

## Item18-La méthodologie de la recherche expérimentale et clinique.

### Objectifs CNCI

- Élaborer une question scientifique et effectuer une recherche documentaire sur un sujet, et une analyse critique des données existantes.
- Élaborer une hypothèse de travail et expliquer les processus expérimentaux mis en oeuvre.
- Analyse, discuter et présenter un travail expérimental.
- Analyser et argumenter les grands types d'études cliniques.
- Décrire l'information du patient et le consentement éclairé.
- Connaître les grands principes de la réglementation de la recherche clinique (voir item 8).

Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pré-clinique: iV-modèles / rationel</li> <li>- Phase I: toxicité / DMT / sécurité</li> <li>- Phase II: efficacité / dose-effet/ poso</li> <li>- Phase III: supériorité / ETR / AMM</li> <li>- Phase IV: pharmacovigilance</li> </ul>	- Consentement éclairé écrit

### Phases de développement d'un médicament

#### Etudes pré-cliniques

- **Définition:** étude de l'action biologique du médicament
- **Caractéristiques**
  - **Sujets:** in vitro puis modèles animaux
  - **Durée:** variable (années)
  - **Paramètres étudiés**
    - **In vitro:** mécanismes moléculaires et biologiques
    - **Modèles animaux:** toxicité / pharmacocinétique
- **Objectif:** déterminer les bases scientifiques (« rationel ») motivant des études cliniques

#### Essais de phase I

- **Définition:** étude de la **toxicité** et de la tolérance
- **Caractéristiques**
  - **Sujets:** petit nombre de volontaires sains (sauf essais en oncologie / pédiatrie / VIH..)
  - **Durée:** ~ 1an
  - **Paramètres étudiés**
    - **Tolérance:** détermination de la dose maximale tolérée (**DMT**)
    - **Pharmacocinétique:** 1ère évaluation pour phase II
    - **Biomarqueur de réponse au traitement**
- **Objectif:** déterminer la sécurité du médicament chez l'homme

#### Essais de phase II

- **Définition:** étude de l'**efficacité** pharmacologique
- **Caractéristiques**
  - **Sujets:** nombre limité de malades
  - **Durée:** 1-2ans
  - **Paramètres étudiés**
    - **Pharmacodynamie:** détermination de la **relation dose-effet** (dose efficace)
    - **Pharmacocinétique:** administration / biodisponibilité / élimination
- **Objectif:** détermination des conditions optimales de prescription (posologie /voie / rythme)

#### Essais de phase III

- **Définition:** étude de la **supériorité** thérapeutique (efficacité comparative)
- **Caractéristiques**
  - **Sujets:** grand nombre de malade



- **Durée:** plusieurs années
  - **Méthodologie:** essai thérapeutique randomisé (cf [Essai thérapeutique](#))
  - **Paramètres étudiés:** tests statistiques comparatifs (**p**)
    - **Efficacité:** supériorité par rapport au placebo/traitement de référence
    - **Sécurité:** effets secondaires et rapport bénéfice / risque (!! toujours)
  - **Objectif:** déterminer la supériorité thérapeutique pour obtention de l'AMM
- AMM**
- **Délivrance**
    - Après preuve de l'efficacité thérapeutique (essai phase III)
    - Par AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé)
    - ou EMEA (agence européenne pour l'évaluation des médicaments)
  - **Contenu**
    - Autorise la mise sur le marché
    - Détermine les indications précises
    - Détermine les conditions de remboursement (commission de la transparence)
  - **Exploitation du brevet:** 20ans après début du développement (soit 5-10ans post-AMM)
- Essais de phase IV**
- **Définition:** étude la pharmacovigilance
  - **Caractéristiques**
    - **Sujets:** ensemble de la population à que le médicament est prescrit
    - **Durée:** après l'AMM: 1ères années de commercialisation
    - **Paramètres étudiés**
      - Efficacité et tolérance en condition usuelles
      - Recherche d'ES rares / bénéfiques sur de nouveaux groupes
  - **Objectif:** modification (extension ou restriction) de l'AMM voire retrait

