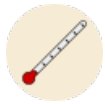


Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington. Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques. Pour la communauté mondiale HD.

## **HDBuzz les bases : Phases et Conception d'un essai clinique**



HDBUzz démêle l'Espoir du buzz médiatique quant à l'annonce d'essai clinique

Par Dr Jeff Carroll et Melissa Christianson le 26 mai 2016

Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Laurie Galvan

Initialement publié le 9 octobre 2015

---

*Ces dernières années ont été riches en résultats concernant les essais cliniques de médicaments pour lutter contre la maladie de Huntington (MH), et de manière paradoxale ces résultats peuvent être difficile à interpréter. Ce qui semblait être une question simple – Est-ce que le médicament est efficace ou pas ? – est devenue bien plus compliquée que prévue. HDBuzz existe pour aider les familles et communauté de la MH à dissocier l'espoir du buzz médiatique quant on parle des essais cliniques.*

## **La route du succès : Comment de nouveaux médicaments sont approuvés ?**

La vie d'un médicament commence en moyenne douze *ans* avant d'arriver sur l'étagère de votre pharmacien ou sur le bureau de votre docteur. Alors, que ce passe-t-il pendant tout ce temps ? Les nouveaux médicaments sont tout d'abord des composés chimiques non approuvés qui pourraient être dangereux pour les patients, c'est pourquoi ils sont tester pendant de nombreuses années. Ces nouveaux composés doivent être approuvés comme étant sans risque et efficace par les agences gouvernementales avant d'être utilisés en clinique. Cette approbation nécessite une importante quantité de travail et donc de temps.

Chaque pays a ses propres lois concernant la commercialisation d'un médicament. Nous allons nous intéresser à l'exemple des USA dans cet article en sachant qu'il existe de nombreuses similarités avec d'autres pays.

Aux USA, l'administration de la nourriture et du médicament (FDA) est en charge d'approuver les nouveaux médicaments. Une compagnie pharmaceutique qui a un nouveau médicament, pour lutter contre la maladie de Huntington par exemple, commence le processus d'approbation en procurant à la FDA toutes les informations qu'ils ont dessus, à savoir : L'étude chez les animaux pour prouver que leur composé n'est pas toxique, les informations qui montrent que le médicament est



Le chemin pour obtenir la validation d'un médicament nécessite de nombreux tests pour prouver qu'il est sur et efficace chez l'être humain  
Crédits graphiques: freeimages

manufacturé correctement ainsi que le projet détaillé d'essai clinique chez les patients.

Après avoir reçu ses informations, la FDA peut donner le feu vert à la compagnie pour tester ce nouveau médicament chez les patients. De manière surprenante, la FDA **ne requiert pas** de la compagnie pharmaceutique de prouver que leur médicament soit efficace mais juste qu'il soit sûr chez l'Homme.

C'est lorsque la FDA donne la permission de tester un composé chez les patients que le vrai travail commence. Le but de l'essai clinique est de prouver que leur médicament est sûr et efficace pour lutter contre une maladie humaine (sujet de cet article). C'est seulement après avoir complété de nombreux essais victorieux que le médicament sera validé et approuvé pour l'usage chez l'Homme.

## Les essais cliniques Partie 1 : La conception

L'essai clinique est indispensable pour obtenir l'approbation d'un médicament, il est donc important de savoir comment ils sont faits. Dans cette partie, nous allons parler des points fondamentaux qui sont validés dans tous les essais – notamment ceux pour les médicaments de la MH.

### Qu'est ce qu'un essai clinique ?

Essentiellement, les essais cliniques sont des expériences qui sont **très précautionneusement planifiées** pour répondre à des questions très spécifiques sur le mécanisme d'action du médicament chez l'humain. Les essais cliniques veulent savoir *est ce que le médicament est sûr et comment le médicament fonctionne*.

Pour répondre à la première question - est ce que le médicament est sûr –il faut suivre les personnes qui testent ce médicament pour des effets secondaires inattendus, non plaisants ou même dangereux. La FDA ne veut pas commercialiser des médicaments dangereux c'est pour cela qu'elle oblige les compagnies pharmaceutiques à étudier avec attention les effets secondaires qu'ils pourraient avoir. Les participants à ces essais cliniques subissent de nombreux tests et questionnaires à remplir pour détecter le moindre effet secondaire.

