

la recherche clinique

Ce dernier chapitre est constitué par le premier texte produit par Act Up-Paris dans la série d'actions appelée « information = pouvoir ». Il s'agissait alors, en 1995, de promouvoir la participation aux essais cliniques des séropositifs car, dans cette période, ils constituaient un réel avantage de survie en permettant bien souvent aux personnes de bénéficier d'un suivi médical maximal et de thérapies innovantes bien avant leur disponibilité sur le marché. Le texte a bien entendu été rectifié selon les évolutions apparues entre temps, notamment par la loi de santé publique de août 2004 révisant les conditions d'organisation de la recherche biomédicale, mais aussi lorsque les conseils sont devenus anachroniques en regard des recommandations de suivi des personnes vivant avec le VIH. Quelques adjonctions au texte initial comme l'encadré : combien de participants faut-il dans un essai ?, sont aussi venues le compléter.

comprendre les essais cliniques

1 pourquoi fait-on des essais cliniques ?

Les médicaments traitant l'infection par le VIH ou les maladies associées manquaient cruellement lorsque l'épidémie a débuté, et manquent encore. **Actuellement aucun médicament ne guérit de l'infection par le VIH, mais ceux qui existent permettent de contrôler la maladie.** Les essais cliniques sont faits pour **déterminer ceux qui sont le plus utiles.** Cependant il est nécessaire d'en trouver d'autres, moins toxiques et plus efficaces, surtout sur des virus devenus résistants aux traitements précédents. Les essais cliniques sont faits pour déterminer ceux qui ont ces avantages. Si les médicaments étaient vendus sans être soigneusement testés au préalable, les seules informations disponibles viendraient d'observations anecdotiques ou du fabricant. Les conséquences de la commercialisation de ces produits insuffisamment testés seraient néfastes pour tous.

2 qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une **expérience contrôlée** au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (**efficacité**) et s'il est sans danger (**tolérance**). D'autres essais cherchent à savoir comment utiliser au mieux un médicament déjà connu. Les effets des médicaments testés dans les essais cliniques ne sont pas connus. Il est important de connaître les **risques** ainsi que les **effets bénéfiques** lors d'une participation à un essai. Tous les essais sont différents les uns des autres, il est donc important de savoir à l'avance et de façon précise **en quoi ils consistent avant de vous décider à participer à un essai.**

3 pourquoi ne puis-je pas avoir simplement accès aux produits dont j'ai besoin ?

Chaque médicament utilisé en France doit avoir été approuvé par l'**Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA)** et par l'**Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)** en France qui leur délivre alors ce que l'on appelle l'AMM, Autorisation de Mise sur le Marché. Ces agences passent en revue les informations disponibles issues des essais cliniques pour déterminer si le produit est sûr et s'il peut servir à quelque chose. Si tel est le cas, les agences donnent l'autorisation au laboratoire pharmaceutique de le commercialiser. Un médecin **ne peut prescrire un médicament qu'en fonction de l'indication thérapeutique précise retenue par l'agence**, sauf circonstances exceptionnelles.

4 phase I : le produit est-il sûr ?

Un essai de phase I correspond à la **première utilisation d'un nouveau médicament chez des êtres humains**. Un tel essai vise à montrer comment se comporte ce produit dans le corps humain, après que des expérimentations menées sur des animaux de laboratoire aient conclu à l'intérêt de l'étudier chez l'homme et la femme. Les volontaires qui participent à ces recherches sont souvent des personnes saines, non malades, puisqu'il ne s'agit pas ici de tester l'efficacité du produit mais seulement qu'il n'est pas dangereux. Mais les essais de phase I peuvent aussi être menés avec des volontaires malades, comme c'est le cas pour tester des antirétroviraux, puisqu'il s'agit alors de vérifier aussi si le produit a une utilité contre la cible, le VIH, qui n'existe que chez les humains.

Les effets d'un médicament étudié en phase I sont peu connus. Cette phase est la plus risquée du point de vue des effets inconnus, et parfois dangereux, occasionnés par un nouveau produit. C'est pourquoi les essais de phase I ne recrutent qu'un faible effectif pendant une **courte période** dont la durée dépend de ce que l'on teste (**15 jours pour des antirétroviraux**). On y apprend également **comment le produit se comporte dans l'organisme**, à quelle vitesse il est absorbé par l'intestin, distribué dans le sang, éliminé par les reins ou le foie etc., c'est la pharmacocinétique (*voir pharmacocinétique p.118*) et ce qui se passe **quand on ingère plusieurs doses**, accumulation du produit dans l'organisme etc., c'est la pharmacodynamie (*voir pharmacodynamie p.122*).

5 phase II : le produit sert-il à quelque chose ?

Si une phase I complète conclut à une bonne tolérance du produit, alors on peut aller un peu plus loin dans son exploration. La phase II étudie à la fois si le produit est actif et ses **effets secondaires** sur un **plus grand effectif**.

L'activité ne doit pas être confondue avec l'efficacité : on a ainsi montré que l'AZT est actif dans le sens où il diminue la quantité de virus dans l'organisme, mais cette

Combien de participants faut-il dans un essai ?

Les recherches biomédicales posent des problèmes auxquels les chercheurs tentent de répondre en organisant des essais cliniques. Un tel essai est la traduction d'une hypothèse de départ que l'on veut vérifier en posant une question précise à laquelle il est possible de répondre de manière chiffrée.

Plus concrètement, lorsqu'on se demande si tel antibiotique est intéressant pour traiter telle maladie infectieuse, on monte un essai pour mesurer si une quantité précise du produit utilisé dans des conditions définies permet d'obtenir la guérison des malades dans un temps donné. Le résultat sera donc exprimé en proportion de personnes guéries dans le bras test comparé à la proportion de personnes non guéries dans le bras contrôle au bout du délai prévu.

