

ESSAIS CLINIQUES

Pourquoi ils sont

Installation
d'un volontaire sain
dans un appareil IRM
au centre d'investigation
clinique de Nancy

→ GRAND ANGLE

incontournables



Chacun d'entre nous en a entendu parler. Certains y voient des expériences médicales sur des cobayes humains, d'autres un moyen de traiter des patients sans plus aucun espoir. Or, les essais cliniques sont beaucoup plus et bien mieux que cela. Surveillés et contrôlés de près par les autorités sanitaires, ils constituent une étape essentielle entre le laboratoire et le malade. Ils permettent de valider ou invalider une hypothèse scientifique issue de la recherche fondamentale. Avec pour résultat espéré la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles perspectives de recherche. Plongée dans ce monde d'innovation et de connaissances.

DICS-X

Le déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X est une maladie due à un défaut d'un gène porté par le chromosome X, qui prive l'organisme de certains globules blancs : les lymphocytes T et les cellules tueuses NK.

Cellule souche

Cellule indifférenciée qui a la capacité de se spécialiser via le processus de différenciation cellulaire et qui peut également se maintenir par prolifération.

Eurordis

Alliance non gouvernementale pilotée par des personnes malades, qui regroupe 561 associations de patients atteints de maladies rares dans 51 pays.

* Voir S&S n°12, Têtes chercheuses « Marina Cavazzana-Calvo – Génie des gènes », p. 14-15

** Voir S&S n°12, Stratégies « Associations de malades – Compagnons de route des chercheurs », p. 45

➤ **Alain Fischer, Marina Cavazzana-Calvo** : unité 768 Inserm – Université Paris-Descartes, Développement normal et pathologie du système immunitaire, IFR Necker-Enfants malades (IRNEM), CTB 502 (CIC-Biothérapies Necker-HEGP-Cochin)

➤ **François Faurisson** : membre de la Mission Inserm Associations, au sein du département Information scientifique et communication de l'Inserm

➤ **Yehezkel Ben-Ari** : Fondateur et directeur honoraire Inserm de l'Institut de neurobiologie de la méditerranée (INMED), unité 901 Inserm – Aix-Marseille Université

➤ **Éric Lemonnier** : clinicien spécialiste, CHRU de Brest

➤ E. Lemonnier et al. *Translational Psychiatry*, 11 décembre 2012 : 2, e202 doi : 10.1038/tp.2012.124

 www.inserm.fr

Étape cruciale dans l'amélioration de la prise en charge des patients, les essais cliniques, réglementairement encadrés en France par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et par les comités de protection des personnes (CPP), permettent la mise au point de nouveaux médicaments ou de traitements innovants. Un essai a marqué les mémoires en avril 2000 : pour la toute première fois, la thérapie génique a guéri des « enfants-bulles ». Ces résultats étaient le fruit d'un essai clinique entrepris par une équipe de chercheurs, menée par Alain Fischer (☛), immunologiste, et l'hématologue Marina Cavazzana-Calvo* (☛), coordinatrice du centre d'investigation clinique (CIC) en biothérapie



© AFP/FRANÇOIS GUILLOT

Les deux chercheurs qui ont ouvert la voie de la thérapie génique.

de l'hôpital Necker-Enfants malades de Paris. Ils avaient traité cinq enfants souffrant d'un grave déficit immunitaire, le DICS-X (☛), en leur injectant un gène « réparateur ». Ce traitement innovant avait nécessité le prélèvement de cellules précurseurs des cellules immunitaires chez les patients. En dehors de l'organisme, un virus porteur d'un gène capable de remplacer celui, défaillant, porté par les malades, avait infecté ces cellules précurseurs. Puis, ces cellules génétiquement modifiées furent réintroduites dans la circulation de l'enfant. Verdict ? Après quelques mois, cette thérapie avait remis la machinerie immunitaire en marche, les stocks de lymphocytes et de cellules tueuses NK (*Natural Killer*) se constituèrent et les enfants purent enfin sortir de la « bulle » qui les protégeait de tout risque d'infection. « Nos travaux ont fait beaucoup parler d'eux car notre équipe a montré de façon formelle qu'on pouvait soigner un déficit immunitaire avec une telle thérapie », se souvient Marina Cavazzana-Calvo. Or, à l'époque, seule une transplantation de moelle osseuse pouvait guérir ces petits malades. Mais l'opération était risquée car il fallait au préalable détruire toutes les cellules souches (☛) de l'enfant pour les remplacer par celles d'un donneur compatible. Sans compter sur les chances très réduites de mettre la main sur celui-ci : un membre de la famille a les mêmes groupes tissulaires dans seulement 20 % des cas. « Plus le patient est atteint sévèrement et moins il y a de solutions possibles. Notre méthode innovante offrait alors une autre chance pour l'enfant, selon la chercheuse. Dans cet essai, nous avons inclus

les patients les plus gravement touchés et ceux qui ne pouvaient pas bénéficier de greffe de cellules souches. »

Ce qu'ils sont...

Ce succès spectaculaire n'est qu'un des aspects des essais cliniques dont la définition est beaucoup plus large. Il s'agit d'une étude scientifique réalisée sur l'être humain afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle méthode ou d'un traitement pour soigner ou améliorer les conditions de vie des patients. Leurs champs d'action ne se limitent pas à la thérapie, des procédures de diagnostic ou de prévention sont aussi passées au crible. Testés sur un échantillon limité de personnes, ils constituent les étapes préalables à l'autorisation d'utilisation de ces procédures à plus large échelle en pratique courante. « On se méprend souvent sur leur but : les essais cliniques ne sont pas conçus pour offrir un bénéfice individuel aux patients qui y participent. Ils sont avant tout menés dans une perspective d'évaluation, pour acquérir de nouvelles connaissances », explique François Faurisson** (☛),

« Les essais cliniques sont menés pour acquérir de nouvelles connaissances »,

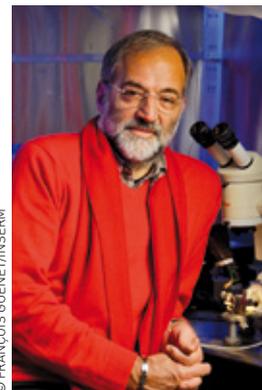


Les enfants souffrant de déficiences immunitaires sont protégés par des « bulles ».

les patients les plus gravement touchés et ceux qui ne pouvaient pas bénéficier de greffe de cellules souches. »

Ce qu'ils sont...