## Acteurs des essais thérapeutiques

### Promoteur

- **Identité**
  - Personne physique ou morale
  - En pratique: promoteur = laboratoire pharmaceutique
- **Rôles**
  - prend l'initiative de l'essai
  - assure la gestion et le financement
  - intégralement **responsable** de l'essai: qualité, conséquences, etc
- **!! Doit obtenir 4 autorisations**
  - Obtention de l'avis favorable du comité de protection des personnes (CPP)
  - Obtention de l'accord de l'AFSSAPS (ANSM désormais) en cas d'étude thérapeutique
  - Obtention de l'accord de la CNIL en cas de données nominatives
  - Obtention de l'avis favorable du comité d'éthique de l'hôpital

### Investigateur(s)

- **Identité**
  - Médecin obligatoirement (mais peut être aussi le promoteur)
  - **Coordinateur**
    - Investigateur désigné par le promoteur
    - Coordonne la réalisation de l'essai si multicentrique
- **Rôles: responsable de la réalisation pratique de l'essai**
  - Recrutement / consentement / information du patient
  - Administration des traitements
  - Evaluation des critères de jugement / recueil des données
  - Déclaration des événements indésirables au promoteur

### Participants

- Sujets participant à l'essai, qu'ils reçoivent ou non un traitement
- Doivent être informés: **information** claire / loyale / orale et écrite (**A savoir !**)
- Doivent donner leur **consentement**: libre / éclairé / exprès / écrit (**A savoir !**)
- !! Peut se retirer de l'étude à tout moment sans préjudice

### Comités de Protection de Personnes (CPP)

- **Identité**
  - Equivalent français du « Ethical Research Committee »
  - ex-CCPPRB (comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale)
  - **Indépendants** et agréés pour 6 ans par le ministère de la Santé

- Saisi par le promoteur (CPP de l'inter-région dans laquelle l'investigateur exerce)
- **Composition: pluridisciplinaire** (14 membres)
  - 7 professionnels de santé (médecins / pharmaciens / infirmiers)
  - 7 civils (juristes, association de patients, etc.)
- **Rôles**
  - **Emet un avis « conforme » et binaire (favorable ou défavorable)**
    - !! le promoteur ne peut ni s'en passer ni passer outre
    - si litige: recours possible auprès d'un autre CPP
  - **L'avis du CPP prend en compte**
    - Pertinence générale du projet
    - Modalité du recueil du consentement + information
    - Qualité des investigateurs
    - Adéquation entre objectifs et moyens

## Réglementation des essais thérapeutiques

### Textes fondateurs

- Code de Nuremberg (1947)
- Déclaration d'Helsinki (1964)

### Cadre légal

- **Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988**
- **Loi du 9 août 2004 (bioéthique)**
  - **Principales innovations**
    - Transformation des CCPPRB en CPP
    - Information et consentement renforcés
    - Régime d'autorisation: avis de l'AFSSAPS et du CPP obligatoires
    - Renforcement de la protection des personnes: cf infra

### Mesures de protection des personnes

- **Information:** claire, loyale et appropriée ; orale et écrite
- **Consentement:** libre / éclairé / exprès / par écrit obligatoirement + + +
- **!! Pas d'obligation:** tout patient peut se retirer à tout moment sans préjudice

## Synthèse pour questions fermées

3 situations pour lesquelles les patients sont malades en phase I (essai thérapeutique) ?

- Cancérologie
- VIH
- Pédiatrie

2 principaux paramètres étudiés en phase II d'un essai thérapeutique ?

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

3 autorisations à systématiquement obtenir en cas d'essai thérapeutique ?

- Avis favorable du CPP
- Accord de l'ANSM (ex-AFSSAPS)
- Avis favorable du comité d'éthique