

Qu'est-ce que la Recherche Clinique ?

Essai clinique = étude clinique = recherche biomédicale = essai thérapeutique

La recherche clinique est nécessaire pour mettre à disposition des patients de nouveaux traitements ou dispositifs médicaux plus innovants et plus efficaces tout en faisant progresser les connaissances scientifiques sur les pathologies.

Les progrès de la médecine sont liés à l'introduction de nouveaux traitements : il peut s'agir de nouveaux médicaments, de techniques innovantes (nouveau type d'intervention chirurgicale, nouvel examen biologique, etc.), d'une nouvelle stratégie thérapeutique (combinaison de médicaments déjà connus etc.) ou d'une nouvelle façon d'administrer le traitement qui sera plus confortable et/ou mieux toléré...

Avant d'être proposés à des patients en vie réelle, ces traitements doivent avoir fait la preuve d'une efficacité clinique, mais aussi d'une tolérance acceptable pour le patient.

- Dans un premier temps, il est nécessaire de procéder pendant plusieurs mois voire des années à une longue phase expérimentale : en laboratoire d'abord, pour étudier les propriétés du médicament, de nouveaux tests biologiques pouvant inclure des tests chez l'animal, etc. On parle alors de **recherche préclinique**.
- Dans un second temps, ces méthodes ou traitements vont être évalués chez l'Homme dans des conditions rigoureuses de sécurité, de qualité, et d'éthique : c'est la **recherche clinique**



Quelques exemples de recherche clinique :

- Comment savoir si le nouveau mode d'administration d'un médicament (par comprimés plutôt que par injection, par exemple) est aussi efficace et avec quels effets indésirables ?
- Comment juger de la plus grande sensibilité entre une échographie hépatique et un scanner ?
- Entre deux médicaments antidouleurs, quel est le plus efficace ?
- Evaluer les bénéfices et risques de l'association chirurgie et radiothérapie.

Qu'est-ce un essai clinique ?

Les **essais cliniques** ont pour objectifs d'évaluer de nouveaux types de traitement / dispositifs médicaux ou de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de pouvoir juger de leur efficacité et de leur utilité par rapport aux traitements actuellement disponibles. On parle de bénéfice / risque d'un traitement.

A l'origine de chaque essai clinique, il y a une question, une hypothèse scientifique de recherche.

Les résultats des essais cliniques permettent de déterminer si une nouvelle molécule ou une nouvelle stratégie thérapeutique apporte un progrès par rapport aux connaissances établies. Tous les médicaments actuellement sur le marché ont été préalablement testés et validés dans le cadre d'essais cliniques.

Cette phase d'expérimentation clinique peut être très longue, en moyenne de 2 à 5 ans. Plusieurs types d'essais (phase I, II, III) se succéderont ainsi jusqu'à ce que l'on puisse estimer que le traitement à l'essai peut être mis à disposition des patients, et, s'il s'agit de médicament, obtenir l'**Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**.



Comment se passe une recherche clinique ?

A l'origine de toute étude clinique, il y a un **promoteur**, c'est une personne physique ou morale qui porte la responsabilité de l'étude, en assure le financement et la réalisation.

Une fois le protocole d'étude clinique finalisé, le promoteur demande l'autorisation de réaliser l'essai à l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)** et en parallèle, ce même protocole est envoyé à un **Comité de Protection des Personnes (CPP)** qui s'assure que la protection des participants à la recherche est assurée.

Une fois autorisé, avec un avis favorable du CPP, l'essai peut démarrer.

L'étude se déroule dans certains centres avec des médecins formés à la réalisation des études cliniques. Les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation des essais cliniques sont appelés les « **investigateurs** ».

Le médecin investigateur peut proposer à un patient de participer à un essai clinique. Il délivre une information qui doit être claire, loyale et objective. Elle est d'abord orale et complétée par une note d'information écrite accompagnée du formulaire de consentement éclairé.

Ce **formulaire de consentement** « éclairé », signé par le patient, est obligatoire pour pouvoir participer à un essai clinique.

Pour un essai randomisé, plusieurs groupes de personnes sont traités en parallèle par des médicaments dont on souhaite comparer les effets.

Certains participants reçoivent le médicament test, d'autre un médicament existant ou d'autres encore un **placebo** (produit qui ne contient pas de substance active). C'est un tirage au sort informatisé, la **randomisation**, qui constitue les différents groupes.

Le patient voit régulièrement le médecin investigateur qui suit aussi immédiatement tout effet indésirable qui pourrait survenir au cours de l'essai.

L'investigateur s'assure du bon déroulement de la recherche, dans le respect des bonnes pratiques cliniques.

A l'issue d'un essai clinique, les malades qui ont été inclus continuent à être suivis par une équipe médicale.