Mais il est rare que tous les individus réagissent exactement de la même manière. Il y a donc toujours des personnes qui ne répondent pas comme on l'attendait. La réponse à la question posée par l'essai est donc toujours statistique. Elle sera conforme à l'hypothèse de départ si il y a plus de personnes soumises au test qui y répondent comme on l'attend que de personnes non soumises à ce test (bras contrôle) qui ne répondent pas comme on l'attend.

Plus concrètement, la réponse à un traitement testé est positive si plus de personnes qui le prennent, guérissent, que de personnes qui ne le prennent pas, ne guérissent pas. En disant cela, on tient compte de ce que des personnes qui prennent le traitement peuvent ne pas guérir et, simultanément, que des personnes ne le prenant pas peuvent guérir quand même.

Autrement dit, dans un essai, une proportion de gens donnera un résultat divergent de ce que l'on considère comme l'hypothèse de départ.

Il faut donc suffisamment de gens dans l'essai pour que le résultat puisse être valide. Il faut aussi poser les bonnes hypothèses au départ en s'appuyant sur ce que l'on sait déjà. C'est pour cela qu'on ne peut pas résoudre toutes les questions en une seule fois. Ainsi, il faut pouvoir évaluer quelle sera la dispersion des résultats, autrement dit, quelle est l'erreur maximale que l'on peut trouver par rapport à l'hypothèse.

En reprenant l'exemple précédent, il faut estimer au départ quelle proportion de personnes ne réagira pas au traitement testé ou combien de gens peuvent guérir spontanément.

Mais cela détermine du même coup par des calculs que nous ne décrivons pas ici, le nombre de gens nécessaire pour vérifier l'hypothèse de départ, voire même si cette hypothèse est vérifiable. En effet, dans la recherche biomédicale, on considère que cette divergence par rapport à l'hypothèse (souvent symbolisé par p) doit être inférieure à 5 % ($p < 0,05$) pour que le résultat de l'essai soit considéré comme statistiquement significatif.

Dans notre exemple, cela détermine le nombre de participants nécessaires pour que le taux d'erreur estimé reste dans des proportions acceptables afin que le résultat soit considéré comme valable. Si l'estimation a été trop optimiste par rapport à la réalité mesurée, si les résultats divergent trop de ce que l'on attendait dans chaque bras, la démonstration de ce que l'on cherchait n'est pas flagrante, le résultat n'est pas vraiment fiable.

diminution est trop faible pour rendre le produit vraiment efficace s'il est utilisé seul. C'est aussi ce que l'on nomme la démonstration du concept. Comme on ne sait pas exactement à quelle dose l'utiliser à ce stade de développement, les volontaires sont souvent **répartis entre plusieurs groupes (ou bras de l'essai) recevant différentes doses de produit**. L'objectif est alors de déterminer la dose optimale dans les conditions normales d'utilisation, c'est à dire, pour les antirétroviraux, en combinaison avec des produits éprouvés et comparés à un traitement de référence.

Une phase II inclut **plusieurs dizaines à plusieurs centaines de personnes**, elle peut durer de quelques mois à **quelques années** selon le produit étudié. Les personnes recrutées dans ces essais sont celles dont le profil est optimal (pas de déficiences ou de maladies susceptibles de perturber ce qu'on étudie) pour déterminer l'activité propre au produit.

6 phase III : comment le produit se comporte dans les conditions réelles ?

Dès que l'on sait que le produit en question est actif, que l'on connaît sa dose optimale et sa limite de tolérance, on cherche alors à déterminer dans **quelles conditions il est le plus efficace** (associé à quels autres médicaments par exemple) ou comment il se comporte dans des conditions d'utilisation proche du réel.

Plusieurs centaines à plusieurs milliers de personnes sont incluses dans des essais de phase III. Ceux-ci permettent également de détecter des **effets secondaires plus rares** et éventuellement passés inaperçus au cours des essais de phase II. Si les essais de phase III concluent à une efficacité intéressante d'un produit donné, et dans de bonnes conditions de tolérance, **il peut être enregistré puis commercialisé**.

7 comment la recherche contre le sida a-t-elle accéléré ces phases ?

Le processus menant un nouveau médicament du stade expérimental vers la commercialisation effective est classiquement de l'ordre de 7 à 10 ans, en fonction de la plus ou moins grande difficulté à montrer qu'il est efficace et peu dangereux.

De tels délais ne sont pas supportables lorsqu'il s'agit de maladies graves pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement. La modification des procédures administratives en même temps qu'une nouvelle façon d'apprécier l'efficacité des antirétroviraux (par leur effet immédiat sur la charge virale et non par leur effet sur la survenue de maladies opportunistes ou sur le risque de décès) a diminué ce délai de moitié. Les essais sur l'homme et la femme suivent les essais chez l'animal et les essais en laboratoire (in vitro). La durée des essais sur les humains peut être ramenée à 2 ans, accélérant considérablement la rapidité avec laquelle les médicaments sont mis à la disposition de ceux et celles qui en ont besoin. Mais cela se traduit par un manque

d'information à leur égard : au moment où ils arrivent sur le marché, on ne sait pas toujours comment les utiliser au mieux, raison pour laquelle d'autres essais doivent être entrepris. Il est souvent nécessaire de faire suivre les essais d'homologation d'un produit par des études de stratégie de traitement, classés alors dans les essais de phase IV.

8 saurai-je quel traitement j'ai suivi ?

Pas toujours, ou longtemps après le début de l'essai. Le hasard répartit les volontaires dans différents groupes ; à chaque groupe est affecté **soit le traitement étudié soit un traitement déjà connu, dit de référence, soit un placebo**.

Dans un essai de phase I, vous saurez quel produit vous prenez et à quelle dose. Dans un essai de phase II et III, vous ignorerez probablement quel traitement exact vous recevez, **qui dépendra du tirage au sort**. Dans le cas contraire, on dit que l'essai se fait **en ouvert ou sans aveugle**.

