

# Recherche clinique et développement

## Principes éthiques et cadre réglementaire

### Recherche clinique

Recherche effectuée chez (et avec) l'être humain, ayant comme finalité d'**améliorer la santé**, et effectuée dans le **respect de la personnalité et de l'intégrité des sujets** qui s'y prêtent.

Elle est un **trait d'union indispensable** entre la recherche fondamentale et l'activité de soin, nécessaire pour la mise au point de nouvelles stratégies diagnostiques ou thérapeutiques.

### Une recherche nécessaire

Les processus physiologiques et les états pathologiques ne sont **pas identiques entre espèces**, *a fortiori* entre les animaux et l'homme.

L'expérimentation animale constitue un **pré-requis fondamental** mais l'animal est un modèle insuffisant dans la recherche médicale.

Nécessité de **valider l'action médicale par la méthode expérimentale** (médecine fondée sur la preuve).

### Ethique

**Identifier et analyser les valeurs et les conflits de valeurs** en jeu dans les situations de recherche, pour prendre des décisions moralement pesées.

Conciliation de la sauvegarde de la liberté individuelle (principe d'autonomie) avec les exigences de la vie en collectivité, dans le respect de la dignité de la personne humaine.

### Code de Nüremberg (1947)

Le tribunal international institué pour juger des crimes contre l'humanité commis pendant la 2e guerre mondiale a défini dix règles fondamentales destinées à satisfaire aux exigences éthiques et légales lors de la réalisation d'expérimentations médicales. Ces règles ont servi de référence à l'Association Médicale Mondiale qui les a réunies sous le nom de Code de Nüremberg.

Le principe fondamental introduit par ce code est **l'exigence du consentement volontaire du sujet**, laquelle traduit le respect de la liberté individuelle et constitue l'un des piliers du droit de la recherche biomédicale dans tous les textes postérieurs

« Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel »

## Déclaration d'Helsinki (1964)

Suite à certaines affaires ayant révélé l'insuffisance de protection de populations vulnérables (*prisonniers, malades mentaux, ...*), l'Association Médicale Mondiale adopta la Déclaration d'Helsinki, qui préconise la mise en place de comités indépendants chargés **de donner leur avis sur les protocoles de recherche**, du double point de vue scientifique et éthique.

Ces recommandations à l'intention des médecins effectuant des recherches biomédicales chez l'homme ont été régulièrement révisées (Séoul, 2008).

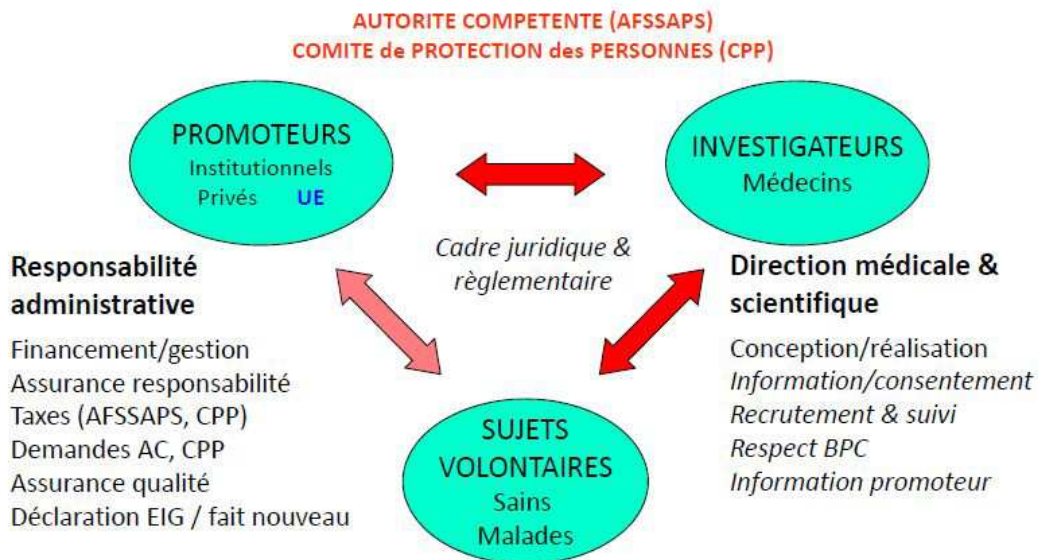
« Le protocole de recherche doit être soumis à un comité d'éthique de la recherche pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que l'étude ne commence. »

## Dispositions réglementaires

Loi de 2004 relatives à la recherche biomédicale (Code de la Santé Publique).

