

Essais cliniques : épisode 1 ! ^[1]

Innovation ^[2]

Les essais cliniques de phase 1 sont les premières études effectuées sur des êtres humains. En oncologie, elles ont la particularité d'être menées, non sur des sujets sains, mais bel et bien sur des patients atteints de cancer.

Marie M., 63 ans, souffre d'un cancer du sein que l'on ne parvient pas à guérir. À cours d'option, son oncologue lui a parlé d'un essai clinique de phase 1 pour lequel le recrutement des patients est en cours. « *Il y a peu de chances pour que ce médicament me guérisse, mais je vais quand même le faire* », déclare-t-elle. « *J'aimerais que ce qui m'arrive serve à quelque chose... Qui sait ? Peut-être cela aidera-t-il d'autres patientes à l'avenir ?* »

Sélectionner les « bons » patients

Ne participe pas à un essai clinique qui veut, surtout en oncologie ! Il y a plusieurs critères d'éligibilité. D'abord, il faut généralement avoir épuisé tous les autres traitements oncologiques. Ensuite, il faut que le patient ait des fonctions physiologiques, hématologiques, hépatiques et rénales adéquates. C'est essentiel pour étudier la toxicité et la pharmacocinétique, c'est-à-dire la façon dont l'organisme métabolise un médicament. Il faut aussi que le cancer du patient ait un profil spécifique, même pour une étude de phase 1. On ne fait presque plus d'essai clinique "général" où on testerait une molécule sur n'importe quel cancer. Aujourd'hui, c'est plus ciblé : on se focalise sur telle ou telle aberration moléculaire ou génétique dans les cellules cancéreuses.

Quels tests avant la phase 1 ?

Évidemment, rien n'est entrepris sans le consentement éclairé des patients, surtout en phase 1 où le risque de toxicité ne peut être écarté. Et pour cause : c'est l'une des premières choses que l'on cherche à savoir : cette nouvelle molécule est-elle sans danger pour l'homme ? à quelle dose et à quelle fréquence peut-elle être administrée ?

Avant d'être testé sur l'homme, tout nouveau traitement oncologique est soigneusement étudié en laboratoire. Les chercheurs vont d'abord le tester sur des cellules cancéreuses in vitro (1). Si la molécule a un effet positif et notable sur l'activité cancéreuse, elle est ensuite étudiée sur des animaux, souvent des souris porteuses d'un cancer humain. Si ça fonctionne toujours, on réalise une étude toxicologique animale. Et si celle-ci s'avère rassurante, on peut alors commencer à demander les autorisations nécessaires pour mener une étude de phase 1.

À la recherche de la dose « parfaite »

Il ne suffit pas de trouver une substance efficace pour contrer l'activité cancéreuse. Encore faut-il déterminer le bon dosage ! C'est-à-dire une dose qui donne les mêmes résultats qu'en laboratoire, tout en n'étant pas toxique pour l'homme (seuil de toxicité). Ici, les médecins avancent pas à pas, prudemment. En général, on commence avec 3 patients. Le 1er reçoit 10

% de ce qu'on va appeler la « dose-souris », c'est-à-dire la dose qui, proportionnellement, a donné une toxicité bien définie chez la souris. Une semaine plus tard, le 2e patient reçoit la même chose. Et une semaine après, le 3e patient commence lui aussi le traitement à cette même dose. Si les 3 patients les tolèrent, on augmente progressivement les doses jusqu'à atteindre celle qui n'est plus tolérée... Ce qui définit la MTD (« Maximum Tolerated Dose ») ou, au moins, la dose qui permet d'atteindre l'objectif biochimique qui avait été obtenu en laboratoire (2). Au moindre doute, l'essai est reconduit sur une nouvelle cohorte de 3 patients (3).

Des patients suivis de très près

Tout patient qui participe à un essai clinique de phase 1 est suivi de très près par une équipe médicale spécialisée. La première dose est toujours administrée dans le cadre d'une hospitalisation. Afin d'étudier la façon dont la substance testée se comporte dans son corps, le patient se soumet à plusieurs prises de sang, analyses d'urine, voire une biopsie durant les 24 à 36 premières heures. Si tout va bien, il peut éventuellement retourner chez lui après quelques jours, mais il devra venir à l'hôpital 2 à 3 fois par semaine durant toute la durée de l'essai clinique. Les 6 premières semaines sont cruciales : c'est durant ce laps de temps qu'une éventuelle toxicité se manifesterait... Et que le sort de la nouvelle molécule se décidera. Va-t-on laisser tomber ou poursuivre plus avant ? La suite au prochain épisode !

(1) Un processus est dit « in vitro » lorsqu'il est effectué en éprouvette ou en laboratoire.

(2) Dans le cas des traitements d'immunothérapie, cette augmentation des doses n'a pas lieu d'être, car les éventuels effets ne sont pas « dose-dépendants ».

(3) Au final, selon les études, entre 6 et 9 volontaires participent à un essai clinique de phase 1.

Source URL: <https://www.novartis.be/fr/stories/le-monde-de-linnovation/essais-cliniques-episode-1>

Links

[1] <https://www.novartis.be/fr/stories/le-monde-de-linnovation/essais-cliniques-episode-1>

[2] <https://www.novartis.be/fr/stories/innovations>