Les essais de phase II ou III sont dits contrôlés car l'efficacité du traitement testé est comparée **à un traitement de référence**. Ce traitement peut être un placebo (produit inactif) s'il n'existe aucun autre traitement disponible ayant fait ses preuves. Le groupe dans lequel les personnes reçoivent un placebo ou le produit de référence est appelé « groupe contrôle ». En général le **médecin** qui vous suit pendant l'essai **ignore également** quel traitement vous recevez jusqu'à la fin de l'essai. On dit alors que l'essai se fait en **double-aveugle**, pour le médecin comme pour le patient.

L'intérêt du placebo consiste surtout à pouvoir déterminer précisément si le bénéfice d'un nouveau traitement ou ses effets secondaires sont **bien liés à ce traitement ou à d'autres facteurs, psychologiques par exemple**. Les essais comparatifs permettent d'exclure certains biais : ainsi le fait de consulter pour la première fois un médecin dans le cadre d'un essai clinique peut être rassurant et ce seul retentissement peut influencer favorablement la survenue de phénomènes liés à l'angoisse (fatigue, maux de tête, troubles digestifs, etc.). Ces mêmes signes peuvent également être dus au traitement, de sorte que pour faire la part des choses, il faut savoir si comparativement le produit agit ou pas.

Qu'est-ce qu'un placebo ?

- < c'est un médicament factice
- < il ressemble en tous points dans la mesure du possible au médicament testé (texture, couleur, goût, etc.)
- < si le médicament est un comprimé, le placebo sera un comprimé très similaire
- < si le médicament est un produit intraveineux, le placebo sera intraveineux
- < vous recevrez le placebo ou le produit testé selon un tirage au sort

9 y a-t-il toujours un bras placebo ?

Cela dépend de chaque essai. Par exemple dans un essai visant à traiter les diarrhées à cryptosporidium (un parasite intestinal) contre lesquelles il n'existe pas de traitement vraiment efficace, un placebo peut être utilisé. Mais s'il existe déjà un traitement qui peut vous être utile en raison de votre état de santé, alors il n'est pas éthique de ne pas vous en faire profiter. Dans ce cas il faut que l'essai vous offre une chance égale d'obtenir ce traitement ou le nouveau médicament étudié.

Si vous participez à un **essai avec un placebo**, demandez au préalable à votre médecin s'il est prévu de vous **proposer le traitement en fin d'essai**. Bien sûr ceci ne préfigure aucunement de l'intérêt futur du produit.

Dans les recherches à visée **préventive**, les essais de vaccin notamment, la comparaison avec un placebo est la règle tant qu'on n'a pas déterminé si le produit testé correspond à ce qu'on en attend.

10 pourquoi participer à un essai clinique ?

C'est une décision importante, vous devez vous donner le temps et les moyens d'y réfléchir. Prenez le temps de lire **tous les documents d'information** que votre médecin vous remet, demandez avis aux **associations de lutte contre le sida** qui travaillent sur ce sujet. Parlez en également aux **personnes qui ont déjà pris part à des recherches**, si vous en connaissez. Posez toujours la question de savoir s'il existe d'autres sites investigateurs peut-être plus proches de votre domicile, ou des essais qui s'accorderaient mieux à votre état de santé.

Participer à un essai

- < il peut n'exister aucun traitement pour une maladie qui vous concerne, cet essai vous permet d'accéder à un traitement expérimental
- < un traitement peut déjà exister mais vous ne le supportez pas et il faut en trouver d'autres
 - < votre état ne s'améliore pas malgré les traitements que vous suivez
 - < vous voulez soutenir la recherche
 - < vous souhaitez disposer du suivi médical le plus complet possible.

Ne pas participer à un essai

- < si les critères de l'essai vous obligent à arrêter un de vos traitements
 - < le médicament peut provoquer des effets secondaires
 - < les contraintes de l'essai peuvent être trop lourdes
 - < l'essai ne semble pas intéressant pour vous

11 que dois-je savoir d'autre ?

Il faut peser les **bénéfices** que vous pourrez tirer d'une participation à un essai par rapport aux **inconvénients**. Si vous participez à un essai avec placebo, l'inconvénient principal est de pouvoir tomber dans le bras placebo. Quel que soit le type d'essai, il faut analyser les bénéfices et les risques dans tous les cas de figure, tous les bras de l'essai où un tirage au sort peut vous conduire.

Le placebo est parfois un avantage quand le traitement se révèle plus toxique que prévu ou que son action ne répond pas aux attentes des chercheurs. La **probabilité d'obtenir le placebo** n'est pas toujours d'une chance sur deux. Certains essais répartissent différemment les participants : un tiers auront un placebo, deux tiers, éventuellement répartis dans différents bras, auront le ou les produits testés. Les **inconvénients principaux** résident en fait dans les contraintes de l'essai : visites médicales, prises de sang, autres examens, hospitalisation, etc. Le risque est souvent compensé par la qualité de la surveillance. Encore faut-il s'en assurer, savoir de quels recours vous disposez.

En plus du suivi par les médecins menant l'essai, **VOUS POUVEZ CONTINUER D'ÊTRE SUIVI PAR VOTRE MÉDECIN HABITUEL**. Ne perdez pas de vue que les médecins attachés aux essais cliniques **pourront cesser de vous suivre lorsque l'essai sera terminé**, quels que soient la confiance établie et vos souhaits. Certaines visites imposeront des absences professionnelles. Vos déplacements liés à l'essai devraient être financièrement pris en charge par le promoteur de l'essai. Quels que soient les résultats des examens réalisés au cours de l'essai, vous avez tout intérêt à ce qu'ils soient **communiqués à votre médecin traitant**. Certains examens ne seront disponibles que **beaucoup plus tard** par rapport au jour du prélèvement, voire en fin d'essai, veillez à en être avertis.

