être permanent ou dans de nombreux cas, sinon ce peut être un effet accidentel (lié au hasard) ;

7. l'expérimentation doit être faite sur le corps humain, tester un médicament sur un lion ou un cheval ne pourrait pas prouver quoi que ce soit quant à son effet sur l'homme.

James Lind (1747) premier essai scientifique : ayant divisé 12 marins scorbutiques en six groupes de deux, il administra à chaque groupe une substance différente, la nutrition des groupes étant par ailleurs identique. Ces substances étaient : le cidre, de l'acide sulfurique, du vinaigre, une concoction d'herbes et d'épices, de l'eau de mer et des oranges et citrons. Seul le dernier groupe a rapidement guéri du scorbut.

Charles Sanders Peirce (1885). Premier essai randomisé en psychologie

R.A. Fisher (1925) principes de la randomisation en recherche scientifique énoncé dans son livre "Statistical Methods for Research Workers"

Baford Hill (1948) premier essai clinique randomisé en médecine « Traitement par Streptomycine dans la tuberculose pulmonaire »

CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (standards fusionnés pour la rédaction d'essais) (1996, 2001 et 2010) recommandations pour la rédaction des essais cliniques randomisés.
<http://www.consort-statement.org/>

Phases des essais cliniques

Durée moyenne entre les phases de recherche et de développement de 10 à 15 ans, pour 20 ans de brevet

Coût moyen de 600 à 700 millions de dollars

Parmi 1000 molécules étudiées, une seule, en moyenne, sera retenue pour une application médicale

Phase I

L'Essai clinique de phase I sert à déterminer la sûreté d'un médicament chez les êtres humains, à définir son métabolisme et son activité pharmacologique et à étudier les effets secondaires en fonction de doses croissantes de traitement.

Elle a lieu après la phase pré-clinique.

Objectifs

- Détermination de la dose maximale tolérée (DMT)
- Recherche des effets indésirables en termes quantitatifs et qualitatifs
- Caractérisation de la dose non acceptable
- Proposition de la dose thérapeutique en vue des essais de phase II
- L'étude d'une première pharmacocinétique chez l'homme

Méthodologie

Essais ouverts, non contrôlés et non comparatifs réalisés sur :

- des volontaires sains (en général)
- des malades (en oncologie) ayant épuisé les ressources thérapeutiques habituelles. Un certain niveau toxique est accepté en raison de la maladie sérieuse.
- 20 à 80 sujets

Phase II

Étude pilote.

Objectifs

- Primaire
 - Pour déterminer l'activité ou la « réponse » d'un nouveau traitement dans une population de patients particulier
 - Si Le traitement doit être testé dans un 1000 + patiente étude de phase III ?
- Secondaire
 - Toxicité aiguë et cumulative
 - Dose et schéma optimal
 - Pharmacocinétique
 - Efficacité biologique

Méthodologie

- Essais ouverts, non contrôlés et non comparatifs
- Essais contrôlés randomisés

Réalisés sur une population de malades (souvent < 500).

Phase III

La phase III ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite et la sécurité d'emploi (bilan efficacité/sécurité). Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence.

Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. Il s'agit de programmes extrêmement onéreux.

Objectifs

Scientifique

- Impact du traitement sur les fonctions physiologiques chez l'homme.

Pragmatique

- Principale efficacité du traitement : supériorité, équivalence ou non-inferiorité
- Secondaire
 - Interaction médicamenteuse
 - Analyse efficacité et tolérance en sous-groupe

Méthodologie

Essais cliniques contrôlés randomisés en insu

- Au moins 2 groupes : groupe traitement à évaluer et groupe traitement de référence ou placebo (s'il n'existe pas de traitement de référence)
- La répartition entre les deux groupes ne peut être effectuée que par tirage au sort.
- Le sujet et l'expérimentateur ignorent le traitement qui a été assigné au sujet (double insu). Le respect de ces critères permet d'éviter des biais d'interprétation en fonction de « l'intime conviction » des protagonistes. Lorsqu'uniquement le sujet ignore le traitement qu'il lui a été

assigné, on parle de simple insu. Lorsque le sujet et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance au groupe, on parle d'étude ouverte.