Ce succès spectaculaire n'est qu'un des aspects des essais cliniques dont la définition est beaucoup plus large. Il s'agit d'une étude scientifique réalisée sur l'être humain afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle méthode ou d'un traitement pour soigner ou améliorer les conditions de vie des patients. Leurs champs d'action ne se limitent pas à la thérapie, des procédures de diagnostic ou de prévention sont aussi passées au crible. Testés sur un échantillon limité de personnes, ils constituent les étapes préalables à l'autorisation d'utilisation de ces procédures à plus large échelle en pratique courante. « On se méprend souvent sur leur but : les essais cliniques ne sont pas conçus pour offrir un bénéfice individuel aux patients qui y participent. Ils sont avant tout menés dans une perspective d'évaluation, pour acquérir de nouvelles connaissances », explique François Faurisson** (☛),



© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

LE CODE DE NUREMBERG

Suite aux expérimentations menées dans les camps durant la Seconde Guerre mondiale, le Code de Nuremberg établit 10 critères sur les conditions dans lesquelles les expérimentations doivent être pratiquées pour être acceptables.

Syndrome d'Asperger

Trouble appartenant au spectre autistique qui touche au développement et entraîne des difficultés dans la communication et les interactions sociales.

Placebo

Médicament composé de substances neutres, sans effet pharmacologique dans la maladie considérée



© BSI/ LAURENT

sur l'animal ou des cellules humaines *in vitro*. En décembre dernier, Yehezkel Ben-Ari (☛) et Éric Lemonnier (☛) ont publié les résultats d'un essai clinique visant à évaluer l'intérêt d'un diurétique dans le traitement de l'autisme. Pendant trois mois, soixante enfants autistes, dont certains souffrant du syndrome d'Asperger (☛), ont reçu soit un placebo (☛), soit un diurétique. Parmi ceux ayant reçu le principe actif, les trois quarts ont montré une diminution de la sévérité des troubles autistiques : ils participent mieux aux jeux proposés, leur contact visuel et leur attention se sont améliorés. Mais les résultats suggèrent aussi que ce traitement agit différemment selon la sévérité des troubles. Il serait notamment plus efficace avec les enfants les moins affectés. Afin d'en avoir le cœur net, les scientifiques viennent de déposer une nouvelle demande d'autorisation pour réaliser un essai multicentrique au ▶▶

ancien conseiller scientifique et médical de la fédération européenne Eurordis (☛). Ces essais sont menés soit par l'industrie pharmaceutique et des laboratoires privés, soit par des organismes de recherche publique. En France, nombreux sont les essais qui se déroulent au sein de centres d'investigation clinique, structures publiques, mises en place par l'Inserm et le ministère de la Santé, entièrement dédiées à la recherche clinique (voir encadré).

À qui ils servent...

Sans essai clinique, pas de nouvelles méthodes de traitement mais pas de nouveau médicament non plus. Car pour qu'une nouvelle molécule soit mise sur le marché, il faut démontrer qu'elle est plus efficace que la molécule de référence couramment utilisée pour traiter une maladie et qu'elle n'engendre pas plus d'effets secondaires. Avant d'être testée en essais cliniques, la molécule est développée lors d'expérimentation préclinique,



© BSI/FAMÉLIE BENOIST

Les autistes souffrant du syndrome d'Asperger ont le mieux bénéficié du traitement avec un diurétique lors d'un essai clinique mené par Yehezkel Ben-Ari (à gauche).

Les centres d'investigation clinique (CIC)*

Le premier appel d'offres pour la création de CIC a été promulgué par Philippe Lazar, alors directeur général de l'Inserm, en 1992. Ce sont des infrastructures de recherche clinique dans lesquelles les investigateurs, qu'ils soient académiques ou industriels, réalisent leurs projets de recherche clinique et en santé. Ces centres ont une double tutelle : l'Inserm et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du ministère de la Santé. Leur particularité ? Installés au cœur de centres hospitaliers universitaires, ils permettent l'accueil des participants. Du matériel technique d'investigation est aussi disponible : local de conditionnement et de stockage des prélèvements, pièces de travail et locaux techniques dans une disposition adaptée aux exigences d'une activité de recherche clinique. La présence de personnels soignants et de recherche clinique spécialement qualifiés est une autre de leurs spécificités. Les CIC permettent aussi de



© INSERM/PATRICE LATRON

Exploration fonctionnelle respiratoire pratiquée au CIC de Nantes

former médecins, pharmaciens et professionnels paramédicaux à la recherche clinique et en santé. Différents types de CIC coexistent. Des CIC plurithématiques s'intéressent surtout aux études menées sur de nouveaux médicaments ou physiopathologiques. Les CIC-Épidémiologie clinique engagent des essais sur de grandes cohortes et suivent l'épidémiologie de certaines maladies. Les CIC-Innovations technologiques sont centrés sur l'évaluation de biomatériaux ou de dispositifs médicaux. Les CIC-Biothérapies se consacrent, eux, aux projets de recherche en thérapie cellulaire et génique, en immunothérapie et en vaccinologie.

*Voir S&S n° 11, Stratégies « Centres d'investigation clinique, 20 ans déjà », p. 42-43

 www.inserm.fr

Cellules souches mésenchymateuses

Type de cellules capable de se différencier en de nombreux autres types. Elles constituent un tissu de soutien chez l'embryon mais sont présentes en très faible quantité chez l'adulte.