L'essai est suivi dès son démarrage par un **comité indépendant** (parfois appelé DSMB, l'appellation anglaise équivalente : data safety monitoring board) qui analyse tous les événements apparaissant pendant l'essai : il peut décider de poursuivre selon le calendrier prévu ou d'interrompre. Ceci survient en cas de survenue d'effets secondaires indésirables imprévus ou trop fréquents, ou encore parce que le traitement testé se révèle nettement plus efficace.

participer à un essai clinique

1 où s'informer sur la tenue de nouveaux essais ?

Jusqu'à présent, **seul votre médecin** vous signalait le début d'un essai lorsqu'il/elle estimait qu'il pouvait s'adresser à vous. L'avantage de cette « pré-sélection » est de vous apporter la certitude que **l'essai peut vous concerner** : vous répondez aux critères d'inclusion. L'inconvénient est que **votre médecin n'a pas toujours connaissance** de ce que d'autres équipes de chercheurs réalisent dans d'autres services ou d'autres hôpitaux. Act Up-Paris a créé un magazine, « Protocoles », à destination des personnes vivant avec le VIH afin de les informer des essais cliniques qui les concernent. Cette publication bimestrielle est distribuée dans de nombreux services hospitaliers. Vous pouvez aussi consulter le site internet **www.actupparis.org** ou bien nous appeler au **01 49 29 44 75** pour vous renseigner. Certaines associations étudient les différents essais cliniques en France. Ce sont principalement celles qui constituent le **groupe inter-associatif TRT-5** : Actions Traitements, Act Up-Paris, Aides, Arcat, Sol En Si, Sida Info Service, Nova Dona, Dessine-moi un mouton **www.trt-5.org**

2 comment s'inscrit-on comme volontaire dans un essai clinique ?

Chaque essai s'adresse à une population différente de personnes infectées. Les personnes appelées à y participer sont définies par les **critères d'inclusion**, celles qui en sont exclues sont définies par les **critères d'exclusion**.

Les critères sont stricts, en général, et certains permettent une lecture souple. Par exemple certains médicaments que vous prenez sont incompatibles avec ceux de l'étude. Lorsque votre médecin vous propose de participer à un essai, il vous met **directement en contact avec les moniteurs de l'essai**. Il est plus difficile de joindre un essai dont on a entendu parler par le bouche à oreille. Si vous savez dans quelle région il se déroule, vous pouvez tenter de joindre le **secrétariat de la COREVIH** (Coordination Régionale de lutte contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine) en demandant les coordonnées à un service hospitalier de maladies infectieuses de la région. Ce centre vous communiquera les coordonnées des médecins responsables de cet essai.

Sinon vous pouvez demander à votre médecin traitant de se renseigner, qu'il soit généraliste en ville ou médecin hospitalier. Ce renseignement sera **plus ou moins long** à obtenir en fonction du degré d'implication de votre médecin dans les circuits où ce type d'information circule. C'est aussi afin de contourner ces obstacles que nous avons plaidé en faveur de la publication d'un registre national des essais cliniques. Bien que le principe en ait été adopté par la loi de santé publique d'août 2004, l'AFSSAPS peine encore à le rendre effectif. À terme, il doit **recenser de façon exhaustive tout essai clinique recrutant en France**.

3 que demande la participation à un essai ?

Avant tout, le **respect des modalités** : visites médicales, relevé de tout événement survenant au cours de l'essai. Tout ce qui vous sera demandé devra vous être **expliqué dans le détail** au préalable. **Notez tout ce qui vous est demandé** : aliments à éviter, recensement des effets secondaires, etc. N'hésitez pas à demander conseil aux médecins ou aux infirmiers pendant toute la durée de l'essai.

Si l'on vous annonce l'arrêt de votre participation à l'essai, n'hésitez pas non plus à en demander les **raisons précises**.

Connaissez les réponses

- < demandez la durée totale de l'essai, outre la période pendant laquelle vous recevrez le traitement expérimental
- < dans une phase I vous saurez quel traitement vous recevez, ce qui n'est pas toujours le cas d'une phase II ou III
- < sachez à l'avance qui appeler 24h/24 en cas de problème
- < continuez de voir votre médecin traitant en dehors de l'essai

4 quelle est la fréquence des visites médicales ?

Elle est **très variable d'un essai à l'autre**, et souvent plus grande au début de l'essai qu'à la fin, de cinq fois par semaine à une fois par mois voire une fois tous les trois mois.

Il arrive aussi que l'on vous hospitalise pendant 24 à 48 heures afin de réaliser des examens complémentaires particuliers. Ceci est particulièrement vrai pour les études de phase I ou II qui nécessitent des prises de sang très rapprochées, toutes les demi-heures parfois, notamment pour étudier les paramètres pharmacologiques.

Les rendez-vous peuvent être **adaptés à votre disponibilité** : demandez par exemple à être hospitalisé plutôt le week-end qu'en semaine, demandez également la durée de chaque visite médicale, démarches administratives comprises, demandez si un **circuit particulier** a été mis en place car il n'y a aucune raison de passer 3 heures dans un hôpital pour une prise de sang ou un entretien de dix minutes avec le médecin.

5 que puis-je demander pour faciliter ma participation à l'essai ?

Demandez si **vos enfants** peuvent rester dans la garderie de l'hôpital pendant vos examens, si vos **frais de transport** de votre domicile à l'hôpital et retour vous seront remboursés, **quand les résultats des examens** vous seront-ils remis, ou tout autre service qui faciliterait votre participation. Demandez aussi de **quelle façon vous serez informé** du déroulement de l'essai en ce qui vous concerne personnellement et de façon générale.

N'hésitez jamais à demander un service qui pourrait vous faciliter la tâche. En cas de refus, **faites-le nous savoir** afin que nous puissions intervenir auprès des responsables de l'essai.