Tous les essais cliniques doivent être répertoriés dans un registre et les résumés des résultats publiés pour les patients un an après la fin de l'essai.

Quelles sont les autorisations ?

En France, la mise en œuvre des essais cliniques est réglementée par le **code de la santé publique** dont une partie est spécifiquement dédiée aux recherches qui impliquent la personne humaine.

La partie législative (loi) est complétée d'une partie réglementaire (décret et arrêtés) donnant plus de précisions sur les aspects opérationnels.

Des **bonnes pratiques cliniques** (texte réglementaire ou normatif) définissent les rôles et responsabilités des promoteurs et des investigateurs ainsi que tous les principes qui régissent le déroulement des essais cliniques.

Tout promoteur d'une étude clinique soumet le protocole de celle-ci d'une part à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine qui la transmet à un Comité de Protection des Personnes (CPP) désigné par tirage au sort, d'autre part à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui doit délivrer une autorisation. Ce sont les deux piliers du dispositif réglementaire de contrôle de la recherche en France.

Le Comité de Protection des Personnes (CPP)

Les CPP sont l'une des deux instances chargées d'apprécier le bien-fondé d'une recherche médicale et le respect de tous les droits des personnes appelées à y participer.

L'un des grands principes éthiques – si ce n'est le principal – de la réglementation sur la recherche médicale est que « l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société ».

C'est pour garantir ce principe, que le législateur a créé, dès 1988, des comités de protection des personnes (CPP).

Ces comités jouent un rôle essentiel : sans un avis positif de la part de l'un d'entre eux, aucune nouvelle recherche impliquant des patients ne peut être mise en œuvre.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM assure la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales portant sur les produits de santé.

L'Agence évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie.

La Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL)

La CNIL a pour mission essentielle de protéger la vie privée et les libertés individuelles ou publiques face aux dangers que l'informatique peut faire peser sur les libertés. Elle est chargée de veiller au respect de la loi « Informatique et libertés ».

« Tout projet de traitement automatisé de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé doit faire l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL ».

L'objectif est de protéger les personnes contre les risques liés à la conservation et à l'utilisation des fichiers informatiques.

Les essais placebo et le comparateur

Essai contre placebo ou contre comparateur ?

Il y a deux sortes d'essais :

- Les essais contre placebo lorsqu'il n'existe pas de traitement de référence, le nouveau traitement est comparé à un produit qui a la même apparence mais qui ne contient pas de substance active (le placebo).
- Les essais dont l'objectif est d'améliorer un traitement ou un dispositif médical déjà existant : le nouveau traitement ou dispositif est comparé à ceux qui existent déjà.

Si à tout moment au cours d'un essai l'investigateur a des raisons de craindre un désavantage réel pour une personne participant à l'essai, quel que soit le groupe de traitement (placebo ou traitement évalué), il peut décider de sortir de l'essai la personne concernée. Dans ce cas, la personne pourra recevoir un nouveau traitement. Ce nouveau traitement est donné du fait de l'efficacité jugée insuffisante du traitement reçu ou d'effets indésirables auxquels il faut mettre fin.

Ceci n'enlève en rien au patient la possibilité de pouvoir sortir de l'essai à tout moment sans avoir à se justifier.

Les essais en double aveugle

Dans un essai en double aveugle, ni l'investigateur, ni le personnel soignant, ni le patient ne savent quel traitement est reçu (placebo, traitement de référence, traitement évalué).

La technique de l'essai en double aveugle est souvent utilisée pour éviter que l'investigateur, l'équipe soignante et le patient ne soient influencés par une opinion a priori qu'ils pourraient avoir sur tel ou tel traitement.

Comment sont constitués les groupes de traitement ?

Dans un essai clinique de comparaison entre un nouveau traitement (médicament ou dispositif médical) et un traitement déjà disponible, les personnes qui participent à l'essai sont traitées en même temps dans plusieurs groupes différents.

Chacun des groupes prend un des traitements que l'on souhaite comparer.

Après avoir vérifié que la personne répond aux critères d'éligibilité de l'essai et que son consentement a été recueilli, l'investigateur peut inclure la personne dans l'essai.

Pour garantir l'objectivité de l'investigateur, ce n'est pas lui qui choisit le groupe dans lequel la personne est incluse.

Le type de traitement qui sera reçu par la personne est déterminé par tirage au sort informatique : le terme technique utilisé est « randomisation ».

Le tirage au sort est le seul moyen de garantir une comparaison scientifiquement acceptable entre deux groupes de personnes traitées.

Le traitement qui sera ensuite donné à la personne sera appliqué et contrôlé par l'investigateur qui la suit.