Ce dispositif résulte de la révision de 1988 (**Loi Huriet-Sérusclat**) relative aux essais portant sur le médicament. Cette loi a autorisée le principe de réaliser une recherche biomédicale et a émis des poids de protection pour toute personne se prêtant à ces recherches

## Partenaires de la recherche



AC : autorité compétente (Afsaps)

CPP : comité de protection des personnes

EIG : effet indésirable grave

BPC : bonnes pratiques cliniques

## Conditions de réalisation

### Valeur scientifique du projet

État des connaissances, pertinence de la question, qualité méthodologique

### Pré-requis (*Expérimentation pré-clinique*) : recherche chez l'animal

Données pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques

### Balance (rapport) bénéfices/risques

Pas de risque hors de proportion par rapport au bénéfice escompté

Minimaliser douleur, craintes et désagréments prévisibles

### Consentement

Libre, éclairé (recueilli après information), exprès (contrat signé)

Les intérêts de la personne priment toujours sur ceux de la science et de la société

### Information des participants

Adaptée au niveau de compréhension (délai de réflexion)

- ✓ La recherche
  - Objectifs, méthodologie, bénéfices attendus
  - Modalités, contraintes, risques prévisibles
- ✓ Les alternatives médicales : autres médicaments disponibles
- ✓ Prise en charge : En fin de recherche, En cas d'arrêt prématuré
- ✓ Droits du volontaire : refus, retrait, information

### Comité de Protection des Personnes (CPP)

Avis, au vu de :

- ✓ Pertinence et justification de la recherche
- ✓ Niveau de protection des personnes
  - Modalités de recrutement
  - Qualité de l'information / consentement
  - Balance bénéfices / risques
  - Période d'exclusion (période après la fin du test) / indemnisation (pour les contraintes du test)
  - Assurance
- ✓ Qualification des investigateurs
- ✓ Faisabilité et adéquation entre objectifs et moyens

Comité indépendant, diversité des compétences, personnalité juridique

## **Autorité Compétente (AFSSAPS / ANSN)**

Autorisation, au vu de :

- ✓ **Qualité et sécurité des médicaments**
  - Sécurité (données pré-cliniques)
  - Qualité pharmaceutique
  - Conditions d'utilisation des produits utilisés
  
- ✓ **Sécurité des personnes**
  - Critères de sélection, dose
  - Actes pratiqués, méthodes utilisées
  - Modalités de suivi
  - Critères d'arrêt (du traitement, de l'essai)

## **Bonnes Pratiques Cliniques**

Ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées dans la conception et la réalisation d'un essai clinique, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats, afin de garantir :

- ⇒ **La protection des personnes**
- ⇒ **La crédibilité des résultats**

### **Protection des personnes**

- Droit et sécurité des personnes
- Confidentialité des informations

### **Crédibilité des résultats**

- Respect du protocole / POS (procédures opératoires standardisées : données intègres) : définit tâche par tâche ce qui doit être réalisé
- Authenticité et exhaustivité des données recueillies
- Traçabilité des actions / Archivage : données vérifiables à tout moment