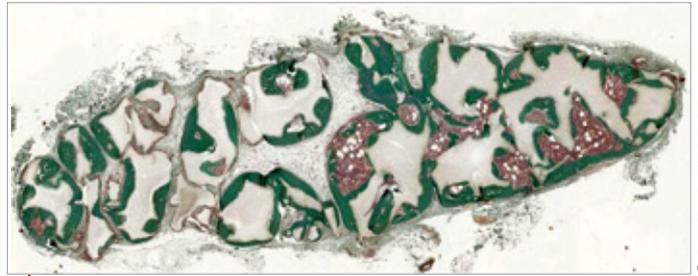
Biomatériau

Matériau compatible avec l'organisme humain ou animal, notamment d'intérêt médical

►► niveau européen. Ce type d'essai, qui se tient en même temps en différents lieux, permet d'éliminer les biais expérimentaux liés à la géographie, au climat, à l'origine des populations étudiées... et aussi de recruter davantage de patients. À la clé ? Une vision plus juste de la population pouvant être concernée par ce traitement, et donc l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Les essais cliniques évaluent par ailleurs bien d'autres interventions que les médicaments. Ils testent aussi de nouvelles méthodes chirurgicales ou radiothérapeutiques.

Début 2013, un essai clinique en chirurgie orthopédique coordonné par l'Inserm a été autorisé. Mené dans le cadre du projet Reborne (Régénération des défauts osseux utilisant de nouvelles approches d'ingénierie biomédicale) au CHU de Créteil et au CHRU de Tours, il s'intéresse à la réparation des os à partir de cellules souches adultes. L'enjeu est d'ampleur puisque la moitié des fractures ne cicatrisent pas seules et ont besoin d'une reconstruction osseuse chirurgicale. En Europe, un million de patients sont concernés. Les chercheurs ont imaginé une nouvelle forme de chirurgie pour résoudre le problème. À partir d'un prélèvement de moelle osseuse chez le patient, des cellules souches mésenchymateuses (♀) seront multipliées, puis associées à des granules en céramique de phosphate de calcium. Ce biomatériau (♀) sera implanté au niveau de la fracture, où il servira de échafaudage et améliorera la prolifération des cellules souches. À terme, celles-ci devraient se différencier en cellules osseuses et réparer les fractures. Même les nouvelles technologies sont passées au crible des essais cliniques.

« Nous travaillons sur les microtechnologies », décrit Lionel Pazart (♂), qui dirige le CIC en innovation technologique de



Formation d'os (en vert) et de moelle (en rouge) après implantation d'un mélange de cellules souches humaines et de biomatériau (gris/blanc)

© PLANROLLE/INSERM U957

Besaçon. *Nous miniaturisons par exemple les tests de diagnostic afin de les rendre possibles "au lit du patient". Nous avons pour cela développé des biopuces.* » Ces dernières, de la taille d'une lame de microscope permettent d'analyser le niveau d'expression de gènes particuliers dans une cellule, un tissu, un organe donné. Et d'en déduire si tel virus, bactérie ou marqueur tumoral est présent dans le prélèvement analysé. « Nous nous intéressons aussi aux technologies pour la neuropsychiatrie, par exemple au développement de stimulateurs magnétiques transcrâniens *** », continue Lionel Pazart.

Ce qu'ils apportent à la recherche

Mises au point de technologies, de nouveaux médicaments, de méthodes thérapeutiques innovantes pour le mieux-être du malade, les essais cliniques ont déjà quelques belles cordes à leur arc. Mais il en est une que l'on soupçonne moins, leur place dans la recherche fondamentale, comme le fait remarquer Jérôme Larghero (♂), coordonnateur du CIC de biothérapies de l'hôpital Saint-Louis à Paris :

« La recherche nourrit les essais cliniques et inversement, »

« Il y a un continuum entre la phase de travail scientifique en amont et les essais à proprement parler. La recherche les nourrit et inversement. » L'histoire des travaux qu'il mène est emblématique de ces allers-retours stimulants, propices à l'émergence de nouvelles connaissances.

En 2000, il a mis en place avec Philippe Menasché (♂) les premières greffes de cellules pour traiter les insuffisances cardiaques. À l'époque, on ne savait rien des cellules souches cardiaques présentes chez l'homme adulte, il fallait donc trouver une autre source pour réaliser des implantations cellulaires. « Nous savions en revanche que les cellules des muscles squelettiques avaient des propriétés contractiles. Celles-ci sont certes différentes dans les cellules cardiaques, mais pourquoi ne pas les utiliser ? », relève Jérôme Larghero. À partir des biopsies de muscles réalisées chez les patients, les chercheurs ont préparé des greffons de cellules musculaires qu'ils ont injectés dans le myocarde, la partie musculaire du cœur. « Mais qu'on injectât un placebo,

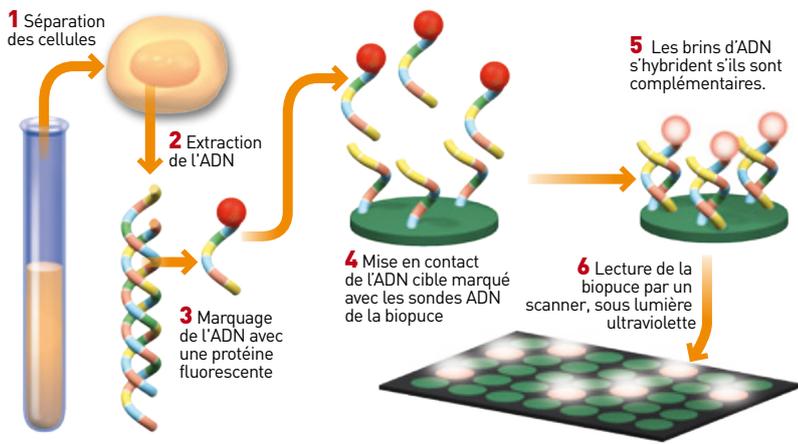
● Jérôme Larghero dans la salle de cryobiologie où le sang de cordon ombilical, qui renferme des cellules souches, est stocké.

