

Cette nouvelle pandémie Covid-19 nous plonge tous dans les « essais cliniques ». En effet, il nous faut trouver le plus rapidement possible un traitement efficace sur le Covid-19.

Mais savez-vous quelles sont les grandes règles qui régissent ces essais cliniques afin de pouvoir disposer d'un médicament efficace et en toute sécurité ?

*Vous en saurez davantage en lisant cet article réalisé pour vous par un spécialiste des essais cliniques...*

## Pour mieux comprendre la recherche clinique *Le cas particulier du Covid-19*

*L'application d'une stratégie de prise en charge thérapeutique dans une population, sans que celle-ci ait fait la preuve d'un bon rapport bénéfice/risque, c'est-à-dire de bénéfices attendus supérieurs au risques encourus dans la population à laquelle elle est destinée, revient à pratiquer de la recherche clinique sauvage, c'est-à-dire sans toutes les garanties de sécurité pour les personnes qui en bénéficient.*

*Pourquoi ?*

*Parce que cela revient à appliquer une stratégie dont on ignore si elle sera efficace ou toxique, ces deux corollaires constituant une perte de chance pour les patients, puisque le premier laissera la maladie progresser alors que le second ajoutera une comorbidité inutile et pouvant, dans le pire des cas, altérer le pronostic vital.*

### Définissons la recherche clinique

La recherche clinique englobe toutes les recherches menées sur l'homme, sain ou malade, dans l'objectif d'améliorer la santé humaine, en permettant la mise à disposition de produits ou procédés pour lesquels le rapport bénéfice/risque de l'utilisation a été évalué dans la population à laquelle ils sont destinés.

◆ **La recherche clinique doit être effectuée dans le respect fondamental de la personnalité et de l'intégrité de chaque individu.** Très encadrée, elle ne peut être menée que par des personnes compétentes et chez des personnes (dites « personnes qui se prêtent à la recherche ») ayant signé un consentement libre et éclairé de participation à l'étude, après avoir reçu une information transparente sur les bénéfices et les risques de participation. Dans la recherche comme dans le soin, le consentement des personnes constitue d'ailleurs la pierre angulaire de la prise en charge.

◆ **La recherche clinique doit être conduite selon un protocole détaillé, évalué et autorisé par les autorités compétentes** (ANSM), le Comité de Protection des Personnes et la CNIL, sur la base de son caractère scientifique, éthique et légal. Le protocole :

-est rédigé en fonction d'une hypothèse et d'objectifs clairement établis ;  
-définit, notamment, l'intervention testée, la population dans laquelle elle est testée, les paramètres évalués.  
Il détaille également les mesures destinées à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche.

## Quelles sont les 4 phases des essais cliniques

L'utilisation d'une nouvelle molécule comme médicament n'est autorisée qu'après avoir :  
-été évaluée, d'abord *in vitro*,  
-puis dans des essais pré-cliniques (chez l'animal),  
-et enfin dans le cadre d'**essais cliniques**.

### En quoi consistent les 4 phases des essais cliniques ?

**1-Les essais de phase 1** correspondent à la première administration d'une molécule à l'Homme. Ils sont menés sur un nombre limité (généralement moins de 50) de sujets exempts de la maladie à l'étude (« volontaires sains ») et permettent essentiellement d'explorer la toxicité et la pharmacocinétique d'un médicament candidat et de déterminer la posologie (dose et fréquence d'administration) qui sera recommandée pour les études des phases suivantes.

**2-Les essais de phase 2** sont également menés sur un nombre limité de sujets, mais atteints de la pathologie dans laquelle le médicament candidat est développé. Ils ont pour objectif de confirmer les propriétés pharmacodynamiques (effets thérapeutiques et toxiques) et pharmacocinétiques présumées de la molécule, dans la pathologie étudiée et à la posologie définie lors de la phase 1.

**3-Les essais de phase 3** ont pour objectif d'évaluer l'efficacité du médicament candidat dans le traitement de la pathologie ciblée. Ils permettent également de déterminer le profil d'effets indésirables attendus pour la molécule. Ces études doivent être menées sur de larges populations de malades (plusieurs centaines voire plusieurs milliers de patients). Elles sont souvent multicentriques, nationales voire internationales, et l'évaluation du médicament candidat doit être faite contre le traitement de référence (voir ci-après). **L'AMM d'un médicament candidat dans une pathologie définie est donnée par les autorités compétentes (en France, ANSM et EMA) lorsque les résultats des essais de phase 3 sont favorables en termes de rapport bénéfices/risques.**

**4-Les essais de phase 4**, ou essais post-AMM, correspondent principalement à la vigilance des produits (médicaments et dispositifs médicaux) mis sur le marché. Pour les médicaments, la pharmacovigilance permet leur surveillance post-AMM à long terme, dans des conditions d'utilisation souvent plus larges que celles des études pré-AMM (large population de patients, pluri-pathologiques, polymédicamentés). Les essais de phase 4 permettent également de compléter les connaissances sur le médicament autorisé, dans des conditions d'administration différentes par exemple.