**Système d'assurance qualité, monitoring** : personne chargée de vérifier la qualité des données

**Audits, Inspections** : contrôles

- ⇒ **Assurer la meilleure qualité dans la réalisation d'un essai clinique**

# Principes méthodologiques fondamentaux

## Démarche expérimentale

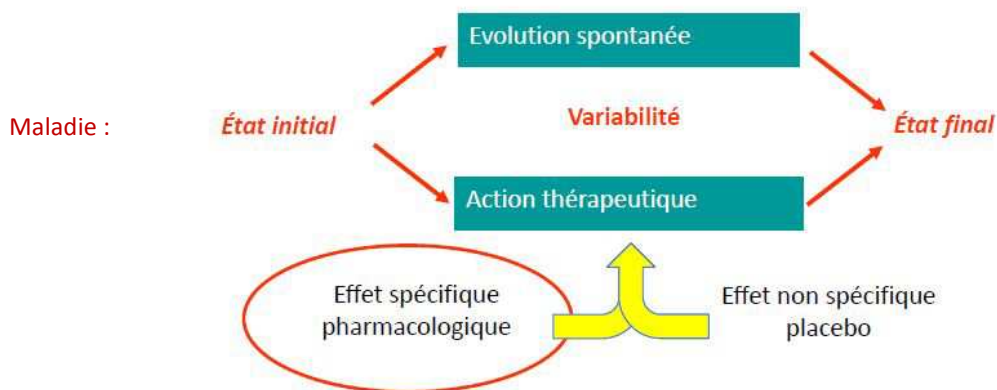
L'efficacité thérapeutique est une grandeur mesurable qui porte sur l'évolution de la maladie ou le bien-être du patient.

L'essai clinique est la méthode scientifique appliquée à la mesure de l'efficacité d'une intervention thérapeutique

- ⇒ Mettre le raisonnement scientifique (hypothèse) à l'épreuve des faits (rédaction d'un protocole et début du test clinique)

## Problématique

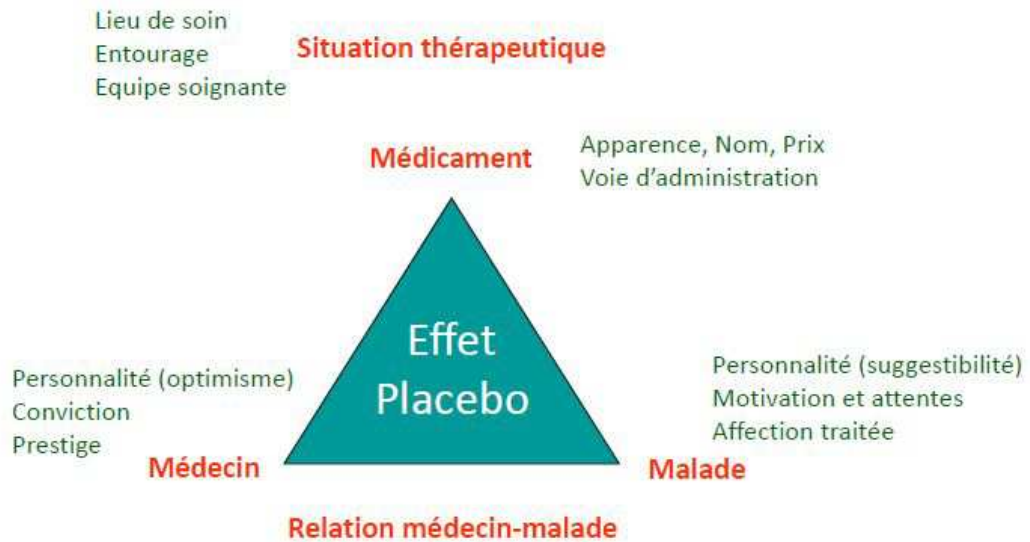
Etablir la liaison entre deux caractères : **probabilité de guérison** et **action pharmacologique**



**Problématique de l'essai clinique** : mesure de la part pharmacologique spécifique dans le cadre de l'intervention thérapeutique

## Effet placebo

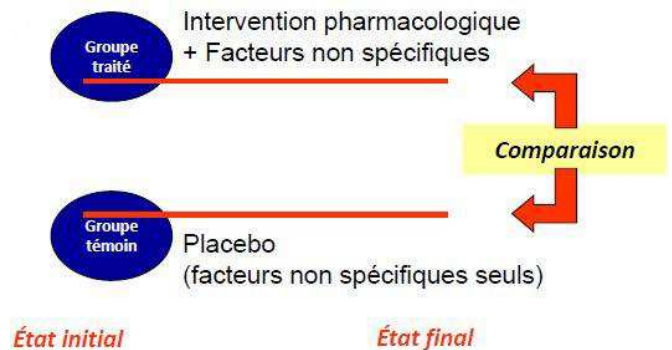
Effet thérapeutique non pharmacologique relevant de processus neurophysiologiques où participent de nombreux facteurs contextuels liés à l'administration du médicament.



