

## Les Essais thérapeutiques

### 1.Introduction

-L'utilisation chez l'homme d'une **nouvelle thérapeutique** nécessite des **essais** conduits avec une **méthodologie rigoureuse**, constituant l'une des branches de **l'épidémiologie d'intervention**.

-L'expérimentation sur l'homme pose de multiples **problèmes éthiques**.

-Les déclarations d'Helsinki (1964) et de Tokyo (1975) par **l'Association Médicale Mondiale**, sous l'égide de l'OMS, ont défini les précautions à prendre et conduit une législation précise.

### 2. Essai thérapeutique

- Les essais thérapeutiques sont une **étape nécessaire** à la mise en service d'un médicament sur le marché.
- Ils permettent de déterminer les populations pour lesquelles le médicament est le plus efficace et les conditions optimales de son utilisation.
- Ils sont toujours pris à l'initiative d'un **promoteur** et supervisés par un **investigateur**.
- Le promoteur peut être **un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service, une association, un établissement de soins, une personne physique**.
- L'évaluation clinique des médicaments repose sur les résultats des recherches biomédicales et la qualité de ces résultats, la protection des patients volontaires, le respect des données à caractère personnel sont les éléments que l'investigateur contrôle.
- Il est nécessaire de passer par plusieurs étapes afin d'affirmer que le traitement "essayé" peut être mis en œuvre, et s'il s'agit de **médicament**, obtenir **l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**.
- Donc la réalisation d'un essai clinique nécessite de définir le critère que l'on utilisera pour juger de l'efficacité appelé **critère de jugement** (Ex: régression des symptômes d'une maladie, la durée de survie, la valeur d'une constante biologique...).
- Ces essais doivent être organisés afin de limiter au maximum les biais pouvant modifier son déroulement ou l'interprétation du critère de jugement.

### 2.Historique

- Le philosophe et médecin Perse AVICENNE en 1025 dans son ouvrage encyclopédique de médecine médiévale « livre des lois médicales » a établi les règles de l'expérimentation des médicaments, incluant un guide précis pour la pratique expérimentale, dans le but de découvrir et de prouver l'efficacité des médicaments et des substances.
- James Lind (1747) : les agrumes peuvent soigner le scorbut (marins...).
- Édouard Jenner (1796) : la vaccination contre la variole.
- Les essais cliniques randomisés apparaissent en Occident après la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale
- 1947 : Palmer a introduit le placebo aux États-Unis pour prouver l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose.
- De 1960 à 1970, les premiers essais cliniques contrôlés des vaccins anti-typhoïdiques classiques sont entrepris sous l'égide de l'OMS. Ils confirmeront l'efficacité globale de ces vaccins.
- Sur le plan méthodologique, les essais sont mis au point dans les années 1920 par les statisticiens anglais.
- Sur le plan éthique, les essais sont encadrés depuis 1947 par le code de Nuremberg.

### 3.Extrait du code de Nuremberg

1. Il est absolument essentiel d'obtenir **le consentement** du malade
2. L'essai entrepris doit être susceptible de fournir des **résultats importants** pour le bien de la société, qu'aucune autre ne pourrait donner
3. L'essai doit être entrepris à la **lumière d'expérimentation animale** et des **connaissances les plus récentes sur la maladie**
4. L'essai doit être conçu pour **éviter toute contrainte** physique ou morale

5. Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront
6. **Le niveau de risque** pris ne devra jamais excéder celui qui correspond à l'importance humanitaire du problème posé
7. Tout devra être mis en œuvre pour éviter tout **effet secondaire à long terme** après la fin de l'essai
8. L'essai devra être dirigé par les personnalités compétentes. Le plus **haut niveau de soins** et de compétence sera **exigé** pour toutes les phases de l'essai.
9. Pendant toute la durée de l'essai : le malade volontaire aura la **liberté de décider** d'arrêter l'essai si celui-ci procure une gêne mentale ou physique et/ou de quelque autre façon.
10. L'expérimentateur doit se préparer à arrêter l'essai à tout moment s'il a raison de croire en toute bonne foi et après avoir pris les avis compétents, que la continuation de l'essai risque **d'entraîner la mort ou une infirmité du malade**.

#### 4. Phases d'un essai thérapeutique

04 phases précédées d'une phase dite pré-clinique

##### La phase Préclinique (In vitro et chez l'animal)

L'étude de la molécule, **sa structure, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal**. À partir de ces études on détermine :

- La dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer,
- La dose sans aucun effet pharmacologique et toxicologique
- La dose sans effets secondaires.

##### La phase Préclinique (In vitro)



Est-ce extrapolable à l'homme ?