***Voir S&S n°4, Cliniquement votre « Stimulation cérébrale profonde », p. 18

- ♣ Lionel Pazart : CIT 808-IT Besaçon
- ♣ Jérôme Larghero : unité 940 Inserm - Université Paris 7 - Diderot, Département de biothérapies cellulaires et tissulaires, équipe Cibles moléculaires et voies de signalisation intégrées des leucémies, CTB 501 (CIC-Biothérapie Saint-Louis)
- ♣ Philippe Menasché, Michel Puceat : unité 633 Inserm/Université Evry-Val d'Essonne - Université Paris-Descartes, Thérapie cellulaire en pathologie cardio-vasculaire

ansm.sante.fr
www.reborne.org

La biopuce : un mini labo



Voir S&S n°7, Grand Angle, p. 29

© INFOGRAPHIE : PHILIPPE MOUCHE

400 millions ou 800 millions de cellules, cela n'améliorerait pas de façon significative la fonction cardiaque, précise le spécialiste. À ce stade, l'essai a donc été arrêté. Nous avons deux options : stopper carrément nos recherches en la matière, ou réfléchir à d'autres solutions. » En 2006, les travaux sur les cellules souches embryonnaires commencent cependant à faire parler d'eux. Du côté de la recherche fondamentale, un de leurs collègues, Michel Puceat (☛), est même parvenu à mettre au point une méthode permettant de différencier ces cellules vers la voie cardiaque. Les trois chercheurs réunissent alors leurs compétences et établissent un nouveau protocole. Autorisé en 2013, il prévoit l'implantation de progéniteurs myocardiques, différenciés à partir de cellules souches embryonnaires, qui donneront des cellules musculaires cardiaques. Celles-ci seront appliquées, couplées à un biomatériau, tel un pansement, sur les régions où les cellules du myocarde ne se contractent plus correctement. Les essais cliniques peuvent aussi prendre une autre forme, appelée non interventionnelle car elle ne modifie pas la prise en charge médicale habituelle des patients. Il s'agit d'études observationnelles qui font appel à l'épidémiologie.

« Quelques patients ont accès à des molécules ou des méthodes nouvelles, disponibles des années après »,

C'est le cas de 20 des 30 projets conduits à l'hôpital Robert-Debré, à Paris. « Depuis dix ans, par exemple, nous suivons une cohorte (☞) d'un millier de personnes atteintes de drépanocytose (☞). L'observation porte sur leur devenir clinique et sur l'impact des différentes recommandations de prise en charge. L'objectif est de mieux connaître l'évolution de ces patients et de s'assurer d'une prise en charge optimale », expliquent Delphine Girard, chef de clinique au

CIC d'épidémiologie clinique de l'hôpital Robert-Debré, et Rym Boulkedid, chargée de recherche, référente qualité dans l'unité.

Tous ces exemples d'essais cliniques académiques montrent le dynamisme et la coopération qu'ils peuvent instaurer

au niveau national et l'intérêt, donc, de les mener en France. « Ces études donnent à quelques patients un accès privilégié à des molécules ou des méthodes nouvelles très prometteuses, qui ne seront disponibles sur le marché que bien plus tard, souvent des années après », pointe Bruno François (☛), coordonnateur du CIC plurithématique de Limoges. Entre le début d'un essai clinique et l'apparition d'un médicament sur le marché, il peut s'écouler, en effet, une dizaine d'années. Le partenariat et les travaux collaboratifs réalisés entre les équipes de recherche et les cliniciens permettent ainsi de faire progresser les pratiques, et notamment d'améliorer la prise en charge des patients. « Le recrutement est un point clé des essais aujourd'hui », explique Faiez Zannad (☛), coordonnateur du CIC plurithématique de Nancy. « Des progrès ont été faits, c'est toutefois encore insuffisant. Les limites ne sont en fait pas posées par les patients, mais par les personnels et les infrastructures. Les médecins, confrontés à la baisse des effectifs, n'ont bien souvent plus le temps de se consacrer à la recherche clinique, occupés qu'ils sont à réaliser des actes de routine. Heureusement que les CIC "sanctuarisent" du temps pour la recherche clinique ! »

Ce qu'ils révèlent de la santé publique

Les domaines thérapeutiques au cœur desquels les essais cliniques sont effectués reflètent les besoins de santé publique. C'est par exemple le cas d'Ipergay, « Intervention préventive de l'exposition aux risques avec et pour les gays ». Cette étude, lancée en 2012 pour quatre ans et soutenue par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), évalue l'efficacité d'un traitement préventif contre le sida en France et au Canada. Baptisée PreP, la « prophylaxie pré-exposition » consiste à donner une association d'antirétroviraux (☞) à des personnes séronégatives exposées aux risques d'infection par le VIH. L'objectif ? Diminuer ces risques, via un moyen additionnel à la palette préventifs déjà proposés (préservatifs féminin et masculin, dépistage, modification des comportements, etc.). Plusieurs résultats antérieurs laissent penser que la PreP pourrait être une piste intéressante, étant donné que les antirétroviraux sont utilisés avec succès depuis 1994 pour réduire ►►

LA DÉCLARATION D'HELSINKI

Ce texte, régulièrement actualisé, assoit les principes éthiques encadrant la recherche médicale menée sur des êtres humains. Il insiste notamment sur le protocole expérimental, qui doit être approuvé par un comité d'éthique indépendant.

☞ Cohorte

Ensemble d'individus ayant vécu un même événement au cours d'une même période, et engagés dans une même étude épidémiologique

☞ Drépanocytose

Maladie héréditaire caractérisée par l'altération de l'hémoglobine

☞ Antirétroviral

Classe de médicament utilisé pour lutter contre une catégorie particulière de virus, les rétrovirus, dont fait partie le VIH.