## Principe de comparaison

Pour évaluer l'effet d'un nouveau traitement, il est indispensable d'effectuer une **comparaison** entre un groupe recevant ce traitement et un groupe ne le recevant pas (**groupe témoin**).

La comparaison permet de faire la part, dans l'évolution de la maladie, de ce qui revient à l'intervention pharmacologique par rapport aux facteurs non spécifiques.



## Choix du comparateur

**Placebo** : Forme pharmaceutique en tous points identique au médicament testé

La méthode permet d'établir que la différence observée est liée au seul produit actif contenu dans le traitement, en éliminant l'**effet placebo**

Lorsqu'il existe un **traitement de référence** et qu'on ne peut envisager, pour des raisons éthiques, de ne pas le donner aux patients, le traitement étudié sera comparé au traitement de référence (groupe témoin). Cela peut nécessiter d'avoir recours à la technique du **double placebo** si les deux traitements **ne sont pas sous la même forme pharmaceutique**.

## Test de signification : prouver la différence

La différence observée entre les groupes doit être soumise à un test statistique qui permet de déterminer si elle est réelle ou si elle n'est pas tout simplement le fait du hasard.

**Tests statistiques** (définis par le protocole avant le début du test)

Consiste à calculer la probabilité  $p$  pour qu'une différence observée soit due au hasard, c'est-à-dire aux fluctuations d'échantillonnage (« hypothèse nulle »).

$p = \text{degré de signification}$

- $p < 0,05$  : différence significative (risque  $\alpha$  de conclure à tort)
- $p > 0,05$  : pas de différence significative (risque  $\beta$  de ne pas conclure)

Le risque  $\beta$  est minimisé si l'essai est de forte puissance ( $\beta = 1 - \alpha$ )

La puissance ( $1 - \beta$ ) est l'aptitude à mettre en évidence une différence donnée : elle dépend notamment de l'effectif (plus l'effectif est grand, plus la puissance du test est grand)

## Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets qu'il est nécessaire d'inclure dans l'essai doit être défini à l'avance, sur des arguments :

- **Statistiques** : il dépend de la variabilité du critère choisi (critère principal de jugement), du risque d'erreur  $\alpha$  consenti et de la puissance souhaitée
- **Cliniques** : il dépend de la taille de la différence espérée

## Jugement de causalité : prouver la cause

Pour que la différence observée puisse être attribuée au traitement (jugement de causalité), les groupes ne doivent différer que par le traitement reçu.

## Biais

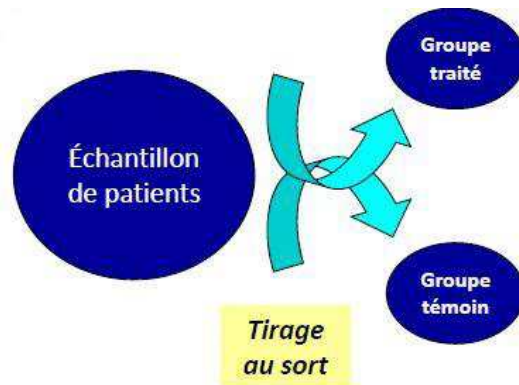
Différence systématique entre les groupes de sujets, due à autre chose qu'aux traitements appliqués, et qui ne permet donc plus d'attribuer aux seuls traitements la différence éventuellement observée entre les résultats :

- **Biais de sélection** : définition des groupes de sujets
- **Biais de suivi** : suivi du protocole
- **Biais d'évaluation** : mesure du critère de jugement
- **Biais d'attrition** (données manquantes et perdus de vue)

# Causalité

## Attribution des traitements

Le seul moyen d'obtenir des groupes de sujets comparables pour toutes les caractéristiques initiales (connues ou inconnues) autres que le traitement est la **randomisation** ou tirage au sort. Tout autre moyen risque d'entraîner un **biais de sélection**.



## Recours aux techniques d'insu

Il est nécessaire de **maintenir la comparabilité tout au long de l'essai**, jusqu'à l'analyse des résultats (faute de quoi l'imputation causale sera impossible).