La seconde question est de déterminer si le composé améliore des aspects de la maladie. Répondre à cette question est quelque peu difficile car les maladies humaines – et en particulier les maladies du cerveau- qui sont très compliquées. Par exemple, toutes les familles de la MH savent que les effets de la maladie affectent différemment la vie du patient: certains patients ont des problèmes d'humeurs, de réflexion, de motricité et ultimement décèdent à un jeune âge. Un médicament efficace pour lutter contre la MH pourrait améliorer **n'importe** lequel de ces aspects, et par conséquent les compagnies pharmaceutiques doivent créer des essais cliniques avec beaucoup d'attention pour détecter la moindre amélioration produite par le médicament.

### Comment détermine-t-on un essai clinique comme un succès ?

La FDA a une définition très précise de ce que constitue un succès en essai Clinique. La définition repose sur le *\*critère principal de jugement\**. Un critère principal de jugement est la

question principale posée en essai clinique par la compagnie. Dans un essai pour la MH, par exemple, le critère serait de savoir si le médicament est sûr, réduit les mouvements et améliore la réflexion ou bien repousse l'appariation des symptômes. Vous pouvez associer le critère principal au but final du médicament – le résultat que nous espérons obtenir avec ce médicament.

La FDA demande aux compagnies pharmaceutiques de définir leurs critères principaux de jugement ainsi que le nombre de participants nécessaire pour valider ces critères *avant* de commencer l'essai clinique. La détermination en avance de ces critères évite la mauvaise interprétation ou la sur- interprétation des résultats de l'étude a posteriori. Si le composé atteint son objectif (qui avait été défini en avance), alors l'essai clinique à atteint son critère principal.

En se basant sur cette idée, la FDA a défini le succès d'un essai clinique comme un résultat blanc ou noir : si l'essai n'atteint pas son critère principal, c'est un échec. Du point de vue de la FDA, **le critère principal est le seul résultat qui compte** pour le succès de l'essai clinique.

« Pour la FDA, le critère principal est le **seul** résultat qui compte pour décider si l'essai est un succès ou un échec

## Au delà du critère principal

Il est bien évident qu'une compagnie pharmaceutique qui conduit un essai clinique veule répondre à plus qu'une seule question (critère principal). Ces autres questions sont alors appelées **critères secondaires**.

Les critères secondaires sont faits pour aider les compagnies à étudier au sens large les patients traités au-delà de la détermination des effets du médicament. Par exemple, si un médicament de la MH a pour critère principal l'amélioration des symptômes liés aux mouvements, les critères secondaires peuvent regarder si le médicament améliore le contrôle des émotions chez les patients. Le médicament peut avoir autant de critères secondaires que la compagnie veut – il est arrivé qu'il en ait une douzaine.

A la différence des critères principaux, les secondaires ne sont pas suffisants pour la FDA pour valider un essai. **Même si l'essai clinique atteint tous ces critères secondaires, ce n'est pas assez aux yeux de la FDA pour considérer un essai comme un succès** - le succès de l'essai est seulement déterminé par le critère **principal**.

Néanmoins, les critères secondaires génèrent beaucoup d'informations. Ils permettent de détecter des effets bénéfiques inattendus du médicament sur les symptômes du patient, et donc améliorent notre connaissance sur son mécanisme d'action. De plus, les critères nous orientent sur les effets auxquels nous devrions nous attarder pour les prochains essais cliniques.

## Gérer les nombreux critères

Si les critères principaux sont la seule chose que la FDA se préoccupe, pourquoi ne pas appeler *toutes* les questions que nous nous posons un critère principal ? Est ce que ça n'améliorait pas les chances de succès ?

Pas vraiment, Pour mieux comprendre ce qu'il se passe, utilisons une analogie.

Imaginons que un professeur explique la loi des probabilités à des étudiants qui chacun possède une pièce de monnaie pour jouer à pile ou face. Si le professeur demande a un seul étudiant de faire sauter 5 fois sa pièce, quelles sont les chances qu'il obtienne 5 fois de suite 5 faces (ou 5 fois piles) ?

Les mathématiques nous disent 1 chance sur 32 que cela arrive. Donc si un seul étudiant le tente, il est improbable qu'il y arrive.