- Bruno François : CIC-P 0801 Inserm/CHU de Limoges
- Faiez Zannad : unité 1116 Inserm - Université de Lorraine, Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique, CIC 9501 Nancy



© INSERM/PATRICE LAIRON

EN AMONT DES ESSAIS CLINIQUES...

La recherche fondamentale, en tout début du processus, permet de mieux connaître une maladie : son histoire naturelle, son fonctionnement, les cibles biologiques sur lesquelles agir pour la traiter... La découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique ouvre la voie vers le médicament. Elle est soumise à une évaluation préclinique avec des tests sur des espèces animales, mais aussi *in vitro* sur des cellules humaines en culture. Ces étapes, indispensables, amènent à en savoir beaucoup plus sur la molécule : mécanisme d'action, vitesse de diffusion, transformation et élimination par l'organisme, estimation de la dose utile sans effet toxique chez l'homme...

LE PROMOTEUR

Laboratoire pharmaceutique, organisme de recherche, établissement de soins ou personne physique (médecin par exemple), à l'initiative de l'essai et responsable de son lancement, sa gestion, de la vérification de son financement et de sa conformité légale. Il confie la réalisation de l'essai à l'investigateur.

L'INVESTIGATEUR

Médecin expérimenté qui dirige et surveille la réalisation de l'essai. Un essai multicentrique, se déroulant sur plusieurs sites, bénéficie d'un investigateur par site.

Au cours d'un essai, les événements et les effets indésirables graves sont signalés à chaque étape par l'investigateur au promoteur, qui, lui-même, les notifie à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le comité de protection des personnes (CPP) de l'essai reçoit aussi ces informations.

L'ANSM donne son autorisation pour lancer l'essai clinique avec l'avis favorable du CPP

PHASE I

Sûreté - tolérance

Premier test chez l'homme, sur un nombre restreint de volontaires (entre 20 et 80) sains ou malades. Le but ? Observer l'évolution de la molécule ou du produit dans l'organisme et évaluer sa toxicité.

ESSAIS CLINIQUES

Comment ça marche ?

Entre dix et quinze ans ! C'est la durée nécessaire pour qu'une molécule d'intérêt thérapeutique devienne un médicament. Pour les dispositifs médicaux, tels que les implants cérébraux ou les organes artificiels, le développement peut prendre encore plus de temps... Les bonnes pratiques cliniques (BPC), suivies et contrôlées tout au long des multiples étapes d'un essai clinique, doivent garantir la qualité, la véracité des données obtenues et le respect du droit des personnes y participant.

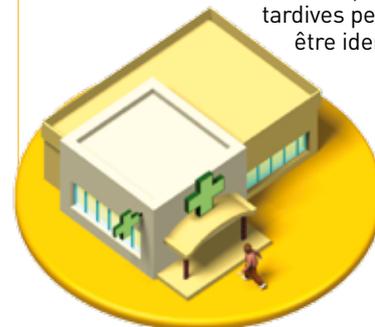
LE COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

L'avis favorable d'un des 40 CPP français est requis pour débuter un essai clinique. Agréés par le ministre en charge de la Santé, leur composition (membres de la société civile et professionnels de santé) doit garantir leur indépendance.



PHASE IV Pharmacovigilance

Après la commercialisation, surveillance de l'utilisation du produit ou médicament à long terme, dans les conditions réelles. Des effets indésirables rares ou des complications tardives peuvent être identifiés.



ANSM

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Elle garantit la sécurité des médicaments - et plus généralement des produits de santé à usage humain - tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le nouveau traitement a démontré son efficacité et ne présente pas d'effet nocif grave : une autorisation de mise sur le marché est délivrée



PHASE II Étude pilote

Objectif : déterminer la dose minimale efficace du produit. Elle est administrée sur des groupes de 100 à 300 volontaires malades en vue d'identifier un bénéfice thérapeutique et d'éventuels effets inattendus.



PHASE III Preuve d'efficacité

Évaluation comparative de l'efficacité du produit, par rapport soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Le nombre de patients impliqués est important, quelques centaines pour les cancers, à des milliers pour des maladies fréquentes comme l'hypertension. Étape finale avant la mise sur le marché.

© INFOGRAPHIE : PHILIPPE MOUCHE

Plus de contaminations au VIH chez les gays que chez les hétérosexuels



© AFP/SERGEI SUPINSKY

Ces recherches, menées par l'équipe de Bruno Spire (☛) permettront de dresser pour la première fois en France le portrait de la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et transgenres : profil des volontaires, comportements sexuels en particulier vis-à-vis du préservatif, observance de la prise de médicaments... Au côté des virus, d'autres pathogènes – les bactéries – constituent éga-

7^e PCRD

Le 7^e programme-cadre est le programme-cadre actuel de l'Union européenne pour la recherche et le développement technologique, géré par la Commission européenne.

☛ Bruno Spire : unité 921 Inserm/IRD - Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale, équipe Environnements, systèmes de santé et maladies transmissibles

www.ipergay.fr
www.anrs.fr

▶▶ le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Pourquoi Ipergay cible-t-il la population des homosexuels ? Parce qu'elle préoccupe les chercheurs et cliniciens : en France, il y aurait près de 200 fois plus de contaminations chez les gays que chez les hétérosexuels. L'essai, qui envisage de recruter jusqu'à 1 900 personnes, est « randomisé » en double-aveugle : un participant sur deux, après tirage au sort, recevra le médicament et l'autre un placebo, sans que ni les patients ni les médecins ne sachent qui a reçu quoi. Tout au long de l'essai, les sciences sociales seront également mises à contribution.

