

## Les Essais cliniques : étapes, questions – Massimo Pandolfo, I Husson Rencontre annuelle - Avril 2019

Le film de la table ronde est visible sur [le site internet de l'AFAF](#).

### 1 - Les études pré-cliniques en laboratoire

But : analyser la molécule, potentiel médicament, sur des bases scientifiques ; déterminer son mode d'action et sa toxicité sur des cellules isolées (études in vitro) puis chez l'animal, pour proposer ensuite un essai.

***Les résultats des études pré-cliniques en laboratoire suffisent-ils pour se passer des essais cliniques chez l'homme ? NON***

Il faut impérativement fournir le rationnel scientifique clinique suggérant une efficacité potentielle sans risques inacceptables de toxicité, donc avec un rapport risques-bénéfices probablement favorable.

De plus, la réponse des êtres humains est le résultat de nombreux facteurs qui ne peuvent être reproduits au laboratoire que de manière très partielle, sur des cellules ou sur l'animal. Donc des résultats positifs, très prometteurs en laboratoire ne veulent pas dire qu'un traitement (thérapie génique ou autre) soit prêt à être utilisé chez les êtres humains. Seule une science et une réglementation rigoureuses peuvent garantir la transposition de la recherche fondamentale en thérapies efficaces plutôt qu'en produits de marché inefficaces.

### 2- Les étapes des essais cliniques

#### Phase 1

Le médicament candidat est administré à un petit nombre de volontaires pour étudier la posologie optimale, sa tolérance et sa toxicité éventuelle. 10 à 20 sujets -  
Durée : quelques mois.



#### Phase 2

Administration à un nombre limité de patients dans des conditions spécifiques pour tester son efficacité, répertorier ses effets indésirables, étudier la dose, forme, fréquence - 20 à 100 sujets - Durée : 2 ans.

### Phase 3

Administration à un nombre plus important de patients pour confirmer la balance bénéfiques/risques et l'efficacité. 50 à 1000 sujets.

Les Phases 2 et 3 peuvent être mélangées, surtout dans les maladies rares.

### Phase 4

Mise sur le marché et utilisation par une population plus hétérogène, dans d'autres conditions que les essais cliniques. Ses effets indésirables sont étroitement surveillés.

***Ces étapes sont indispensables à la preuve scientifique de l'efficacité d'une molécule candidate « médicament ».***

#### **3- Spécificités des maladies rares**

- Maladie rare : peu de patients
- Patients qui ne peuvent pas tous répondre aux critères
- Evolution lente et pas la même chez tous ; expression différente des symptômes sur plusieurs organes, ne débutant pas au même âge chez tous.
- Difficulté d'avoir une cohorte homogène
- Donc peu de candidats potentiels aux essais et méthodologie de l'essai plus complexe

#### **4- De l'importance des biomarqueurs**

- Un biomarqueur est un indicateur objectivement mesuré et évalué tant au niveau des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique.
- Ils peuvent être classés en biomarqueurs d'imagerie (CT, PET, IRM, Echographie, ...), physiologiques (EEG, EMG, tests d'exercice, ...) ou moléculaires (dans les fluides biologiques, biopsies, ...).

➤ ***Ils permettent d'apporter la preuve irréfutable de l'efficacité de la molécule.***

La recherche et la validation de biomarqueurs est une étape essentielle pour faciliter les essais cliniques et accélérer l'identification de thérapies efficaces.

Nous manquons actuellement de marqueurs, c'est donc un point clé de la recherche ! ***Participer à une étude sur des biomarqueurs est donc important.***

*Voir Espoir 155 p 19 : Le protéome urinaire dans l'AF-Valérie Serre ; Espoir 154 : travaux sur les biomarqueurs- Hélène Puccio.*

## **5- Bases de données - Études d'histoire naturelle de la maladie**

Les études de l'histoire naturelle de la maladie permettent de comprendre plus en détail les symptômes de la maladie, son évolution, les paramètres les plus sensibles à sa progression, et amènent à :

- Déterminer les échelles cliniques
- Concevoir les test fonctionnels (marche, dextérité, parole, ...)
- Prendre en compte les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie
- Estimer le nombre de patients à recruter et la durée d'un essai clinique.
- Mais aussi à identifier les problèmes prioritaires pour la prise en charge.