6 ma participation va-t-elle me coûter quelque chose ?

En aucun cas. Tous les frais engagés dans le cadre d'une recherche sont à la charge du promoteur de l'essai. Il ne peut vous être demandé de passer à la caisse de l'hôpital même pour payer le tiers-payant d'une consultation et les frais de laboratoire. Cependant, vos soins ou traitements habituels, hors essai, ne seront pas pris en charge dans le cadre de l'essai.

Dans tous les cas, la législation actuelle prévoit que ne peuvent participer à une recherche biomédicale que les personnes bénéficiant d'un régime d'assurance maladie.

Tous vos frais liés à votre participation peuvent en principe être pris en charge, pensez à en parler à l'avance avec le médecin qui vous suit pendant l'essai afin d'éviter les malentendus.

7 dois-je continuer à voir mon médecin habituel ?

Oui. La participation à un essai ne remplace pas un suivi classique par un médecin connaissant l'infection par le VIH.

D'autres examens que ceux prévus par l'essai peuvent être utiles à l'appréciation de votre état de santé. Il peut y avoir conflit entre **vos intérêt personnel et celui de l'essai** : ainsi, si vous voulez savoir dans quel bras le tirage au sort vous a placé, il est nécessaire de « lever l'aveugle ». Votre médecin traitant peut en faire la demande même si le moniteur de l'essai n'y est pas favorable.

8 que se passe-t-il si je tombe malade pendant l'essai ?

Tout signe banal ou particulier doit être rapporté **au médecin qui vous suit** pendant l'essai. Ceci peut se faire par téléphone.

Quels que soient les signes dont vous souffrez, il faut d'abord savoir s'ils peuvent être dus au traitement de l'essai. En fonction de leur gravité il peut être demandé de « lever l'aveugle » en urgence afin de savoir le jour même si le médicament testé peut expliquer ce qui se passe.

Tous les médicaments ont des effets secondaires plus ou moins marqués : maux de tête, troubles digestifs, etc. Certains peuvent provoquer des maladies graves, voire des décès. Si vous tombez malade à cause du ou des médicaments de l'essai, il pourra vous être proposé de réduire les doses ou d'arrêter le traitement. **Arrêter le traitement ne signifie pas que les médecins cessent de vous suivre.** Leur responsabilité reste engagée et ils/elles doivent mener tous les examens nécessaires et engager tous les traitements possibles pour vous soigner.

Vous pouvez tomber malade pour une raison **indépendante de l'essai.** Dans ce cas, il peut vous être conseillé de vous retirer de l'essai, ou de rester dans l'essai mais en suspendant le traitement. Dans tous les cas, il est important de garder sur vous en permanence **le numéro de téléphone par lequel joindre le site de recherche.**

Si vous devez être hospitalisé en urgence, vous ne serez peut-être pas pris en charge dans le même hôpital. Vous pouvez avoir intérêt à ce que **votre entourage soit au courant** de votre participation à un essai, vous pouvez aussi avoir intérêt à une **grande discrétion**, par exemple dans votre entourage professionnel. Demandez l'avis de votre médecin sur ces considérations.

Comment prendre les médicaments

- < le plus souvent chez vous, parfois à des horaires très précis
- < parfois la prise du traitement se fait à l'hôpital

Les voies d'administration sont multiples

- < intramusculaires (injection dans un muscle)
- < intraveineuse (injection dans une veine)
- < sous-cutanée (injection sous la peau)
- < orale (comprimé ou sirop)
- < aérosol
- < percutanée (crème ou patch sur la peau)

le consentement éclairé

1 qu'est-ce que le consentement éclairé ?

Lors de la proposition de participer à un essai, le médecin est tenu de vous expliquer **tout ce qui vous est nécessaire** pour bien comprendre de quoi il s'agit. Au bout du compte c'est vous qui prenez la décision de participer ou de ne pas participer. Il ne s'agit pas de faire plaisir à son médecin ni d'être timide en matière de demande d'explications complémentaires : **la plus grande clarté vous est due**. Vous pouvez disposer de tout le temps qui vous semble nécessaire avant de donner une réponse définitive. Pendant votre réflexion vous pouvez demander conseil à toute personne extérieure aux médecins chargés de l'essai. Lorsque vous êtes d'accord, vous signez **un formulaire de consentement éclairé exigé par la loi**.

Ceci signifie que **vous reconnaissez avoir été informé** des risques encourus ainsi que des modalités pratiques de l'étude. Les caractéristiques de l'étude doivent vous être expliquées de façon simple et compréhensible. Au besoin un interprète peut être requis. **Vous garderez une copie** personnelle de ce consentement.

Cela ne signifie pas que vous êtes contraints à participer à l'essai jusqu'au bout. **Vous êtes libres de quitter l'essai** à tout moment si vous le souhaitez, sans avoir à le justifier. Si vous quittez un essai, veillez à en **informer le médecin**.

En revanche **ne signez pas si vous n'êtes pas certain** de pouvoir poursuivre l'essai sur toute la durée ou si vous doutez de pouvoir réellement suivre ses contraintes.

Le recueil du consentement des **mineurs non émancipés** ou des personnes atteintes de troubles psychiatriques est différent. Le consentement est demandé aux parents ou au tuteur légal. La participation de **personnes incarcérées** à des essais cliniques est également possible, mais dans la pratique, elle est rare.

2 de quelles garanties puis-je bénéficier ?

Plusieurs étapes précèdent le démarrage d'un essai clinique. Outre la réflexion fournie par ceux et celles qui l'ont conçu, qui ne suffit pas toujours pour assurer le maximum de respect des considérations éthiques, d'autres comités se prononcent : dans le cas des essais menés sous l'égide de l'Agence Nationale de Recherches sur le sida (ANRS), l'**Action Coordonnée n°5 (AC5)** est la cellule qui élabore et discute le programme des recherches cliniques. De façon plus ou moins précoce, les associations constituant le **groupe inter associatif TRT-5** sont consultées pour donner leur avis sur la méthodologie de chaque essai, ainsi que sur ses aspects pratiques et éthiques.