Le moindre *a priori* sur les traitements, de la part du patient ou du médecin, entraîne automatiquement un **biais**.

Le meilleur moyen de s'assurer que l'administration des traitements, le suivi des malades et l'évaluation de l'effet soient faits de façon identique dans les deux groupes est de réaliser l'essai en **double aveugle ou double insu**. Dans cette situation, le patient et le médecin ignorent la nature du traitement reçu. On ne connaît les groupes qu'à la fin de l'essai lorsque l'insu est levé.

## Analyse en intention de traiter

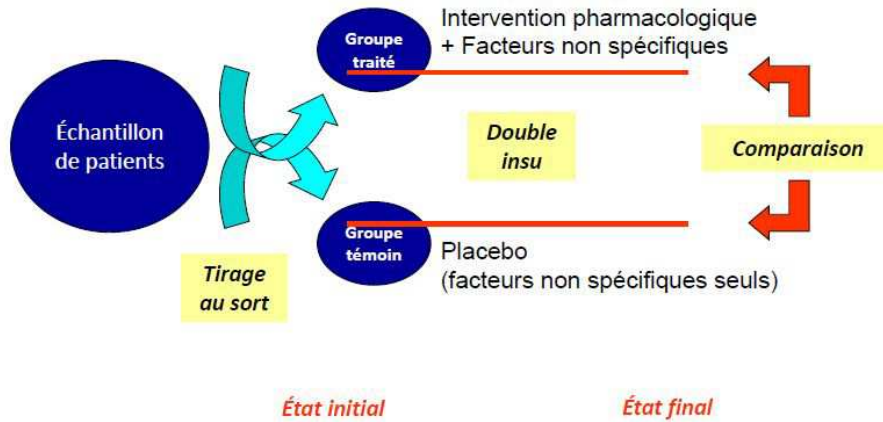
Tous les patients sont analysés dans le groupe où ils ont été randomisés, quelle que soit la nature et la durée du traitement qu'ils ont effectivement reçu (même si erreur dans le traitement).

Cette méthode permet d'éviter le biais d'attrition, par rapport notamment à l'analyse per-protocole, qui ne porte que sur les patients qui ont été traités comme le prévoyait le protocole.