lement un enjeu de santé publique qui préoccupe les médecins. Et pour intensifier la lutte contre les résistances qu'elles développent aux antibiotiques, ils peaufinent de nouveaux projets. Lancé début 2013, dans le cadre de l'*Innovative Medicine Initiative*, un des instruments du 7^e PCRD (☛), Combacte (*Combating Bacterial Resistance in Europe*) ambitionne de développer des essais cliniques pour faciliter l'enregistrement de nouveaux agents antibactériens. L'antibiothérapie est un vrai casse-tête : « Avec les bactéries, nous faisons face à des organismes vivants et adaptatifs », pose Bruno François, coordonnateur de

“ Des recherches pour mieux connaître une population particulièrement exposée ”

Essai clinique, mode d'emploi

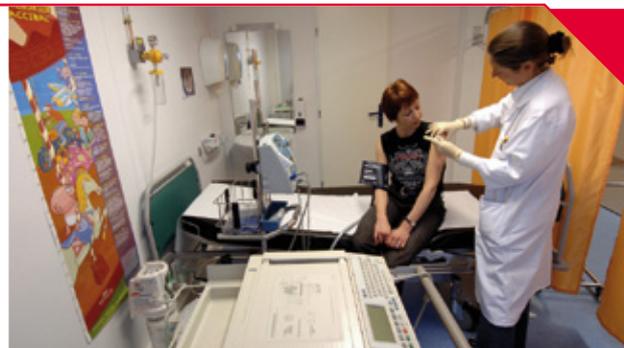
QUI PEUT PARTICIPER ? Des patients sous traitement ou des personnes non malades. Le recrutement se fait chez le médecin, par voie d'affichage ou par annonces, mais on peut aussi se porter volontaire auprès des CIC ou des sociétés pharmaceutiques. Chaque étude possède des critères d'inclusion, fondés sur l'âge, le sexe, le type et le stade de la maladie, les antécédents médicaux, les maladies associées, qui garantissent l'homogénéité des groupes, et donc l'obtention de résultats fiables, pertinents et robustes.

À QUELS ESSAIS ? Le site www.notre-recherche-clinique.fr localise les essais conduits en France, d'après le Répertoire public des essais cliniques de médicaments menés par des promoteurs hospitaliers, académiques et industriels. Des répertoires internationaux existent, *Clinical Trials* et *My Clinical*

Trial Allocator. On peut consulter aussi les bases spécialisées sur le cancer, via l'Institut national du cancer, ou sur les maladies orphelines, par Orphanet.

EST-ON INDEMNISÉ ?

L'indemnisation des participants en compensation des contraintes subies (prise du traitement, visites médicales, examens de suivi, hospitalisations...) est prévue par la loi : modalités et montants sont contrôlés par les CPP. Elle n'est pas systématique et est interdite pour les personnes vulnérables, comme les enfants, pour des questions éthiques. Participer à un essai ne peut pas devenir un « travail », la réglementation précise que le montant total des indemnités



© REA/PATRICK ALLARD

CIC de vaccinologie Cochin-Pasteur où se déroulent des essais de phase I ou II (vaccins préventifs ou thérapeutiques)

ne peut excéder 4 500 € sur douze mois consécutifs. Les personnes se prêtant à des recherches biomédicales sont recensées dans un fichier national confidentiel.

<https://icrepec.anm.sante.fr>
<http://clinicaltrials.gov>
www.e-cancer.fr
www.orpha.net
www.myclinicaltriallocator.com

LE RAPPORT BELMONT

Le Département de la santé, de l'éducation et des services sociaux aux États-Unis rédige le rapport Belmont, qui réitère les principes éthiques et les lignes de conduite pour protéger les sujets humains participant à une recherche clinique. Il fait suite au scandale de l'essai Tuskegee, dans lequel des Noirs-Américains s'étaient vu refuser de la pénicilline.

Combacte. Sans compter qu'étudier les résistances bactériennes n'est pas chose aisée. « Lorsqu'on s'intéresse à un germe ultra-résistant par exemple, il est impossible de recruter 1 000 patients, taille des cohortes généralement nécessaires en essai clinique. Comment s'y prend-on pour prouver l'efficacité d'un traitement contre une résistance qui ne touche que 10 personnes par an ? » Par ailleurs, une des caractéristiques de la recherche en infectiologie est que les malades ne sont pas regroupés dans un service dédié mais répartis dans ceux vers lesquels ils ont été orientés (chirurgie, cardiologie, cancérologie...). « Des réflexions sont à mener sur les protocoles. L'idée générale de Combacte est de mettre au point des tests permettant de faciliter le diagnostic des patients, d'identifier les traitements les plus adaptés et de surveiller la réponse thérapeutique. En d'autres termes, de développer de nouveaux standards plus efficaces en antibiothérapie », explique-t-il.

Le projet présente l'autre originalité d'être financé à 50/50 par un partenariat public/privé. Une grande partie de ce travail sera consacrée à la réalisation d'essais cliniques sur des médicaments anti-infectieux en cours de développement par

« Combacte permettra de développer de nouveaux standards plus efficaces en antibiothérapie, »

les sociétés pharmaceutiques impliquées. Le premier d'entre eux : un antibiotique proposé par le laboratoire GlaxoSmithKline. « Scientifiquement, c'est intéressant. En tant qu'académiques, nous sommes co-décisionnaires – établissement des protocoles, analyse des résultats, etc. – sur les médicaments testés, le processus est ainsi bien plus transparent. Après les récents scandales où des laboratoires ont été montrés du doigt, c'est important », insiste Bruno François. D'un point de vue stratégique et économique, c'est aussi une opportunité, Combacte permet de mettre en place un réseau d'expertise à travers l'Europe. Ainsi, l'étude des biomarqueurs de prédisposition à l'infection est partagée entre l'Inserm à Paris-Necker, avec Laurent Abel (☛) qui étudie l'hôte, et des équipes de Hanovre et de Barcelone consacrées au pathogène. « Certains travaux seraient impossibles à mener sur un seul site », constate Bruno François. « En plus d'améliorer nos capacités d'études par la mutualisation des compétences, nous allons éviter aussi des délocalisations de l'Europe vers l'Amérique du Sud ou l'Asie du Sud-Est, des régions qui deviennent de plus en plus dynamiques. »