Ensuite, **l'essai est soumis à l'approbation d'un CPP**, Comité de Protection des Personnes. Ce groupe n'est pas un comité d'éthique à proprement parler, sa mission est de veiller à l'accord entre le protocole de l'essai et le **respect de la loi sur la protection des personnes participant à une recherche biomédicale**. Il vérifie que l'effort et les risques encourus par les volontaires ne sont pas démesurés par rapport à l'objectif de la recherche. Il contrôle que tout est mis en œuvre pour assurer la sécurité des personnes dans l'essai et que l'intérêt des personnes qui participent prime sur celui de la science ou de la société.

L'autorité administrative autorisant un essai est l'**AFSSAPS** pour les essais de médicaments ou le **ministère de la Santé** pour les essais de dispositifs médicaux. Tous les essais doivent leur être soumis. En cours d'essai, un **Comité Indépendant passe en revue les résultats** de tolérance et d'efficacité, de façon à pouvoir modifier ou interrompre à tout moment l'essai si un événement majeur survient. Ceci peut être une « mauvaise surprise » (apparition de troubles d'une gravité inattendue) comme une « bonne surprise » (efficacité largement supérieure à ce qui était attendu).

3 peut-on être amené à signer plusieurs consentements pour un même essai ?

Outre le consentement éclairé précédant votre participation, votre médecin investigateur peut vous demander de signer un autre document à tout moment : c'est le cas lorsque l'essai doit être **modifié de façon substantielle** (modification de sa durée, modification de l'un des traitements etc). Ces modifications sont approuvées par le CPP et l'autorité compétente au même titre que l'essai lui-même.



quand un essai s'arrête

1 que se passe-t-il à la fin d'un essai ?

Lorsque l'essai atteint sa fin, les volontaires passent la visite de sortie.

Au cours de votre dernière visite, on vous informera de l'arrêt du traitement tel qu'il était défini dans le protocole. En cas de succès et si vous le souhaitez, le produit testé **peut éventuellement vous être proposé**. Vous disposerez dans ce cas effectivement du médicament testé et non d'un placebo.

Mais la durée de l'essai n'est pas celle de votre participation. Ce n'est qu'une fois que la dernière personne entrée dans l'essai a achevé sa période de traitement que les données peuvent être analysées. Avant cette analyse, les données qui ont été collectées doivent être mises au propre. Lorsque c'est fait, la base de données est « gelée », plus aucune donnée ne peut y être ajoutée ou retirée, et, si l'essai s'est effectué en aveugle, on peut alors **vous dire dans quel bras** le tirage au sort vous a placé.

L'analyse elle-même peut être longue, c'est pourquoi des **délais très longs** peuvent s'écouler entre le moment de votre dernière visite et le jour où les résultats de l'essai sont connus. En tant que participant à une recherche, vous avez le **droit d'être informés de ces résultats** en priorité.

2 comment quitte-t-on un essai ?

Encore une fois, **vous êtes libre de quitter l'essai à tout moment**, sans avoir à fournir d'explication et sans préjudice pour votre suivi médical. Au cas où vous tomberiez malade en cours d'essai, votre médecin peut vous proposer d'en sortir.

autres moyens d'accéder à de nouveaux médicaments

1 autorisation temporaire d'utilisation nominative

La procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative existe depuis 1986. **Elle permet à tout médecin de s'adresser à l'AFSSAPS** pour prescrire un médicament à un malade donné alors que le médicament n'est pas encore homologué ou qu'il n'est pas prévu pour répondre au besoin particulier de ce malade.

L'Agence évalue au cas par cas chaque demande en s'appuyant sur un comité d'experts qui vérifie que l'efficacité et la sécurité d'un médicament sont présumées, en l'état des connaissances scientifiques, et que celui-ci est susceptible de présenter un bénéfice réel (article L.601-2 du Code de la Santé Publique).

Ensuite, le laboratoire qui fabrique le médicament est libre de dispenser le produit gracieusement ou à titre onéreux. Cette procédure est **assez laborieuse** et n'est pas adaptée à un nombre important de malades.

ATU égale accès compassionnel mais encore ?

- < concerne des produits au stade expérimental
 - < dont l'efficacité n'est pas encore garantie
 - < dont la toxicité n'est pas complètement connue
 - < qui nécessitent encore des essais cliniques
- < auxquels vous ne pouvez peut-être pas participer
 - < que votre médecin ne connaît pas forcément
- < et qui nécessitent souvent l'intervention décisive des associations pour voir le jour

2 autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

Lorsqu'un laboratoire s'apprête à déposer une demande de mise sur le marché d'un nouveau médicament, il est censé disposer de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance du produit. Afin de ne pas attendre la fin des procédures de mise sur le marché, ce que beaucoup ne peuvent se permettre du fait de leur état de santé, les critères définissant un groupe de population susceptible de bénéficier de ce nouveau médicament en urgence sont étudiés. Ce groupe est ce que l'on appelle **une cohorte**. **Toute personne répondant à ces critères peut faire l'objet d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).**

Une fois l'ATU décidée par l'AFSSAPS, le médecin peut s'adresser directement au fabricant pour obtenir le médicament ainsi que toutes informations utiles à son emploi.

6.5

3 médicaments commercialisés

Certains essais utilisent des médicaments **déjà présents sur le marché**. Ces essais visent par exemple à en tirer un meilleur parti en précisant à quel moment de l'infection ou d'une maladie ils sont le plus efficace, etc. Votre médecin pourrait vous les prescrire **sans vous proposer de participer à un essai**. Il peut aussi prescrire un médicament en dehors des indications retenues par l'AFSSAPS.