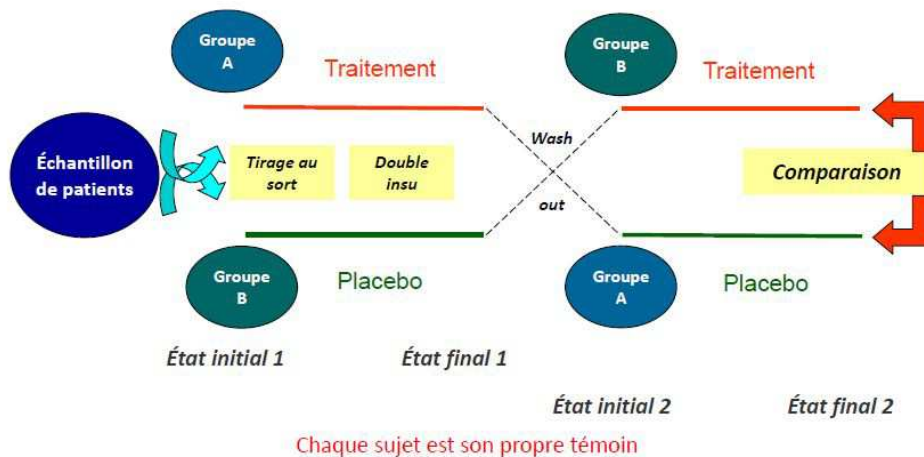


## Plans expérimentaux

### Plan en groupes parallèles



### Plan croisé (cross-over)



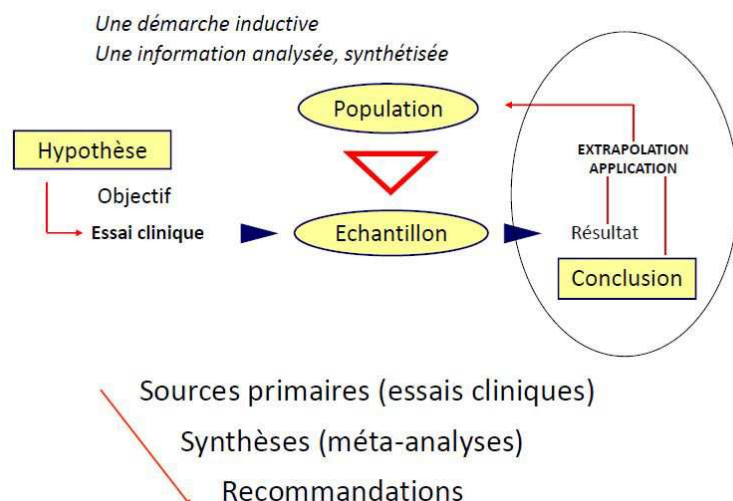
**Wash out** : période dépendant de la demi-vie du médicament (au moins égale à la période de demi-vie)

Nombre de sujets nécessaires moins important.

### De l'essai clinique à l'application médicale

**Démarche inductive** : du particulier au général

**Méta-analyse** : ensemble des résultats de différents essais cliniques à peu près identiques



# Développement clinique et autres types d'étude

## Objectifs

Le développement clinique d'un médicament jusqu'à la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) vise à :

- ⇒ Apporter la preuve de son efficacité : contexte d'une médecine fondée sur la preuve (*evidence-based medicine*)
- ⇒ Évaluer son rapport bénéfice/risque

## Organisation en phase

### Avant AMM (2 à 10 ans)

- Phases I et II : exploration pharmacologique
- Phase III : confirmation thérapeutique

Répondre au principe de sécurité par la maîtrise et la progressivité de l'exposition, en termes de doses, d'effectifs et de durée

### Après AMM

- Phase IV : utilisation thérapeutique

- **Phase I**

**Premières administrations à l'homme**

Pré-requis selon *guidelines* : analyse des résultats des études précliniques

- Petits groupes de sujets (une dizaine de sujets) volontaires sains (lorsque le risque est minimal sinon sujets malades)
- Doses uniques ou doses répétées sur durées brèves (quelques jours)

Evaluation de la **tolérance** en fonction de la **dose**

- ⇒ Dose minimale active, dose maximale tolérée

Etudes de **pharmacocinétique**

Surveillance et monitoring intensifs (centres spécialisés habilités)

- **Phase II**

**Évaluation de l'activité pharmacologique chez les malades**

- Petits groupes (une centaine) de malades (homogénéité)
- Durées d'administration limitées (quelques semaines)

Evaluation de la **tolérance** chez le patient

**Relation dose - effet thérapeutique**

Effets indésirables à court terme

- ⇒ Détermination de la **dose optimale** et de la **marge thérapeutique**

- **Phase III**

**Évaluation de l'efficacité thérapeutique**

- Groupes plus importants de malades (quelques milliers)
- Durées d'administrations plus longues (quelques mois)

**Preuve d'efficacité** thérapeutique

Détermination des **événements indésirables** les plus fréquents

- ⇒ **Évaluation du rapport bénéfices/risques**

- **Phase IV**

**Évaluation thérapeutique**

- Populations de malades

**Pharmacovigilance, essais pragmatiques** (en conditions réelles d'utilisation)

**Grands essais thérapeutiques** basés sur des critères à forte signification clinique (mortalité, morbidité, qualité de vie...)

## Autres types d'études

### Études observationnelles (niveau de preuve faible)

- **Rétrospectives**

Séries de cas (purement descriptif)

Etude cas-témoins (recherche d'une exposition antérieure dans un groupe malade et un groupe non malade comparable)

- **Prospectives**

Cohortes (suivi des événements dans un groupe exposé et un groupe non exposé)

### Études interventionnelles (meilleurs niveau de preuve)

Essai clinique contrôlé randomisé en double insu

### Etudes de synthèse (niveau de preuve élevé)

Revue systématique d'essais

Méta-analyses d'essais

La valeur méthodologique et le contrôle des facteurs de confusion, selon les études, déterminent le **niveau de preuve** des résultats qu'elles génèrent.