Pourquoi comparer plusieurs traitements ou dispositifs médicaux dans un essai ?

Afin de savoir si un médicament ou un dispositif médical va être aussi bon ou même meilleur que ce qui est déjà disponible (notamment en termes d'efficacité et/ou de tolérance), il est indispensable de faire des comparaisons de ces différents traitements ou dispositifs par un essai clinique.

Plusieurs groupes de personnes sont ainsi traitées en parallèle par les médicaments ou les dispositifs médicaux que l'on souhaite comparer.

Quels sont les différents types de recherche ?

Les différents types de recherche clinique sur la personne sont définis dans des textes législatifs.

Ces recherches se différencient par :

- la présence ou non d'une intervention médicale différente de la pratique habituelle, par exemple examens médicaux, radiologiques ou geste chirurgical supplémentaires
- le niveau de risque encouru par la personne qui y participe, par exemple essai sur un produit nouveau, examens pouvant présenter un risque.

On distingue :

- Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Cette catégorie concerne les recherches sur les médicaments, sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits biologiques (produits sanguins, préparation de thérapie cellulaire...), les essais de thérapie génique, les essais ne portant pas sur des produits de santé, comme par exemple les essais sur des actes chirurgicaux.
- Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, mais cette intervention ne comporte que des risques et des contraintes minimales pour la personne. Une liste de ces risques et contraintes a été publiée par les autorités de santé. Ces recherches concernent essentiellement des dispositifs médicaux déjà évalués et autorisés, mais la recherche nécessite une intervention inhabituelle dans le soin comme par exemple une prise de sang ou de répondre à un questionnaire. Les médicaments ne sont pas concernés par cette catégorie.
- Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles le soin et le traitement sont habituels.

Quelle méthodologie ?

Il s'agit là de considérations biostatistiques un peu plus complexes.

Un essai clinique a pour objectif d'apporter la preuve scientifique de l'efficacité clinique des traitements ou dispositifs médicaux. Il permet la mise en place de thérapeutiques sur la base de faits avérés et non pas sur des hypothèses ou des raisonnements théoriques.

Un essai clinique doit respecter un protocole de recherche clinique. Il doit être rédigé au préalable, avant de débiter l'essai. Il définit la question, cliniquement pertinente, précise et clairement formulée, à laquelle il doit répondre, qui correspond à l'objectif de l'essai, ainsi que le plan expérimental (modalités pratiques de l'essai) et les techniques d'analyse des données qui seront utilisées.

Sélection des sujets

L'ensemble des sujets recrutés doit être représentatif de la population cible pour permettre l'extrapolation des résultats à l'ensemble de cette population. Il doit constituer une population homogène afin de réduire la variabilité dans la réponse au traitement. Le recrutement des sujets doit se faire selon les critères d'inclusion et de non-inclusion (critères d'éligibilité) définis au préalable et de manière non-ambiguë. Les critères d'inclusion sont des caractères que les sujets doivent obligatoirement présenter pour être inclus, et les critères de non-inclusion sont des caractères que les sujets ne doivent pas présenter pour être inclus.

Nombre de sujets à inclure

Le calcul de ce nombre tient compte de :

- l'objectif de l'essai (la plus petite différence que l'on souhaite détecter ce qui nécessite de définir le bénéfice attendu ; plus la différence recherchée entre un médicament et son comparateur est petite, plus il faut inclure de patients);
- la variabilité du critère de jugement dans la population;
- la puissance de l'essai (probabilité de détecter une différence quand elle existe et qui donnera plus ou moins de crédibilité aux résultats futurs de l'essai, la puissance est égale à $1 - \beta$ où le risque β , appelé risque de deuxième espèce est compris entre 80 et 90%);
- la part laissée au hasard de détecter une différence entre les deux groupes sans lien avec l'efficacité du traitement (risque alpha, souvent fixé à 5%, ou celui de détecter une différence qui n'existe pas).

Plans expérimentaux

Seuls les essais comparatifs permettent de conclure à l'efficacité d'un traitement. Le traitement à l'étude est alors comparé à un placebo ou à un traitement de référence (comparateur). L'évaluation est réalisée entre deux groupes de sujets : un groupe recevant le traitement à l'étude et un groupe recevant le placebo (ou le traitement de référence).

Cette comparaison doit se faire selon un schéma précis. Plus particulièrement, l'attribution des traitements doit se faire par tirage au sort afin de répartir les patients dans les différents

groupes de traitement de façon aléatoire : c'est la randomisation. Cette randomisation permet d'assurer la comparabilité des groupes et de conclure que, s'il existe une différence entre les groupes, celle-ci n'est due qu'au traitement.