Cependant les informations fournies par les essais sont précieuses, elles permettent de traiter plus efficacement. De tels essais vous imposent des contraintes que vous n'auriez peut-être pas en suivant simplement un traitement, ils vous permettent d'avoir un suivi particulier souvent plus complet (visites médicales, analyses biologiques plus nombreuses, etc.)

4 octroi humanitaire

Ce dispositif désigne principalement un effort particulier fait par un laboratoire pharmaceutique pour délivrer gracieusement un produit déjà commercialisé à des populations qui ne peuvent y accéder du fait de son coût par exemple. Depuis la création de l'ATU en France, cette mise à disposition gracieuse n'existe plus en France mais concerne principalement les pays à faibles ressources.

quelles questions dois-je me poser ?

1 au sujet de l'essai

- < Quel est son nom ?
- < Quel type d'essai ? Contrôlé par placebo ? Ouvert ? Randomisé ? Etc.
- < Y a-t-il des périodes d'hospitalisation ?
- < Combien de temps durent-elles ?
- < Combien y a-t-il de visites ?
- < Correspondent-elles aux visites habituelles pour mon suivi personnel ?
- < Que fait-on pendant ces visites ?
- < Combien de temps dure chacune d'elles ?
- < Le site est-il aménagé en fonction des visites ?
- < L'essai est-il mené dans d'autres centres ?
- < Y a-t-il un centre mieux situé ?
- < Y a-t-il des interprètes parlant ma langue ?
- < Y a-t-il une garde d'enfants ? Y a-t-il des examens ou des analyses pratiques à chaque visite ?

- < Quand l'essai débute-t-il ?
- < Combien de temps durera-t-il ?
- < Que se passe-t-il si je rate une visite ou si j'oublie de prendre le traitement ?
- < Que dois-je faire chez moi ?
- < Qu'est-ce que je ne dois pas faire pendant l'essai ?
- < Les produits utilisés dans l'essai sont-ils disponibles en dehors de l'essai ? -Si oui, où et comment puis-je en disposer ?
- < Quelles analyses et quels examens seront pratiqués avant le début de l'essai ?
- < Et en cours d'essai ?
- < Aurai-je les résultats de ces tests ? Quand ?
- < Combien de tubes sont-ils prélevés à chaque prise de sang ?
- < Que fait-on de chacun d'eux ?
- < Certaines analyses ne seront-elles faites qu'en fin d'essai ? Et pourquoi ? Leurs résultats me manqueront-ils pour prendre certaines décisions ?

2 au sujet des produits utilisés dans l'essai

- < Ce produit a-t-il déjà été utilisé ?
- < Dans quelles conditions ?
- < Quels sont les résultats des essais déjà menés ?
- < Quels autres médicaments sont utilisés pour les mêmes indications ?
- < Quels sont les critères d'analyse de l'essai ?
- < Quel type de preuve peut montrer que ce produit est efficace ?
- < Quels sont les effets secondaires immédiats ?
- < Quels sont les effets à long terme de ce produit ?
- < Comment va-t-on m'aider à atténuer ces effets secondaires ?
- < En quoi consiste exactement ce produit ? À quelle famille chimique appartient-il ?
- < Quelle est la fréquence de prise du traitement ?
- < Sous quelle forme le traitement est-il donné ? Comprimés ? Gélules ? Sirop ? Injections ?
- < Le traitement doit-il être pris à l'hôpital ?
- < Puis-je le prendre chez moi ?
- < Le traitement est-il distribué sur le site investigateur ou ailleurs ?
- < La prise de ce traitement va-t-elle affecter ma vie quotidienne ?

3 le consentement éclairé

- < Combien de consultations sont prévues au total ?
- < Le médecin m'informerait-il à chaque consultation du déroulement général de l'essai ?
- < La confidentialité de la participation à cet essai est-elle respectée ?

6.6

- < Qui sera mis au courant de mon état de santé ?
- < Comment les informations seront-elles codées pour protéger ma vie privée ?
- < Le formulaire de consentement décrit-il tous les risques et tous les bénéfices attendus ?
- < Quelle information écrite me fournit-on ?
- < Selon quel rythme le comité indépendant analysera-t-il les résultats de l'essai ?
- < Comment serai-je informé des changements éventuels ?
- < En cas de changement important de l'essai, y aura-t-il un nouveau recueil de consentement ?
- < Puis-je participer à un autre essai en même temps que celui-ci ?
- < Combien de temps après cet essai pourrai-je participer à un autre essai ?

4 indemnisation, défraiement

- < Me demandera-t-on de payer quoi que ce soit ?
- < Qui finance cet essai ?
- < Qui prendra en charge les éventuelles complications sur ma santé ?
- < Cet essai comporte-t-il ou non un bénéfice direct ?
- < Recevrai-je une indemnisation pour ma participation ?
- < Les frais de transport et autres occasionnés par les visites seront-ils couverts ?
- < Le traitement pourra-t-il m'être dispensé même si je quitte l'étude ?

5 prises alimentaires, autres médicaments

- < Dois-je prendre les médicaments avec un estomac vide ou avec des aliments ?
- < Y a-t-il des aliments à éviter ou au contraire certains sont-ils conseillés ?
- < Si je suis déjà un régime alimentaire, dois-je le poursuivre ?
- < Puis-je boire de l'alcool ?
- < Puis-je prendre des drogues récréatives ?
- < Puis-je prendre d'autres médicaments ? Lesquels ?
- < Comment mon médecin traitant habituel va-t-il coordonner mon suivi avec l'équipe de l'essai ?
- < Quels sont les médicaments interdits au cours de l'essai ?
- < Pourquoi ?
- < Que faire si j'en ai vraiment besoin ?
- < Puis-je prendre en plus les médicaments destinés à traiter ou prévenir d'autres maladies qui me concernent ?
- < Qu'en est-il des autres médicaments : antidépresseurs, somnifères, vitamines, etc. ?
- < Un traitement contraceptif est-il obligatoire au cours de l'essai ?
- < Quels types de contraceptifs oraux puis-je prendre ?

6 sortir de l'essai

- < Que se passe-t-il si mon état de santé s'aggrave au cours de l'essai ? - Devrai-je obligatoirement quitter l'essai ou changer de traitement tout en restant dans l'essai ?
- < Quand saurai-je exactement dans quel bras le tirage au sort m'a placé ?
- < Si je suis sous placebo, pourrais-je bénéficier du traitement à la sortie de l'essai ?
- < Puis-je prendre le produit à la fin de l'essai dans tous les cas ? Et même si les résultats ne sont pas en faveur du produit ?
- < Que devient la disponibilité du produit si le fabricant arrête le développement du produit ?
- < Comment le protocole prévoit-il d'analyser les résultats de l'essai ?
- < Qui prendra la décision d'arrêter l'essai et comment ?
- < Comment le protocole définit-il un échec thérapeutique ?
- < Que prévoit l'essai pour le cas des patients en échec thérapeutique ?
- < De quel suivi médical disposerai-je à la fin de l'essai ?
- < Aurais-je le même suivi si je quitte l'essai volontairement ?
- < Ferai-je l'objet d'un suivi à plus long terme ?
- < Bénéficierai-je également de ce suivi si mon départ est volontaire ?
- < Que se passera-t-il si l'essai est arrêté prématurément ?
- < Comment serai-je informé des résultats de l'essai ?
- < Pourrai-je participer à d'autres essais avec ce ou ces médicaments ?
- < Aurai-je au fur et à mesure les résultats d'autres essais utilisant ce ou ces produits ?

comment un essai clinique voit-il le jour ?

1 essai mené sous l'égide de l'ANRS

Une idée d'essai germe dans l'esprit d'un médecin chercheur. Il en parle avec l'équipe avec laquelle il a déjà mené des essais. Ensemble ils présentent un projet à une cellule scientifique de l'ANRS à la suite d'un appel d'offre. Cette cellule étudie l'ensemble des projets, en retient certains, rejettent ceux qui lui semblent sans intérêt.

Les essais cliniques retenus sont soumis à l'Action Coordonnée n°5 (AC5) pour ce qui concerne l'infection à VIH ou l'Action Coordonnée n°24 (AC24) pour les essais concernant les hépatites ou d'autres instances pour des recherches non thérapeutiques (recherches vaccinales, études de physiopathologie, recherches internationales, études de cohorte, etc). Elles en discutent les modalités pratiques, l'intérêt scientifique et la méthode. Des représentants associatifs siègent dans ces comités et émettent un avis dès cette étape de l'organisation de l'essai.

Les investigateurs chargés de mener cet essai en rédigent le protocole en même temps qu'ils proposent à d'autres équipes d'y participer et qu'ils préparent toutes les solutions techniques (choix des laboratoires pour les analyses des prélèvements sanguins, standardisation des techniques, etc.). Le protocole fait la navette entre les uns et les autres jusqu'à ce qu'un accord soit trouvé. Ces premières étapes peuvent durer de 4 mois à 2 ans.

L'essai finalisé est ensuite soumis pour approbation définitive à l'AC compétente et aux responsables de la qualité des essais. Il est soumis pour consultation au groupe TRT-5 qui émet un avis sur le respect des aspects éthiques, sur les contraintes auxquelles les volontaires seront soumis, sur la façon d'améliorer les aspects pratiques afin de faciliter leur participation, sur l'information fournie aux personnes auxquelles on propose l'essai, et discute éventuellement certains aspects avec les investigateurs jusqu'à trouver un compromis satisfaisant. Ces dernières discussions peuvent durer de quelques jours à quelques semaines.

L'essai est alors soumis au CPP (Comité de Protection des Personnes) du lieu où se trouve le promoteur. Ce comité veille à l'adéquation entre l'essai et la loi sur les recherches biomédicales. Il est également soumis à l'AFSSAPS pour un essai de médicament ou au ministère de la Santé pour un essai de dispositif médical qui donne ou non son autorisation. Ces deux dernières étapes durent plusieurs mois.

Muni de ces autorisations, il peut alors débiter : les médecins procèdent au recrutement des volontaires.

2 les autres essais

Il s'agit souvent d'essais menés par l'industrie pharmaceutique lorsqu'il s'agit de médicaments. En général, chaque essai fait partie d'un plan de développement d'un nouveau produit conçu d'avance et pouvant s'étaler sur plusieurs années. Il est discuté par des responsables de la recherche clinique travaillant le plus souvent avec des médecins hospitaliers. Mais lorsque les industriels en question sont des sociétés multinationales, ces phases d'élaboration peuvent se dérouler ailleurs qu'en France et les protocoles proposés localement déjà finalisés à des cliniciens.

Lorsqu'un médecin hospitalier est intéressé par un essai, et selon le stade de développement du nouveau médicament, le protocole peut être étudié et les contacts pris avec les laboratoires d'analyses afin de choisir les solutions techniques (choix des laboratoires pour les analyses des prélèvements sanguins, standardisation des techniques, etc.).

L'essai n'est pas toujours soumis au groupe TRT-5. Ceci dépend de la volonté des industriels de consulter réellement les associations avant le début des essais. Certains essais ne sont connus des associations que beaucoup plus tard, souvent parce que des participants cherchent à s'informer sur ce qu'on leur a proposé.

L'essai est soumis au CPP ainsi qu'aux autorités compétentes pour obtenir les autorisations indispensables. Lorsqu'elles sont données, il peut alors débiter : les médecins procèdent au recrutement des volontaires.

6.7