Mais, imaginer que les 32 étudiants de la classe, fassent la même expérience en même temps. Quelles sont les chances de succès ? Avec 1 chance sur 32, il est probable qu'un étudiant y arrive par chance. De la même manière, **ajouter un critère additionnel dans un essai clinique c'est comme ajouter un étudiant pour jeter la pièce.** Plus de critères donnent plus de chance de succès liée à la pure chance et non pas au médicament.



Ajouter des critères à un essai clinique rend plus difficile à valider  
Crédits graphiques:  
freeimages.com

Quand les scientifiques analysent les résultats de ces études, ils prennent les critères de jugement avec parcimonie. Si nous prenions beaucoup de critères, nous devrions attendre des résultats beaucoup plus impressionnants que quelques effets positifs.

Les scientifiques font leur calcul avec beaucoup d'attention pour faire des comparaisons multiples quand ils reportent les résultats de leur essai clinique à un journal scientifique ou à la FDA. De plus, les chercheurs de la MH n'ont pas toujours été très précautionneux dans leurs communiqués de presse qui sont souvent la seule source d'information pour les patients et leurs familles.

## **Est ce que les comparaisons multiples ont de l'importance?**

Pour vous convaincre que tirer des fausses conclusions dans ce cas là crée un problème, prenons un exemple de ce qui peut arriver si on ignore les comparaisons multiples.

En 2005, des scientifiques ont testé un composé appelé ethyl-EPA dans un essai clinique contre la MH. Ethyl-EPA stabilise le générateur qui fournit de l'énergie aux cellules du cerveau en les maintenant saines. Le critère principal était de savoir si ethyl-EPA pouvait améliorer les symptômes moteurs des patients de la MH. Les critères secondaires s'intéressaient aux autres changements des symptômes en fonction des différents sous-groupes de patients.

Malheureusement, l'essai n'a pas atteint son critère principal : ethyl-EPA n'a pas amélioré les symptômes des patients de la MH. La FDA a donc rejeté ce composé.

Néanmoins, en faisant des calculs, ils se sont aperçus de quelque chose. Même si le critère principal n'a pas été atteint, un des critères *secondaire* l'a été celui questionnant si ethyl-EPA

améliorerait les symptômes des patients avec une mutation légère du gène HD. Dans ce cas là, ethyl-EPA a l'air de marcher – mais seulement pour ce groupe spécifique de patients.

Vous vous rappeler que l'amélioration de ce sous groupe de patient **n'était pas** dans le critère principal de l'essai clinique et que nous ne pouvons pas qualifier de succès un essai basé sur un critère secondaire. Et si vous le faites, vous vous prenez le problème des comparaisons multiples en pleine figure. L'essai n'était pas *conçu* pour gérer des critères multiples, et si vous la traitez comme telle après coup, vous mettez les statistiques en zone de danger à savoir **que les conclusions puissent être fausses**.

Néanmoins, basé sur le "succès" du critère secondaire, un nouvel essai clinique avait été conçu spécialement pour test ethyl-EPA dans la MH. Cette fois ci, le critère principal était de déterminer si ethyl-EPA améliorerait les symptômes moteurs *spécifiquement* chez les patients avec une légère mutation de HD. Malheureusement, ce n'a pas été le cas, ethyl-EPA n'a pas eu d'effet comme les résultats originaux.

C'est ici que réside le danger d'ignorer les comparaisons multiples – et l'interprétation des critères secondaires comme des critères principaux en essai clinique. Quand nous n'utilisons pas les comparaisons multiples, les conclusions que nous tiront sont souvent erronées. Les fausses conclusions attisent les espoirs pour un nouveau traitement avec des les voir s'envoler quand les résultats négatifs tombent.

La conclusion est que quand une compagnie pharmaceutique, des chercheurs ou des journalistes parlent des essais cliniques, il est important de savoir s'ils ont corrigé leur essai par des comparaisons multiples. Si ce n'est pas le cas, il faut prendre leurs conclusions avec une pincette.

## Essai Clinique Partie 2 :Les phases

Maintenant que nous avons couvert les fondements d'un essai clinique – et pourquoi la compréhension détaillée est important pour l'interprétation des résultats- nous pouvons parler en détail des différents types d'essai clinique qu'un médicament subi dans le processus d'obtenir l'approbation de la FDA.

Un essai clinique est un peu comme une course de haies où le médicament doit franchir les haies les unes après les autres afin que son utilisation chez l'Homme soit approuvée. Les haies ralentissent souvent l'arrivée d'un médicament sur le marché mais elles sont indispensables pour protéger les patients de ses effets dangereux ou parfois même de l'absence totale d'effet.