Ils traversent les frontières

Collaborer au niveau international, c'est aussi le credo du réseau Ecrin (European Clinical Research Infrastructures Network), dont l'objectif est de promouvoir et faciliter les études cliniques multinationales à l'échelle européenne. « Notre rôle est à la fois opérationnel – nous sommes impliqués dans la conduite d'essais multinationaux – mais aussi structurant – nous développons des outils adaptés à l'échelle multinationale, notamment pour traiter les données ou pour gérer en commun »,

Test de résistance des bactéries aux antibiotiques

souligne Jacques Demotes, de l'institut thématique Santé publique, coordonnateur du réseau Ecrin. Dans les faits, comment ça marche ? Ecrin s'appuie sur les réseaux présents dans chaque pays, au sein duquel il y a un correspondant unique. Pour faciliter le montage d'essais multinationaux, celui-ci est notamment chargé de lever les obstacles réglementaires, résultant d'une transposition divergente du droit européen au niveau national. Entre eux, les correspondants résolvent aussi les contraintes liées aux systèmes de soin, outils et infrastructures de recherche clinique, variables entre pays, ou encore au système de financement. Depuis la mise en place du réseau en 2004, les résultats de deux essais ont déjà été publiés et une vingtaine d'essais sont en cours. L'un, baptisé *Child Innovac*, était porté par l'Inserm et concernait un essai de phase I (voir infographie p. 28-29) sur un nouveau vaccin recombinant contre la coqueluche mené

entre 2010 et 2011. Destiné aux enfants de la naissance à 6 mois, il a néanmoins été évalué chez des adultes volontaires afin de tester sa tolérance et son efficacité. L'originalité ? L'essai a été mené en Suède, où la vaccination des enfants a été interrompue dans les années 1980, disposant ainsi d'une population d'adultes jeunes jamais exposés à *Bordetella Pertussis*, l'agent responsable de la coqueluche. Mais surtout, il était proposé sous une forme intra-nasale, simple d'utilisation pour les tout-petits.

Ils obéissent au droit

Ce bouillonnement d'idées dans les essais cliniques s'exprime dans un cadre réglementaire et éthique, respectueux des patients. En France, le droit des participants et la protection des personnes ►►

☛ Laurent Abel : unité 980 Inserm – Université Paris-Descartes, Génétique humaine des maladies infectieuses

www.imi.europa.eu
www.ecrin.org



© INSERM/PATRICE LATRON



●
Entretien avec
un patient
asthmatique
avant un test
respiratoire au
CIC de Nantes

© INSERM/PATRICE LATRON

l'intelligibilité des informations écrites données aux participants avant leur inclusion dans une étude. Ils épluchent les protocoles, qui décrivent l'objectif, la conception, la méthode et l'organisation de la recherche, pour s'assurer de la pertinence de la recherche ainsi que du caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus. Ils s'assurent aussi du respect de la législation sur la recherche en France. Leur avis, enfin, est obligatoire pour démarrer un essai. Au final, c'est l'ANSM qui doit donner son autorisation au lance-

▶▶ ont été très clairement définis, avec la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi Huriet-Sérusclat. Celle-ci a notamment instauré une obligation d'information et de consentement éclairé dans le domaine des recherches réalisées sur l'être humain. Le médecin investigateur, qui réalise l'essai, doit ainsi informer la personne se prêtant à la recherche biomédicale, patient ou volontaire sain, « de façon loyale et exhaustive ». L'accent a aussi été mis sur le caractère volontaire de la participation : toute personne est libre de refuser ou d'accepter, de même que de quitter l'essai à tout moment sans justification. Enfin, le consentement est donné par écrit. La loi Huriet impose également que toute recherche biomédicale doit comporter un investigateur principal et un promoteur qui portent la responsabilité pénale de l'étude régie par le Code de la santé publique et dont les principes sont définis dans les « bonnes pratiques cliniques ». À l'Inserm, l'activité de promotion est assurée par le pôle de Recherche clinique de l'institut thématique Santé publique au sein d'Aviesan. Sa mission est d'accompagner l'investigateur dans la mise en conformité réglementaire de son projet en vue d'obtenir les autorisations nécessaires auprès de l'ANSM et des comités de protection des personnes.

Ils sont encadrés

Confrontés au jargon scientifique, les participants aux essais cliniques sont aidés par le travail de ces comités répartis dans les différentes régions françaises. Ce sont des assemblées indépendantes des investigateurs et promoteurs, constituées à part égale de représentants du monde médico-scientifique et de la société civile. Ils analysent dans les moindres détails l'adéquation, l'exhaustivité et

ment de tout essai interventionnel. L'Agence évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche et vérifie par là que la sécurité des personnes est garantie. Responsable des systèmes de vigilance, dont la pharmacovigilance, l'ANSM doit sous 24 ou 48 heures, selon les cas, être informée de tous les événements indésirables graves qui surviennent au cours d'un essai.

“ Pour bien collaborer, les personnes doivent être informées sur les aspects cliniques et réglementaires des recherches auxquelles elles participent ”

Pour sensibiliser un maximum de participants à leurs droits, Eurordis a développé une solution : l'*e-learning*, qui permet de tout savoir sur la méthodologie, l'éthique ou encore les statistiques liées aux essais cliniques. « Pour pouvoir être actives dans leur

collaboration avec les équipes scientifiques, les personnes doivent être plus armées en termes de connaissances, de vocabulaire, sur les aspects cliniques et réglementaires des recherches auxquelles eux ou leurs proches vont participer », estime François Faurisson, qui a développé ces tutoriels en ligne. En fin de chapitres, des quiz permettent de faire le point sur ce qu'on a appris.