## **6- Le placebo... pourquoi ? Tout le monde ne pourrait-il pas recevoir directement un traitement actif ?**

Le placebo est une substance sans principe actif. Le placebo sert de contrôle versus la substance active. Dans le cas d'un essai en double aveugle, les patients et les médecins ne savent pas qui reçoit la substance active ou le placebo car les attentes en matière d'efficacité et d'effets indésirables peuvent influencer sur les résultats.

Seules les réponses au traitement pour lesquelles on peut démontrer une différence par rapport aux réponses au placebo prouvent ses effets bénéfiques ou délétères. L'utilisation du contrôle placebo est donc scientifiquement et éthiquement justifiée.

La prise d'un placebo a parfois un effet psychologique bénéfique sur le patient d'où le terme « effet placebo ». L'expérience des essais cliniques a montré que les patients qui prennent du placebo ont souvent une amélioration de leurs symptômes (durée 3 à 6 mois dans le cas de l'AF) mais aussi des effets indésirables comme céphalée, nausée, vertige, ...

## **7-Choix des patients**

- Doit répondre aux critères qui vont permettre de répondre aux hypothèses posées par les chercheurs
- On peut ouvrir aux patients non inclus à la base de données.
- Une étude randomisée est l'étude d'un nouveau traitement au cours de laquelle les participants sont répartis de façon aléatoire dans le groupe témoin et le groupe expérimental.

## **8-Pourquoi participer à un essai ?**

- L'espoir auquel on veut croire : bénéficier d'un traitement efficace.
- La réalité : Essai = Essayer...



- C'est contribuer à évaluer les effets d'un candidat médicament ou d'une potentielle thérapie pour soi et les autres malades ; c'est être un « pionnier ».
- Les résultats sont toujours positifs : même en l'absence d'efficacité, c'est une avancée pour la recherche, et cela permet de tester d'autres hypothèses.

Avant de participer à un essai clinique vous pouvez consulter la page suivante sur le site internet de l'AFAF , sur toutes les questions à se poser et à poser : [essai clinique](#) (Onglet « Recherche/ Recherche clinique/participer à un essai »)

\*\*\*\*\*

**Le travail sur la prise en charge précoce et ses bénéfiques** est un travail quasi-inexistant dans l'AF. C'est tout autant un travail de recherche que les essais médicamenteux.

Si la rencontre annuelle 2019 a porté essentiellement sur les essais cliniques et la thérapie génique, en 2020 l'accent sera mis sur la prise en charge.

**Pourquoi travailler sur la prise en charge ou traitement symptomatique ?** *Dr Isabelle Husson (extrait de l'exposé sur les essais cliniques avec M Pandolfo)*

En attendant un éventuel traitement de l'ataxie que tous espèrent proche, il est essentiel de préserver ses capacités physiques, musculaires, afin de marcher le plus longtemps possible, préserver la station debout, maintenir son autonomie, assurer ses transferts...

Il est important d'éviter les chutes dont les conséquences, entorses voire fractures sont synonymes de perte d'autonomie. Enfin pourquoi supporter les troubles du sommeil ou les problèmes urinaires alors que des solutions existent ?

Un soutien psychologique apporte une aide certaine pour vivre au mieux cette prise en charge.

Vous pouvez vous reporter au site internet de l'AFAF, rubrique **La maladie/prise en charge** et au **Livret interactif d'informations « Vivre avec l'ataxie de Friedreich »** dans la rubrique « Adhérent » du site [www.afaf.asso.fr](http://www.afaf.asso.fr).