

On entend par essai clinique « toute recherche biomédicale organisée et pratiquée chez l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

On définit un médicament comme « toute substance pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques ». Réglementairement dans la plupart des pays, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est subordonnée à des preuves de qualité, d'activité et de sécurité de la substance médicamenteuse. Il faut en général sept à douze ans pour que de l'idée d'un principe actif, on aboutisse à sa commercialisation.

A la différence des études *d'observation*, l'essai clinique réalise une situation *expérimentale* qui permet au maximum de minimiser les biais (c'est-à-dire les facteurs de confusion) et ainsi d'autoriser l'imputation causale (c'est-à-dire de rapporter l'effet observé à l'intervention médicamenteuse étudiée). L'évaluation du médicament comporte plusieurs phases.

## 1. ETUDES PRECLINIQUES (PHARMACOLOGIE PRECLINIQUE)

Les études précliniques se déroulent *in vitro* sur des modèles cellulaires puis *in vivo* chez l'animal. Elles comportent des études de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisation, excrétion), pharmacodynamie (effets pharmacologiques, relation dose-effet), des études de toxicité aiguë, subaiguë puis chronique, de tératogénèse, de mutagénèse, et de cancérogénèse.

Bien qu'indispensable, cette étape ne suffit pas à elle seule puisqu'on ne peut jamais extrapoler chez l'homme les résultats obtenus chez l'animal. Ainsi, ultérieurement, le médicament doit obligatoirement être testé chez l'homme : il s'agit des études de *pharmacologie clinique* divisées en quatre phases.

## 2. LA PHASE I (OU LES PREMIERES ETUDES CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN)

La première administration à l'Homme (volontaire sain) d'une nouvelle substance active a pour objectif de procéder à une évaluation à court terme de sa sécurité d'emploi en fonction de la dose et d'établir un premier profil pharmacocinétique/pharmacodynamique.

Les investigations humaines de phase I ont pour *but* la détermination :

- de la *dose minimale active* ;
- des *paramètres pharmacocinétiques* ;
- de *l'acceptabilité du produit*.

Il apparaît d'emblée qu'aucun de ces trois objectifs de la phase I n'a pour ambition la mise en évidence d'un effet thérapeutique. Il ne s'agit donc que d'une phase de collection d'informations concernant le *premier* contact de l'homme avec une substance chimique, potentiellement futur médicament.

*Le choix de la première dose* est fondé sur les informations fournies par les dossiers de toxicologie et de pharmacologie animales :

1) *dossier toxicologique* : des épreuves de toxicité aiguë et chronique par administration (aiguë puis répétée) ont été effectués sur au moins deux espèces de mammifères et par au moins deux voies d'administration différentes. La forme pharmaceutique sous laquelle le médicament va être testé chez l'homme a été également étudiée chez l'animal.

2) *dossier pharmacologique* : des études expérimentales sur plusieurs espèces animales évaluent les risques pour les fonctions de reproduction et la descendance. Les tests de mutagénèse et de cancérogénèse ont été pratiqués. Le dossier de pharmacologie animale comprend aussi les informations nécessaires tant au plan pharmacocinétique que pharmacodynamique.

La première dose choisie sur la base des données animales correspond à la dose sans effet toxique, appelée la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), identifiée chez l'espèce animale pertinente la plus sensible. Cependant il peut arriver que les effets toxiques soient dus à un effet pharmacologique exagéré pour un organe ou une fonction cible, plutôt qu'à la toxicité intrinsèque de la nouvelle substance active étudiée (par exemple : vasodilatateurs, anticoagulants, protéines recombinantes, anticorps monoclonaux, facteurs de croissance...). Dans ce cas, l'exposition obtenue à la dose sans aucun effet, c'est-à-dire à la NOEL (No Observed Effect Level) doit servir de base au calcul de la première dose chez l'Homme.

A partir de cette première dose, on effectuera une escalade des doses jusqu'à observation des premières modifications des paramètres étudiés. On travaille d'abord en 'doses unique' puis en 'doses répétées'.

La phase I doit se conduire chez *le volontaire sain* (certains médicaments, comme les antinéoplasiques peuvent faire exception). Elle dure à peu près douze mois. Le nombre de sujets impliqués dans ces essais initiaux reste très restreint, quelques dizaines tout au plus. Ces essais se

conduisent dans des services habilités et spécifiques de Pharmacologie Clinique sous la responsabilité de médecins spécialisés Pharmacologues.