##### Phase I : 1<sup>ère</sup> administration chez l'homme « Tolérance »

- 1<sup>ère</sup> administration à l'Homme
- Évaluer **la tolérance** et l'absence d'effets secondaires chez des sujets **volontaires sains**.
- Cette phase permet également d'étudier **la cinétique** et le métabolisme chez l'homme.
- Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (20 à 80)

→ **Pharmacodynamique et pharmacocinétique**

Conclusion : passer ou non à la phase II

##### Phase II: Efficacité pharmacologique « Efficacité »

- Dure le plus souvent 1-2 ans.
- Réunir un petit nombre de **volontaires, malades**, pour recueillir des arguments préliminaires d'**efficacité** de la molécule, analyser ses **effets secondaires** et améliorer son **dosage**.
- Recherche de la **relation dose-effet**
- Recherche de **la posologie** optimale et du **mode d'administration** optimal (rythme et durée)

→ **Efficacité, Sécurité et Modalités thérapeutiques**

### Phase III : Efficacité thérapeutique « Comparative »

- Des **comparaisons** sont nécessaires pour mesurer avec précision son efficacité : il s'agit de comparer le nouveau médicament à un médicament de référence (déjà en vente) ou à une absence de traitement (Placebo).
- Cette comparaison ne peut être effectuée de façon valable que si les conditions dans lesquelles les deux traitements sont administrés sont **similaires** et donc parfaitement **comparables**.
- C'est pourquoi, il convient d'éliminer le facteur subjectif qu'induirait un choix délibéré, seul le hasard remplit ces conditions, d'où l'expression trop souvent employée d'"essai randomisé" (*random est le terme anglais qui signifie "hasard"*).
- Donc le "**tirage au sort**" est la seule façon de savoir dans quelle mesure un nouveau traitement, dont l'efficacité est présumée, mais non prouvée, est réellement supérieur au traitement standard.
- Tout au long du déroulement des essais, sont prévues des réunions d'évaluation et des contrôles par une Commission d'experts afin de s'assurer aussi bien de la qualité que de la sécurité des patients,
- L'essai peut être soit modifié soit arrêté si cette Commission le jugeait utile.

→ Précise l'efficacité thérapeutique dans les différentes indications.

→ permet d'avoir l'Autorisation de Mise sur le Marché « AMM »

### Phase IV ou Après AMM « pharmacovigilance »

- Elle consiste à suivre la **pharmacovigilance** ; la déclaration de tout signe anormal inattendu dû à l'administration d'un produit médicamenteux.
- L'objectif est de détecter les **effets indésirables inattendus ou tardifs**, et c'est le rôle de tout médecin traitant de les signaler

→ Etude d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles de prescription.

## 5. Mode d'attribution des traitements

La connaissance de l'intervention reçue par chaque personne peut conduire à **une erreur systématique** de mesure du critère de jugement, surtout si celui-ci est **subjectif** (douleur), cette erreur peut provenir :

- de **la personne elle-même** ; qui risque alors de modifier sa situation (observance, jugement).
- des **professionnels** qui jugent les résultats et risquent de les apprécier différemment

Aussi, chaque fois que possible, ni l'un ni l'autre ne seront informés pendant l'étude de la nature du traitement ou de l'intervention mise en œuvre chez chaque personne : on parle de l'essai en **double aveugle ou en double insu**. Cette situation peut être interrompue en cas d'urgence.

-**Triple aveugle** : le médecin, le patient ainsi que le statisticien ne connaissent pas le traitement administré.

## 6. Types d'essais thérapeutiques

### 6.1. Essai à deux groupes en parallèle

A partir des personnes éligibles deux groupes sont constitués par tirage au sort :

- L'un reçoit l'intervention à évaluer ou le nouveau traitement,
- L'autre ne reçoit rien ou un placebo ou l'intervention habituelle considérée comme référence pour juger la nouvelle intervention.

Les résultats obtenus dans ces deux groupes sont ensuite **comparés**.

### 6.2. Essai à trois groupes et plus

Dans certains essais où on connaît déjà plusieurs interventions possibles, on peut réaliser **un essai à trois groupes**, ou même plus on comparant la nouvelle intervention à deux autres ou plus considérées comme des références.

### 6.3. Essais croisés

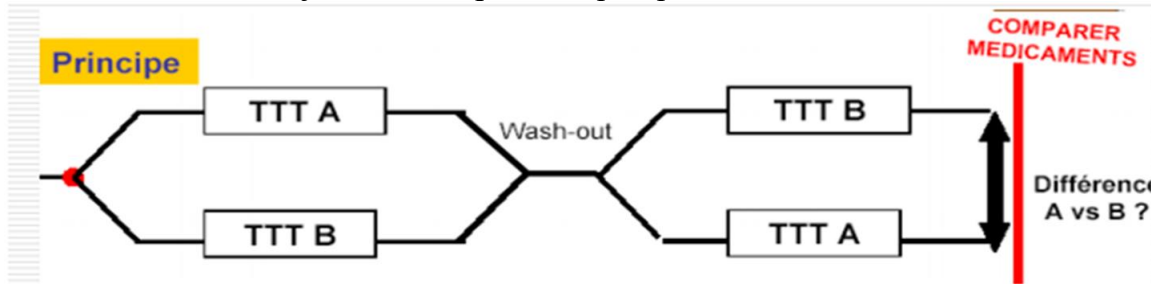
Chaque personne reçoit successivement :

L'intervention à évaluer puis l'intervention de référence ou placebo,

L'ordre de cette administration est déterminé par tirage au sort (essai **en cross-over**), les résultats successifs obtenus chez les mêmes personnes avec les différentes interventions sont comparés : on dit que chaque personne est son propre témoin.