**-Les trois premières phases (1, 2 et 3)** permettent de constituer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'aboutir à la mise à disposition du médicament à la communauté médicale et aux patients.

**-La dernière phase (4)** correspond à la surveillance du médicament en vie réelle et aux études mises en œuvre pour compléter la connaissance du médicament.

**Il est important de garder à l'esprit qu'une molécule est toujours évaluée dans une pathologie définie : l'AMM d'un médicament est donc toujours assortie de l'indication dans laquelle il est autorisé.**

#### Exemple de l'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine dispose d'une AMM exclusivement dans les situations suivantes :

- traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde,
- lupus érythémateux discoïde,
- lupus érythémateux subaigu,
- traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques, prévention des lucites.

Elle n'est pas autorisée à ce jour dans le traitement du COVID-19.

**L'utilisation d'un médicament en dehors du cadre de l'AMM n'est pas autorisée et relève de la responsabilité du médecin qui le prescrit... Et, dans certains cas, du pharmacien qui le dispense (articles L. 5121-12-1 et R. 4235-61 du code de la santé publique, article R. 4127-8 du Code de déontologie médicale).**

## De l'importance d'une méthodologie rigoureuse

**Quelle que soit la phase dans laquelle la recherche se situe, la méthodologie d'une étude doit être choisie pour minimiser les biais**, c'est-à-dire des ajustements (volontaires ou involontaires) qui pourraient affecter les résultats obtenus et en compromettre la fiabilité.

Une intervention diagnostique ou thérapeutique généralisée dans une population sur la base des résultats d'une recherche dont la méthodologie n'a pas minimisé les biais constitue **un risque majeur en termes de santé publique** : en effet, des études biaisées peuvent aboutir à la généralisation d'une stratégie potentiellement inefficace ou dont les effets toxiques, pourtant réels, n'ont pas été identifiés.

### Comment savoir qu'une stratégie thérapeutique est efficace ?

La preuve de l'efficacité d'un nouveau traitement ne peut être apportée que par des essais cliniques de phase 3. Lorsqu'un nouveau traitement est évalué (traitement expérimental), **celui-ci doit être comparé à une stratégie de référence (traitement contrôle)** afin de s'assurer que les résultats obtenus soient le fait du traitement et non de l'évolution naturelle de la maladie.

Lorsqu'il n'existe aucun traitement d'efficacité prouvée dans la maladie d'intérêt, le nouveau traitement doit être évalué contre « placebo ».

Dans le cas du COVID-19, aucun traitement n'a à ce jour fait la preuve de son efficacité contre un contrôle.

**Toutes les stratégies thérapeutiques évaluées, basées sur des molécules bien que connues et utilisées dans d'autres maladies, doivent donc être testées contre placebo** afin de s'assurer que les effets obtenus sont bien liés au traitement et non à l'évolution naturelle de la maladie.

Placebo ne signifie pas pour autant absence de soin : dans ce cas, les patients bénéficient la stratégie thérapeutique actuellement en place, basée sur la prise en charge des symptômes de la maladie, ce qui est classique lorsqu'il n'existe aucun traitement d'efficacité démontrée.

### Comment s'assurer de la fiabilité des résultats d'une étude ?

Plus la méthodologie d'une étude est construite en minimisant les biais, plus la fiabilité de ses résultats est garantie. Le biais le plus fréquent est le biais de sélection observable lors du recrutement des patients ou de l'analyse des résultats.

On l'a dit, la seule manière d'évaluer l'efficacité et du rapport bénéfice/risque d'un traitement est de le comparer à un traitement de référence. Les personnes qui participent à une recherche clinique doivent donc être répartis entre au moins deux groupes ou « bras de traitement » : le (ou les) bras expérimental (-aux), dans lequel les participants reçoivent la (les) stratégie(s) évaluée(s), et le bras contrôle, dans lequel les patients bénéficient de la prise en charge de référence.

**La question cruciale concerne donc la répartition entre les bras de traitement des personnes qui se prêtent à la recherche.** Lorsque des patients sont sélectionnés différemment en fonction du centre dans lequel ils sont suivis, de leur âge ou de leur état de santé, les différences de résultats ne peuvent être attribuées uniquement au traitement évalué, car elles peuvent être le fait d'une différence de santé ou de prise en charge (qui sont alors des facteurs dits « de confusion »).

Pour éviter le biais de recrutement, la répartition des patients dans les différents bras de traitement doit être faite par **randomisation**, c'est-à-dire par tirage au sort : c'est par cette méthode que le chercheur peut évaluer si les effets observés sont effectivement causés par le traitement et non par des facteurs de confusion.