Réalisé sur une population de malades (>1000). Unicentrique ou multicentrique

Phase IV

La phase IV (ou post-marketing) est le suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives²⁰. Cette phase est à la charge des laboratoires.

Elle est Réalisée dans les conditions habituelles d'emploi, après mise sur le marché

Objectifs

- Étudie la pharmacovigilance
- Détermination de la posologie dans des cas particuliers
- Amélioration de la connaissance du produit

Éthique

Principe d'équipoise clinique : Le clinicien doit proposer, en toutes circonstances, le meilleur traitement possible. Lorsque la communauté médicale ne peut pas déterminer la meilleure option entre deux traitements, il est nécessaire d'envisager une étude clinique randomisée afin de les comparer.

Des critères d'éthique sont indispensables dans tout essai clinique :

- Le respect de l'intégrité physique e morale des participants doit être assuré.
- Les volontaires participants aux études cliniques doivent être informés et donner leur consentement éclairé à l'inclusion dans l'essai. Ils doivent être avertis des risques éventuels de façon exhaustive.
- Les liens financiers entre les investigateurs et les promoteurs de l'étude, quand ils existent, doivent être annoncés. Les conflits d'intérêt doivent être évités.

Sur le plan éthique les essais cliniques sont encadrés par le :

- Le « code de Nuremberg » (1947) : liste de dix critères contenue dans le jugement du procès des médecins de Nuremberg (1946-1947). Ces critères indiquent les conditions que doivent satisfaire les expérimentations pratiquées sur l'être humain pour être considérées comme « acceptables ». http://fr.wikipedia.org/wiki/Code_de_Nuremberg
- Déclaration d'Helsinki (1964) de l'Assemblée médicale mondiale. <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>

Réglementation

- La loi n°85-05 du 1 fev 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé.
 - Art.168/1 (extrait) comporte l'émission du conseil national de l'éthique des sciences de la santé, des avis et recommandations sur les prélèvements d'organes et leur transplantation, l'expérimentation, ainsi que sur toutes les méthodes thérapeutiques et la recherche scientifique
 - Art. 168/2 – l'expérimentation sur l'être humain, dans le cadre de la recherche scientifique, doit impérativement respecter les principes moraux et scientifiques qui

régissent l'exercice médical. Elle est subordonnée au consentement libre et éclairé du sujet ou, à défaut, de son représentant légal.

- Art. 168/3 – les essais sans finalité thérapeutique sont soumis à l'avis préalable du CNESS.
- Arrêté n°112/MSP/MIN du 22 octobre 1995 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques. Modifié en juillet 2009
- Arrêté n° 67 du 6 déc. 98 portant création de l'Unité des Essais Cliniques
- Circulaire n° 04 du 11 octobre 1999 portant règles de réalisation d'une étude de biodisponibilité et de bioéquivalence
- Circulaire n° 1429 du 25 septembre 1999 définissant les lieux de réalisation des essais.
- Arrêté n°387 du 31 juillet 2006 relatif aux essais cliniques
- Arrêté n° 388 du 31 juillet 2006 fixant les procédures de réalisation d'un essai clinique

EXEMPLE

Essai du vaccin Salk contre la PAA entrepris aux USA en 1954

Épreuves de laboratoire : innocuité et efficacité chez l'animal

Objectif : comparer dans les deux catégories de sujets vaccinés et non vaccinés les proportions de sujets atteints de la maladie contre laquelle le vaccin doit les protéger.

Définition de la population étudiée :

- Zones
- 100 zones dont les taux de PAA oscillaient entre 50 cas/an/100 000 habitants
- Enfants des écoles de 11, 10, 9 ème
- Accord de participation des parents

Thérapeutique

- Tous vaccinés : la moitié vaccin, la moitié placebo
- Au hasard
- Même présentation
- Même lot de vaccin ou de placebo
- Essai double aveugle

Critères de jugement

- Signalement : examen de tout enfant atteint de polio
- Etudes sérologiques sur un échantillon de 2% des enfants avant et après la vaccination de son simulacre

Analyse des résultats

- 401974 enfants de 84 régions (11 états)
- Différence significative : moins de PAA paralytiques dans le groupe vacciné
- Pas de différence des cas de PAA non paralytique
- Preuve définitive de l'efficacité du vaccin en un temps assez court (15 mois) a permis sa diffusion très rapide.