Il faut naturellement attendre que l'effet d'une intervention soit totalement terminé (**wash out**).

Le même patient reçoit **simultanément** ou **successivement** les deux traitements ; l'intérêt est **clinique**, les mesures sont faites sur le même sujet et **statistique**, tests plus puissants.

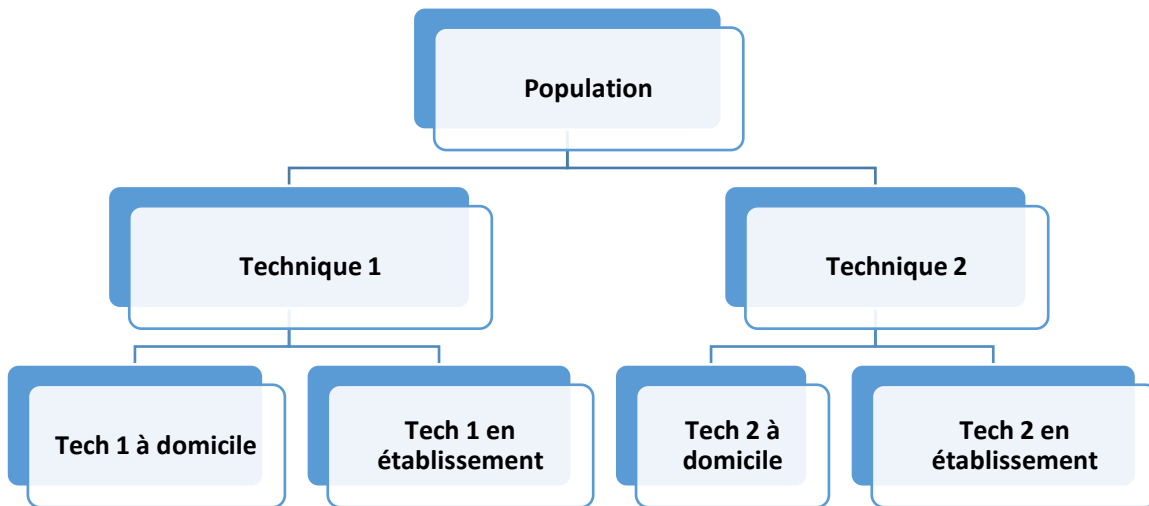


- Les conditions de l'essai croisé sont **les affections chroniques** (évolution de la maladie par phases de même intensité) et mesure du critère de jugement invariable.
- Il ne doit pas y avoir d'interférence entre l'effet des traitements et leur ordre d'administration (nécessité d'une période de sevrage lors du changement de traitements) ou entre les effets propres des traitements lors d'une administration simultanée.
- Le même patient doit pouvoir recevoir les deux traitements

**6.4. Plan factoriels**

- D'autres essais sont encore plus complexes : on veut parfois comparer à la fois **plusieurs interventions**, par exemple deux techniques de rééducation (facteur 1) et plusieurs modes de prise en charge par exemple à domicile ou en établissement (facteur 2) on utilise des plans factoriels dans lesquels chaque personne reçoit une modalité de chaque facteur : l'une ou l'autre technique, chez elle ou à l'hôpital.
- Chaque combinaison possible doit être réalisée chez plusieurs personnes pour être observée plusieurs fois (répétition).

Ex :



**7. Interprétation et mise en œuvre des résultats des essais cliniques**

- L'objectif de l'interprétation des résultats des essais thérapeutiques est **d'évaluer de manière critique** un résultat avant de le mettre, éventuellement, en application.
- Pour cette raison, l'interprétation est parfois appelée « **lecture critique** ».
- Pour un médecin, il s'agit de répondre à l'interrogation « le bénéfice apporté par ce traitement est-il suffisamment établi et cliniquement pertinent pour justifier son utilisation ? ».

- La lecture critique et l'interprétation des essais consistent à évaluer s'il existe des preuves que le traitement apportera en pratique **un bénéfice suffisant et pertinent**.
- Par rapport à d'autres formes d'étude, l'étude randomisée, en aveugle et contrôlée est, malgré ses limites, **le standard méthodologique le plus élevé**.
- Elle implique **l'objectivité** la plus grande, est la moins sensible aux biais et considérée à juste titre comme « **gold standard** » dans le développement des médicaments et l'évaluation basée sur des preuves de mesures médicales.
- Elle est un facteur capital de la conservation de **la crédibilité** de la recherche clinique.