### Phase 1: Est ce que le médicament est sur?



Ignorer des comparaisons multiples est dangereux car elle conduit à de fausses conclusions quant au succès de l'essai clinique

Crédits graphiques:  
freeimages.com

La première haie que doit passer un nouveau composé est de prouver qu'il soit sûr chez l'être humain. C'est traditionnellement établi durant la phase 1 d'un essai clinique dans lequel un groupe réduit de volontaires en bonne santé prennent le médicament pour voir s'il y a des effets indésirables.

Le but principal est la **sécurité**, la phase 1 de l'essai est considérée un succès si le nouveau médicament peut être administré sans causer des effets secondaires inacceptables.

Les personnes qui participent à cette phase 1 sont les premiers humains à recevoir ce nouveau composé et pour cela il faut des personnes en bonne santé (et courageuses !) plutôt que des patients vulnérables.

Cependant, certains essais en phase 1 – ceux qui posent des risques sont éthiquement inacceptables chez des personnes en pleine santé - sont testés chez des patients. Par exemple, la phase 1 des médicaments pour la chimiothérapie sont communément testés chez des patients cancéreux car ces comprimés ont des effets sévères et des effets secondaires.

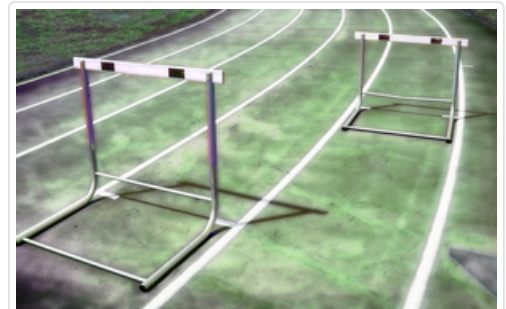
De manière similaire, la phase 1 des traitements pour la MH sont testés chez des patients de la MH plutôt que chez des volontaires car cela soulèvent des questions d'éthique. En 2015 des composés Isis pour éteindre la huntingtine avaient été testés chez patients de la MH car il n'est pas éthique de demander à des volontaires de subir des procédures invasives pour administrer un médicament.

Peut importe qui sont les participants de ces études en phase 1, le fait est que **la seule chose qui importe ici c'est de savoir si le composé est toxique** ou *pas* et non pas l'efficacité chez le patient. S'il vous arrive de lire les journaux mentionnant qu'un médicament pour la MH a passé la phase 1, rappelez vous que ce n'est que la première haie et qu'il en reste encore pleins avant qu'il puisse être utilisable chez les patients.

## Phase 2: Est ce que le médicament est efficace?

Il est évident que le but final d'un essai clinique est de prouver que le nouveau traitement est *efficace* pour lutter contre la MH. Un traitement qui a franchi la phase 1 doit montrer qu'il est **encore plus sûr et efficace** en phase 2. La phase 2 requiert un nombre plus élevé de patients que la phase 1 (dizaines en phase 1, centaines en phase 2) et elle est conduite chez les personnes atteintes de la maladie en question.

De manière surprenante, certaines phase 2 sont conçues pour assurer plus de sécurité comme la phase 1. Dans la MH, un tel essai avait inclus Prequel, Reach2HD, DIMOND, OMS824 et Pre-CREST. Bien sur la plupart de ces essais avaient aussi de nombreux critères secondaires pour étudier les effets sur les symptômes des patients mais le but premier était *uniquement* de



Un essai clinique est un peu comme une course de haies où le médicament doit franchir les haies les unes après les autres afin que son utilisation chez l'Homme soit approuvée  
Crédits graphiques:  
freeimages.com



savoir si le médicament était sur.

Si vous avez été attentif, vous savez que les compagnies pharmaceutiques utilisent toujours la phase 2 pour s'assurer de la sécurité. Pourquoi refaire en phase 2 ce vous avez déjà démontré en phase 1 ?

La première raison est principalement l'argent. Conduire un essai clinique chez l'être humain est très coûteux. De nombreuses compagnies qui testent des composés pour la MH n'ont pas les moyens de tester leur efficacité en phase 2. Un succès d'une phase 2 basée sur la sécurité du médicament va permettre d'attirer des investissements pour pouvoir tester l'efficacité plus tard. La seconde raison est qu'une phase 2 centrée sur la sécurité a aussi des critères *secondaires* qui peuvent se concentrer sur l'efficacité. Ces critères s'intéressent aux effets du composé sur un individu en entier sans prendre le risque de faire échouer l'essai si ça ne marche pas. Ces informations aident les compagnies à concevoir pour plus tard des essais basés sur l'efficacité du médicament qui ont alors plus de chance de succès.