A la fin de cette phase I, le produit a fait l'objet d'une caractérisation quant à son comportement chez l'homme. Il ne saurait à ce stade encore, être considéré comme un médicament, mais déjà beaucoup d'informations méritent d'être vérifiées chez l'homme malade.

### **3. LA PHASE II OU LES PREMIERES ETUDES CHEZ L'HOMME MALADE**

Les expérimentations de phase II ont pour objet principal de déterminer la *posologie optimale du médicament* dans l'indication thérapeutique revendiquée

Les investigations de phase II concernent la mise en évidence des propriétés pharmacologiques que laissaient entrevoir les études animales. La faisabilité de ces investigations est liée à l'achèvement de la phase I. Les études de phase II sont conduites chez le *malade* et durent un à deux ans. Ceux-ci, volontaires, ayant donné un consentement éclairé à leur participation à l'étude, sont répartis en petits groupes homogènes. On étudie les effets pharmacodynamiques, les principaux paramètres pharmacocinétiques et les premiers effets indésirables.

Sous stricte surveillance médicale et biologique, les posologies sont augmentées jusqu'à obtention d'un effet optimal. Les essais de phase II sont limités quant au nombre de malades étudiés (quelques centaines, jamais plus) et quant à la courte durée des essais pour chaque malade (1 à quelques mois). Peu à peu la confrontation des effets cliniques observés, des taux plasmatiques mesurés et des doses administrées permet de *définir une relation dose-effet : l'objectif majeur de la phase II est la mise en évidence de la DME (Dose minimale efficace)*.

A la fin de cette phase II, il n'est pas encore possible de considérer le produit comme un médicament.

### **4. LA PHASE III OU PHASE DES ESSAIS COMPARATIFS**

Les expérimentations de phase III ont pour objectif de démontrer l'efficacité du médicament dans une indication revendiquée *par comparaison* avec un autre médicament ou placebo.

C'est la grande phase des essais cliniques comparatifs. Il s'agit maintenant d'étudier les propriétés (le rapport bénéfice/sécurité) du produit sur des larges effectifs (quelques milliers de sujets) et sur des durées prolongées (plusieurs mois à années). La réalisation d'essais de phase III nécessite le plus souvent des essais *multicentriques*, nationaux ou internationaux.

#### **4.1. Les études de phase III doivent obéir à un *trépied méthodologique* :**

##### **4.1.1. Principe de comparaison : « *Qui dit évaluation, dit comparaison* ».**

Il ne viendrait plus à l'esprit de personne de généraliser à l'ensemble de la population des malades atteints d'une certaine maladie, les résultats obtenus avec un produit sous prétexte que ce produit a pu, de manière anecdotique, se montrer actif sur un ou deux cas de la maladie !

C'est par leurs résultats « moyens » obtenus sur des groupes de patients qu'on évalue les médicaments. Il faut toutefois bien se garder d'apprécier ces résultats « moyens » dans l'absolu. Si l'on observe par exemple 60 % de succès dans un groupe de malades atteints de maladie et traités par le médicament, cela ne signifie pas pour autant que ce produit est un médicament actif dans cette maladie : les 60 % de succès observés peuvent être aussi dus à la régression spontanée de la maladie (ou à l'effet placebo de la substance).

Un essai clinique doit donc être *comparatif*. Les comparaisons avant-après sur un même groupe sont sans valeur. L'évaluation du produit ne peut s'envisager que dans le cadre d'une comparaison en parallèle avec les résultats moyens observés dans un groupe témoin qui a reçu un autre traitement : *médicament de référence ou placebo*.

##### **4.1.2. Principe de causalité**

Pour pouvoir attribuer à l'action du nouveau produit la différence observée entre les résultats moyens des deux groupes, encore faut-il que la comparaison ait porté sur deux groupes « comparables », c'est-à-dire, dans ce cas précis, ne différant que par la nature des médicaments toutes choses égales par ailleurs. Pour ce faire, on a recours au tirage au sort et aux procédures d'insu.