L'Inserm a, quant à lui, mis en place en 2004 le Groupe de réflexion avec les associations de malades (GRAM), « instauré dans un contexte où les associations de malades expriment de plus en plus le besoin de mieux comprendre les recherches menées dans leur pathologie. Depuis dix ans, l'information médicale a aussi pris toute sa place sur Internet », rappelle Bernadette Bréant, de la Mission Inserm Associations, structure de coordination opérationnelle qui s'appuie sur le GRAM. Depuis 2007, celui-ci a aussi constitué le Collège des relecteurs. Initialement composé de 70 membres issus d'associations de malades, il est consulté sur les essais menés par l'Inserm. « Le pôle de Recherche clinique de l'Institut nous envoie les protocoles

LA LOI FRANÇAISE RELATIVE À LA POLITIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

Elle transpose dans le droit français les directives européennes émises afin d'établir des règles communes dans lesquelles un essai clinique doit se dérouler. Elle renforce notamment le rôle du promoteur, la vigilance et la sécurité des essais et instaure aussi la nécessité de l'aval d'un comité de protection des personnes (CPP) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour débiter un essai.

et les notices d'informations et de consentement relatifs à l'essai en préparation. Deux relecteurs sont choisis parmi le Collège, qui peuvent demander que ces documents soient modifiés. Ils repèrent les passages où les données ne sont pas claires, explicitent des termes scientifiques, vérifient si ce qu'on demandera au patient est bien décrit lorsqu'on lui fera des prises de sang ou passer un examen d'IRM par exemple. Nos remarques sont renvoyées au pôle de Recherche clinique, où elles sont prises en compte par les chefs de projet », dit-elle. L'Inserm dispose aussi depuis dix ans d'un pôle d'Expertises médicales au sein de son département des Affaires juridiques. « Il s'agit notamment de définir le cadre juridique applicable aux différentes recherches menées à l'Institut : comment informe-t-on les personnes, comment recueille-t-on leur consentement, quelles sont les politiques d'assurance mises en place ? », précise Jean-Christophe Hébert, directeur de ce département.

Ils bénéficient aux patients

L'appui des deux pôles, Recherche clinique et Expertises médicales, est aussi essentiel lorsque les essais s'étendent à d'autres pays. Des projets au montage complexe peuvent voir le jour. Ainsi l'essai Bilhvax, mené au Sénégal et dont la phase III (voir infographie p. 28-29) est actuellement en cours pour tester l'efficacité d'un vaccin thérapeutique chez des enfants atteints de bilharziose, infection parasitaire la plus répandue dans le monde. L'agent responsable, un ver appelé schistosome ou bilharzie, peut entraîner une forte anémie, des atteintes hépatiques ou rénales très sévères, des cancers du tractus urogénital. L'Inserm est le promoteur de cet essai, tandis que la société pharmaceutique Eurogentec produit le vaccin et que l'ONG Espoir pour la santé, plateforme logistique et opérationnelle, à Saint-Louis (Sénégal), est l'investigateur. « Quand les recherches se passent dans un état africain par exemple, nous travaillons avec des relais locaux qui nous aident à comprendre et respecter les normes du pays », ajoute Jean-Christophe Hébert. Autre exemple, pour la mise en place d'une étude vaccinale anti-paludisme,

« Nous travaillons avec les relais locaux qui nous aident à comprendre et respecter les normes du pays »

le pôle de Recherche clinique de l'Inserm et l'équipe investigatrice partiront en septembre à la rencontre des autorités du Burkina Faso et des équipes locales afin de vérifier les circuits logistiques de l'étude (importation du vaccin, des échantillons...) et de prendre connaissance des procédures réglementaires du pays.

Des coopérations utiles, tant l'actualité nous rappelle qu'en la matière de graves abus ont parfois été commis. Une commission d'enquête s'est ainsi ouverte outre-Rhin en juin dernier : pendant les années 1980, des hôpitaux et des cliniques ont expérimenté sur quelque 50 000 Allemands de l'Est des médicaments développés en Allemagne de l'Ouest. Le tout à leur insu... Ce fut aussi le cas en 1996, dans l'état de Kano au Nigeria. Là, en pleine épidémie de méningite, le géant américain Pfizer avait testé un antibiotique sur des enfants. Onze en seraient morts, et des dizaines d'autres restés handicapés.

En matière d'essais cliniques, les bonnes nouvelles sont malgré tout souvent la norme. Les délais nécessaires à leur mise en place et leur tenue peuvent être certes longs, et les questionnements éthiques complexes. Mais les scientifiques sont parfois plus que récompensés de leurs efforts : certains essais fonctionnent très bien, voire

au-delà des résultats attendus et parfois sous-estimés dans le protocole de recherche où ils ont été définis. « Il se peut, alors, que ce ne soit pas très éthique de continuer : le traitement évalué est de toute

évidence bien meilleur, mais les volontaires "contrôles" n'en bénéficient pas », explique Faiez Zannad. C'est ce qui s'est passé avec l'essai Emphasis-HF, auquel a participé le chercheur de Nancy. « Il s'agissait de tester une molécule, l'éplérénone, pour traiter les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Très rapidement, ces effets bénéfiques

sont nettement apparus. Il a fallu très vite contacter tous les centres participant à l'essai », décrit le spécialiste. Devant ces très bons résultats, il a été proposé aux patients « contrôles », qui ne recevaient jusqu'à qu'un placebo, d'être mis sous éplérénone ou équivalent. Et l'essai clinique de se révéler dans ce qu'il peut offrir de meilleur : bénéficier à la science et aux patients. ■

Alice Bomboy



Le GRAM accompagne les associations de malades dans leur recherche d'information. (Debout, B. Bréant, 3^e à gauche, et F. Faurisson, au centre)

F. Zannad et al. N Engl J Med. 6 janvier 2011 ; 364 : 11-21



www.aviesan.fr
www.inserm.fr
www.bilhvax.inserm.fr
www.eurordis.org