Dans la mesure du possible, afin d'éviter tout biais de jugement, l'étude se déroulera en double-aveugle (ou double-insu) : ni le patient, ni le médecin ne connaîtront le traitement attribué. Lorsque le double insu n'est pas possible, l'étude peut être réalisée en simple insu (le médecin connaît alors le traitement reçu par le patient) ou en ouvert lorsque patient et investigateur connaissent tous les deux les traitements administrés.

La comparaison entre deux groupes peut se faire en groupes parallèles (il s'agit alors d'un essai contrôlé où un des groupes joue le rôle de témoin) ou en cross-over (ou essai croisé).

L'évaluation de l'efficacité de la molécule se fait grâce à un critère d'évaluation ou critère de jugement principal. Il s'agit d'un élément unique, cliniquement pertinent, objectif (mesurable et reproductible) et si possible direct.

Le recueil des données se fait dans des cahiers d'observation (CRF pour « Case Report Form »).

Au cours de l'étude, les investigateurs sont dans l'obligation de déclarer les événements indésirables graves au promoteur.

Au moment de l'exploitation des résultats de l'essai thérapeutique, toute déviation au protocole doit être signalée. Des patients peuvent être considérés comme « perdus de vue » dès lors qu'ils n'ont plus donné suite aux visites chez l'investigateur et que personne n'a eu de nouvelles. Il est très important de chercher à retrouver par tous les moyens ces personnes dont les résultats seront analysés mais qui, s'ils sont nombreux, entacheront toujours d'erreur le résultat global de l'étude.

Analyse des résultats : les résultats de l'étude devront être analysés de façon très rigoureuse selon des tests statistiques adaptés, choisis au préalable. L'effet observé doit non seulement être statistiquement significatif mais il doit également être cliniquement pertinent.

Comment s'assurer de la sécurité des personnes ?

Avant de débiter un essai clinique, le promoteur rassemble et étudie tout ce qui est connu sur la pathologie et sur les traitements existants ainsi que toutes les informations scientifiques disponibles sur le produit à évaluer (médicament ou dispositif médical).

Il doit établir une justification de la conduite des essais dans le cadre du développement global d'un médicament ou d'un dispositif médical. Pour cela, il consolide un dossier qui reprend toutes les informations scientifiques disponibles sur le produit à évaluer.

Le promoteur a la responsabilité de déclarer à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) tous les effets indésirables graves et toutes les nouvelles informations qui pourraient avoir un impact sur la sécurité des personnes.

Dans le cadre d'une recherche interventionnelle, un Comité de Protection des Personnes (CPP) indépendant va étudier toutes ces données et le déroulement de l'essai afin de s'assurer que la protection des personnes est bien assurée. Un avis favorable de ce CPP est indispensable pour pouvoir démarrer un essai.

De plus l'ANSM va évaluer toutes les informations fournies au regard de la sécurité du patient, avant de délivrer une autorisation. Elle est responsable de la mise en œuvre du système de vigilance des essais cliniques et prend les mesures appropriées si nécessaire. Elle peut suspendre l'essai à tout moment notamment en cas de survenue de problèmes de sécurité pour le patient.

L'essai est conduit par des investigateurs compétents et expérimentés qui connaissent bien la pathologie, les traitements existants et les conditions de réalisation d'une étude clinique. Les investigateurs conduisent l'essai dans leur service hospitalier ou dans leur cabinet.

L'investigateur et son équipe doivent suivre les « Bonnes Pratiques Cliniques » qui sont un ensemble de dispositions à mettre en place et de procédures à respecter pour la conception, la mise en œuvre, la surveillance, l'enregistrement des données et leur analyse afin de garantir que les informations obtenues soient crédibles et que les droits, la sécurité des personnes participantes ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent soient assurés. L'investigateur a la responsabilité de déclarer rapidement au promoteur les effets indésirables graves qu'il observe.

Dans la plupart des essais, un comité de suivi indépendant est mis en place par le promoteur. Ce comité va suivre de très près l'étude clinique, il est informé de toutes les nouvelles données d'efficacité ou de sécurité qui sont connues pendant l'essai et si besoin il peut demander de mettre en place des mesures pour assurer la sécurité des patients.

Ainsi, des mesures correctrices peuvent être prises à tout moment pour assurer la sécurité des personnes.

Comment et pourquoi et pour quelle pathologie un traitement peut être prescrit ?

Je ne comprends pas la question, voulez-vous savoir dans quel cas un patient peut se voir proposer un médicament en essai clinique ?

Liens de référence

<https://notre-recherche-clinique.fr>

https://www.ligue-cancer.net/article/28002_comprendre-les-essais-cliniques-et-le-comite-de-patients

<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/27-aspects-methodologiques-des-essais-cliniques>