###### **4.1.2.1. Tirage au sort**

La constitution de deux groupes initialement comparables pour toutes les caractéristiques autres que le traitement reçu (âge moyen, poids moyen, pourcentage d'hommes, gravité de la maladie...) fait nécessairement appel au *tirage au sort (ou randomisation en anglais)* de l'attribution des traitements. Aucune autre méthode (témoins alternés, choix de témoins d'une autre époque ou d'un autre hôpital, emploi de la première lettre de patronyme ou année de naissance...) n'est scientifiquement ni éthiquement défendable. N'assurant pas la comparabilité initiale des deux groupes, elle conduirait à un essai dont les conclusions ne seraient pas crédibles, c'est-à-dire à un essai inutile et donc non éthique. Une différence finale peut en effet s'expliquer par le fait que les deux groupes n'étaient pas comparables au début de l'étude.

#### 4.1.2.2. Procédures d'insu

Les procédures d'insu (en anglais : *blind* = aveugle), permettent de maintenir la comparabilité en cours d'essai. Il est essentiel que non seulement le malade (*simple insu, simple blind*) mais aussi l'équipe soignante elle-même (*double insu, double blind*) ignorent lequel des deux traitements est pris par le malade. En effet, la connaissance de son traitement par le malade risquerait, par autosuggestion, de modifier son comportement, de retentir sur son mode de vie (régime...), sur l'observance et de fausser son propre jugement sur l'effet ressenti : tel malade qui se saurait appartenir au groupe placebo aurait tendance à minimiser son résultat. De même, la connaissance par le médecin du traitement reçu par le malade peut, par hétérosuggestion, influencer sur le cours de la maladie, la qualité des soins, les conseils donnés, la surveillance des effets indésirables et l'évaluation des résultats.

Pour réaliser le double insu, les deux groupes doivent prendre des médicaments ayant la même forme galénique. Si on compare un groupe traité à un groupe non traité, ce dernier doit prendre un placebo ayant la même présentation galénique que le médicament évalué. Si on compare deux médicaments ayant des présentations différentes (par exemple une gélule et une forme injectable), chaque groupe doit prendre les deux formes actives (technique dite du « *double placebo* »). Lorsque les traitements comparés ne peuvent pas être administrés en insu, on parle d'essai en ouvert.

#### 4.1.3. Principe de signification

Confronter les deux pourcentages de succès dans les deux groupes de patients ne suffit pas. Que le taux de guérison dans le groupe « nouveau produit » soit de 70% alors qu'il n'est que de 40% dans le groupe témoin ne signifie pas pour autant que le nouveau produit soit le plus efficace.

Il faut comparer ces pourcentages par *un test statistique*. Ce test donnera la *probabilité p* d'observer, du simple fait du hasard, une différence entre les pourcentages de guérison des traitements comparés alors que les 2 traitements ne diffèrent pas dans la réalité. On adopte généralement comme valeur seuil de cette probabilité 5 % ( $p < 0,05$ ). Cela signifie, dans notre exemple, que c'est seulement si cette probabilité d'obtenir au moins une telle différence (70% - 40% = 30%) entre les pourcentages de guérison des deux traitements est inférieure à 5 % que l'on conclura que les taux de guérison diffèrent significativement entre les traitements et que le nouveau produit est considéré comme plus actif.

En fait, tout test expose à **deux risques d'erreur** :

- Le premier (*risque  $\alpha$  de 1<sup>re</sup> espèce*) consiste à déclarer efficace un produit qui, en fait, ne l'est pas. Il pourrait aboutir à la mise sur le marché d'un médicament inutile, voire dangereux. On accepte habituellement un risque d'au plus 5%.
- Le second (*risque  $\beta$  ou de 2<sup>e</sup> espèce*) consiste à ne pas réussir à mettre en évidence la supériorité du produit testé alors qu'elle existe vraiment. Ce risque s'avère fréquent dans les essais cliniques.

*La puissance ( $1-\beta$ )* est l'aptitude à déceler une différence, si elle existe vraiment. Le manque de puissance peut donc conduire à ne pas mettre sur le marché un médicament réellement efficace parce qu'on n'a pas pu prouver qu'il l'était (ou au contraire, comme fréquemment, à considérer comme équivalent deux médicaments qui ne le sont pas en fait). Ce manque de puissance est évité au maximum par le calcul du nombre de sujets nécessaires avant la réalisation (tenant compte des risques  $\alpha$  et  $\beta$  consentis et de la différence que l'on attend à priori entre les deux traitements).