**Le biais de sélection peut également être observé lors de l'analyse des résultats** : il correspond par exemple à l'exclusion de patients du fait du non-respect du protocole (par exemple, interruption du traitement), de l'aggravation de la maladie ou de la décision du patient d'interrompre sa participation à l'étude. Or, les essais cliniques comparent un traitement expérimental à un traitement contrôle correspondant à la norme de soins au moment de leur réalisation, en vue de devenir ou d'implémenter la norme de soins.

**L'exclusion secondaire de patients de l'analyse revient à sélectionner artificiellement un sous-groupe de patients présentant un tableau positif (100% des gagnants ont tenté leur chance !)** et ne correspond pas du tout à une norme de soins dans laquelle, *de facto*, certains patients oublient voire abandonnent leur traitement, ou voient leur état de santé s'altérer malgré le traitement.

Pour prévenir ce biais, tous les patients inclus (et randomisés) dans une recherche clinique doivent être intégrés à l'analyse des résultats : ce concept est nommé **analyse en intention de traiter (ou ITT)**, dont les résultats sont les plus représentatifs de la situation en conditions réelles.

**Les résultats des recherches cliniques doivent être obtenus dans des conditions les plus proches possibles des conditions réelles d'utilisation**, puisque qu'ils sont utilisés par les sociétés savantes et les autorités pour mettre à disposition des stratégies de soins dont le rapport bénéfices/risques a été établi de manière rigoureuse.

## La recherche clinique : un socle indispensable à l'élaboration de stratégies de soin

Les recommandations de soins faites par les **sociétés savantes** sont en général assorties d'un niveau de preuve scientifique, sur la base des données disponibles dans la littérature scientifique, lui-même conditionné par la pertinence des résultats obtenus dans les recherches cliniques.

**Trois niveaux de preuve ont été définis par la communauté scientifique et médicale.**

- ⇒ **Le niveau de preuve A** correspond à une preuve scientifique établie, grâce par exemple à des essais comparatifs randomisés et de forte puissance (c'est-à-dire, dont la taille de la population permet de garantir la fiabilité des résultats).
- ⇒ **Le niveau de preuve B** correspond à une présomption scientifique basée notamment sur les résultats d'études comparatives randomisées de faible puissance (c'est-à-dire, sur des populations de faibles effectifs).
- ⇒ **Le niveau de preuve C** correspond à un faible niveau de preuve scientifique, basé notamment sur les résultats d'études comparatives comportant des biais importants, de séries de cas ou d'études épidémiologiques descriptives.

Lorsque le niveau de preuve du rapport bénéfice/risque d'une stratégie thérapeutique est A, des recommandations fortes peuvent être établies pour la prise en charge d'une pathologie. Dans le cas du COVID-19, le niveau de preuve des stratégies évaluées ne dépasse pour l'heure pas le niveau C.

La bonne nouvelle, c'est que **des recherches cliniques de grande ampleur et de méthodologie rigoureuse sont en cours et évaluent plusieurs stratégies thérapeutiques,**

## **à la fois dans les formes pauci-symptomatiques (patients présents peu de symptômes) et dans les formes graves de la maladie.**

Bien que terrible, la crise que nous traversons aujourd'hui n'autorise pas à oublier les fondements éthiques et réglementaires de la recherche clinique et à s'affranchir de la rigueur méthodologique. Dans ce contexte, les autorités ont **accélééré les processus d'évaluation et d'autorisation des études** proposées par les nombreuses équipes médicales et scientifiques investies dans la lutte contre cette maladie.

Toutes les études actuellement en cours ont été construites dans le **respect fondamental de la personnalité et de l'intégrité des individus**.

Leurs résultats attendus très prochainement seront assortis d'un niveau de preuve bien plus élevé et permettront de proposer des stratégies thérapeutiques dont le rapport bénéfices/risques favorable pour les patients atteints du COVID-19 aura été validé.

**Caroline Monchaud**

Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences

Praticien hospitalier

Service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges

Responsable de l'unité fonctionnelle de recherche clinique en pharmacologie et toxicologie

[caroline.monchaud@inserm.fr](mailto:caroline.monchaud@inserm.fr)

### **Pour en savoir plus**

- Bonnes pratiques cliniques
- Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine et décret d'application n°2016-1537 du 16 novembre 2016 (Loi Jardé)
- Décret n° 2017-1549 du 8 novembre 2017, relatif à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain
- Règlement (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain
- Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades (Loi Kouchner)
- Loi n°78-17 (1978) modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative aux traitements de données à caractère personnel
- Règlement (UE) n°2016/679 du 27 avril 2016 dit règlement général sur la protection des données (RGPD) et relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données
- Résumé des caractéristiques du produit – PLAQUENIL 200 mg comprimé pelliculé, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet, accès 08/04/2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&typedoc=R>
- Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet, accès 08/04/2020] : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments>