

Module 8. Rôle de la recherche dans la réponse aux maladies émergentes



Module 8. Infections émergentes

Rôle de la recherche clinique dans la réponse aux maladies émergentes

Xavier Anglaret,

Université de Bordeaux - Inserm UMR 1219, IRD EMR 271, France

Xavier.Anglaret@u-bordeaux.fr

Module 8. Infections émergentes

Rôle de la recherche clinique dans la réponse aux maladies émergentes

Comment mener des essais cliniques vite et bien pour répondre à une
urgence ?

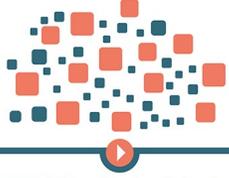
Notions clés N°1 :

Au cœur de la recherche clinique il y a des gens

- Il n'y a pas d'amélioration de la prévention ou du traitement d'une maladie sans recherche clinique.
 - La *recherche* clinique est complémentaire de *l'expérience* clinique.
 - Les bons cliniciens posent les bonnes questions et formulent les bonnes hypothèses.
- La recherche clinique est avant toute chose une histoire *d'individus* :
 - Des *personnes* participent à la recherche
 - Des *personnes* forment les équipes de soins qui sont directement en contact avec les participants à la recherche

Les rapports soignés/soignants sont centraux en médecine, ils le sont donc aussi en recherche clinique.

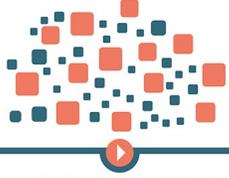
- **En recherche cliniques, les relations soignés/soignants sont encadrées par des textes *déontologiques*, qui affirment une notion centrale : « les soignants sont au service de leur soigné, et doivent faire passer son intérêt en premier. »**



Notions clés N°2 :

Les règles protègent les personnes participantes

- La recherche clinique s'est beaucoup structurée dans les 30 dernières années. Cette structuration s'est faite par des textes :
 - Législatifs ou réglementaires (qui fixent des règles qui s'imposent par le droit)
 - De « bonnes pratiques » (qui fixent des règles communes, de nature professionnelle). *Ex: BPC des ICH*
 - Déontologiques (qui affirment des principes). *Ex: Déclaration d'Helsinki.*
- Une grande partie de cette structuration a pour objectif la minimisation des risques pour le participant
 - Un essai randomisé qui débute avec la certitude qu'il y a « zéro risque » pour le participants n'existe pas.
 - La compréhension de la notion de *bénéfices/risques* est essentielle : même si une intervention a des risques faibles, elle ne sera pas admissible si elle a zéro bénéfices.
 - Tous les essais *randomisés* sont construits sur la notion *d'ambivalence*.
- **Cette structuration a entraîné la professionnalisation des acteurs, rassemblés dans des taches spécifiques et de plus en plus complexes**



Notions clés N°3 :

Réaliser un essai clinique est (de plus en plus) complexe

Nombreux acteurs :

- Comités d’Ethique
- Autorités réglementaires
- Promoteur
- Centre de coordination méthodologique
- Pharmacie coordonnatrice
- Laboratoire coordonnateur
- Equipes « investigatrices »
- **Participants**
- **Société civile**
- Conseil Scientifique
- Comité de Surveillance
- (Industriels fabriquant les médicaments)

Si on veut aller vite, la solution :

- *n’est pas* de supprimer des acteurs ou des étapes.
- *est de préparer* en amont, *simplifier* au maximum et *coordonner* activement ensuite.

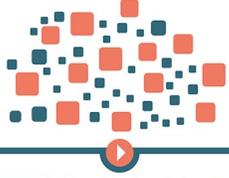
ça nécessite beaucoup de ressources humaines dédiées, avant, pendant et après.

Notions clés N°4 :

La qualité des hypothèses de base est primordiale

- *Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique*
- Les essais cliniques qui sont construits sur des intuitions ou des hypothèses faibles :
 - Exposent *inutilement* les participants à des risques *
 - Sollicitent *inutilement* la société au détriment de recherches plus utiles.
 - Font perdre du temps

* *La notion de « risque faible » est subtile. Un traitement qui présente un risque de complication grave potentiellement mortelle de 1 sur 1 million de prise a un « risque faible ». Si on donne ce traitement a 1 milliard de personnes et qu'il a zéro bénéfice, on aura tué 1000 personnes sans en sauver aucune.*



Notions clés N°5 :

Les étapes à franchir pour valider un traitement sont très codifiées

- Phases précliniques :

- *in vitro*
- *ex vivo*
- *in vivo (rongeurs, primates...)*

- Phases cliniques

- ~~○ phase 1 : sécurité, dose maximale~~
- ~~○ phase 2 : dose optimale, tolérance, signal d'efficacité~~
- phase 3 : preuve d'efficacité

Dans des épidémies récentes (Ebola, Covid19) on a reconceptualisé le concept de *repositionnement*.

- Utilisation dans une nouvelle indication de médicaments déjà utilisés auparavant chez l'homme dans une autre indication
- Permet de shunter les phases 1 et 2

Ce concept n'est valide que si :

- Les hypothèses issues des phases précliniques sont solides (*cf* diapositive précédente)
- Les essais cliniques sont *adaptatifs*, pour intégrer en temps réel les nouvelles connaissances
- Les spécificités du rapport médicament/maladie (CMI, pharmacocinétique, tolérance...) sont prises en compte

Notions clés N°6 :

La rigueur des méthodes utilisées est primordiale

- *Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique*
- Les essais cliniques construits sur des hypothèses solides... mais réalisés sans utiliser les méthodes appropriées sont contreproductifs :
 - Font perdre du temps, de l'argent, des chances...
 - Ajoutent à la confusion.
- Les acteurs de la recherche qui sont trop dogmatiques sont contreproductifs :
 - Font perdre du temps, de l'argent, des chances... ajoutent à la confusion
- Il faut savoir distinguer la lettre et l'esprit
- Il faut savoir être *adaptatif*
- La règle N°1 est la transparence et la confrontation avec les pairs

Conclusion

- Il n'y a pas de différence de fond entre la recherche clinique en situation d'urgence épidémique et la recherche clinique en situation « moins urgente »
- Il y a dans les deux cas une vraie difficulté à concilier :
 - La rigueur, qui protège le participant et garantit la qualité des réponses
 - La complexité des règles, qui peut paraître (et être) paralysante
 - La réactivité
- Quelques pistes :
 - Préparer, en :
 - ✓ Réfléchissant et agissant en amont avec tous les acteurs
 - ✓ intégrant la simplification comme une priorité,
 - ✓ anticipant les points de blocage, notamment :
 - Ressources humaines
 - Réglementaires
 - Logistiques