#### **4.2. Plans expérimentaux**

Les deux types de plan expérimental les plus simples et les plus utilisés sont :

*Le plan en groupe parallèle*, qui consiste à comparer l'évolution d'un symptôme d'une maladie dans deux ou plusieurs groupes de malades, l'un recevant le nouveau médicament, l'autre le placebo (ou le médicament de référence). On parle de « *bras nouveau médicament* » et de « *bras témoin* » (en anglais « *control* »).

*Le plan croisé* (« *essai croisé* » ; en anglais « *cross-over* ») au cours duquel chaque patient reçoit lors de deux périodes successives, les deux médicaments comparés dans un ordre aléatoire. Chaque sujet est alors pris comme son propre témoin.

#### **4.3. Critères d'évaluation des effets des médicaments**

La comparaison des médicaments passe par le choix raisonné mais toujours discutable des « meilleurs critères possibles » mesurant l'efficacité et les effets indésirables.

On attend de ces critères :

- qu'ils soient *pertinents*, c'est-à-dire significatifs en termes cliniques ;
- qu'ils fassent l'objet d'un *consensus* dans la communauté médicale ;
- que leur *mesure* soit facile, précise, reproductible.

On leur demande aussi d'être, si possible : *validés et uniques (et non combinés)*.

D'une façon générale, il faut cependant savoir résister à la tentation de multiplier les critères, dont le nombre est à l'origine d'une multiplicité de tests statistiques rendant l'interprétation des résultats impossible.

Le protocole doit donc toujours privilégier *UN critère, qualifié de principal* (utilisé pour le calcul du nombre de sujets nécessaire), les autres n'étant considérés que comme des *critères accessoires* dont il ne sera pas question de majorer ultérieurement l'importance, au vu des résultats.

La différence observée entre le médicament nouveau et le produit de référence (ou le placebo) doit être *cliniquement pertinente* : elle doit concerner si possible un paramètre ayant une signification médicale vraie (morbidité, mortalité, qualité de vie) et *non un critère intermédiaire* (biologique ou radiologique par exemple, sans correspondance clinique démontrée).

## 5. PERIODE ADMINISTRATIVE

### 5.1. Commission d'AMM

Cf. Lexique de Pharmacologie Médicale (DCEM1)

### 5.2. Commission de Transparence (CT)

Cf. Lexique de Pharmacologie Médicale (DCEM1). La CT fixe le SMR et l'ASMR (voir Lexique de Pharmacologie)

### 5.3. Comité économique des Produits de Santé (CEPS)

Le CEPS fixe le taux de remboursement et le prix du médicament après négociation avec le laboratoire en fonction de la dépense globale estimée pour ce médicament.

## 6. LA PHASE IV OU SURVEILLANCE APRES L'AMM

Cf. Lexique de Pharmacologie Médicale (DCEM1)

Dés l'autorisation de mise sur le marché débute la phase IV d'étude des médicaments. Des années durant, elle doit chercher à :

1°) - Recenser les effets indésirables et connaître les interactions médicamenteuses fâcheuses établissant ainsi les critères d'innocuité (« *pharmacovigilance* ») ;

2°) - Vérifier, affiner et éventuellement étendre (*chercher des exemples*) ou restreindre les indications thérapeutiques (« *vérification thérapeutique* ») ;

3°) - Suivre la consommation des produits en fonction de la prescription médicale, de la tendance consumériste ou non, des caractéristiques des populations, de la logique des essais préalables, des informations de la pharmacovigilance, de la pression commerciale (« *pharmacoépidémiologie* ») ;

4°) - Approcher le rapport coût/bénéfice (« *pharmacoéconomie* »).

En fait, rien n'est jamais définitif en matière de médicament. Des milliers d'observations recueillies surviennent très souvent des changements (ou des extensions) d'indications, des réactualisations, des progrès dans la compréhension du mécanisme d'action du médicament..., une meilleure connaissance et quantification du risque.

Aujourd'hui la mise sur le marché d'un médicament s'accompagne systématiquement d'un *plan de gestion des risques (PGR)* qui prévoit un système de surveillance des effets indésirables « graves » potentiellement attendus et des études d'utilisation et d'évaluation de l'impact du médicament sur la pathologie ou le système de soins (études post-inscription). Ces études sont demandées au niveau des Agences réglementaires (EMA, Afssaps) pour les plans de gestion des risques, et par la Commission de Transparence ou le Comité Economique des Produits de Santé pour les études « post-inscription ».