Certaines phases 2 posent directement la question de savoir si le traitement fonctionne ou pas. Une phase 2 basée sur l'efficacité d'un médicament évalue les symptômes des patients comme critère principal. Dans la MH, une phase 2 comme celle-ci a été conduite pour les essais Amaryllis, Legato et Pride-HD. Si vous entendez que ces essais ont atteint leur critère principal alors vous saurez que ces composés ont un effet sur les symptômes des patients. Ce qu'il est important de se rappeler c'est une phase 2 basée sur la sécurité ou sur l'efficacité aide à faire avancer un nouveau composé pour la MH sur le marché. \*\* Le succès d'une phase 2 d'un essai clinique dépend de la définition du critère principal \*\*. Peut importe que les résultats d'une phase 2 basée sur la sécurité soient enthousiasmants, ce n'est pas suffisant pour que le médicament soit approuvé.

### **Phase 3: Quel est le mécanisme d'action d'un médicament?**

Les composés testés qui ont passé la phase 2 vont pouvoir s'attaquer à la dernière haie dans un long processus qui va les amener à leur validation – la phase 3

La phase 3 d'un essai est grande ampleur et elle est donc plus coûteuse Elle va permettre d'examiner précisément tous les effets du traitement sur les symptômes de la maladie. Les phases 3 comprennent des centaines de milliers de patients et peuvent prendre des années pour être menées à bout. Elles prennent beaucoup de temps il faut recruter beaucoup de patients et chaque participant va être suivi sur une longue période pour être sûr que le traitement est non seulement efficace mais aussi sûr.

La phase 3 a toujours comme critère principal **l'efficacité**. Un succès en phase 3 suggère fortement que le médicament a un effet bénéfique et améliore certains



aspects de la maladie. Ce sont ces résultats qui nous enthousiasment vraiment dans l'obtention d'un traitement de la MH.

Un grand nombre de phases 3 pour des médicaments pour la MH ont eu lieu notamment 2Care, CREST-E, HART, MermaiHD et First-HD. Dans chaque cas, nous espérons que chaque composé améliorerait des symptômes de la MH. Seul First-HD a atteint son critère principal en phase 3.

Le taux d'échec est très élevé en phase 3 et ce n'est pas que le cas dans la MH. C'est vrai pour toutes les autres maladies. Cela souligne plusieurs choses, la première est la difficulté de trouver un traitement efficace pour soigner la MH et la deuxième est le dévouement des chercheurs et médecins à en trouver un.

## En résumé

L'ensemble des personnes travaillant pour lutter contre la MH – chercheurs, médecins et familles- ne veulent rien de plus que de trouver un traitement efficace. Pour en arriver là, nous avons besoin de succès en phase 3.

Dans ce sens, de nombreux essais de médicaments en phase 1 et 2 seront faits. Il faut garder en mémoire les différentes phases et critères de jugement lorsque vous entendez parler d'essai clinique pour éviter d'être déçu. Rappelez vous, \*\* c'est le critère principal de jugement d'un essai qui compte\*\* ce qui vous aidera à différencier la réalité d'un buzz médiatique.

Enfin, il y a de nombreux essais cliniques à l'horizon qui ont tendance à être de grande ampleur et mieux conçus. Nous espérons pouvoir reporter des résultats de phases 1,2,3 des essais cliniques dans un futur proche sur HDBuzz.

- La version originale du document contenait une erreur dans la description d'une phase 3 dans la MH. Cette information a été corrigée dans cette version.

---

*Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...*

---

## Glossaire

**critères secondaires** Des questions additionnelles qui aident les scientifiques à savoir comment le traitement affecte le patient de manière à déterminer son effet

**Essai clinique** Expériences très soigneusement planifiées, conçues pour répondre à des questions spécifiques sur la façon dont un médicament affecte les êtres humains.

**efficacité** Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

---

© HDBuzz 2011-2017. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site web



site\_address [hdbuzz.net](https://fr.hdbuzz.net)

Cré le 3 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/203>