

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2020 - 2021

N°72

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

BOUDET Emilie, 03 Novembre 1994 – Saint Jean de Braye

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03 Septembre 2021

Conduite d'essais cliniques pédiatriques dans les troubles du spectre de l'autisme :

Problématiques rencontrées

JURY

Président : Mme. MAUPOIL Véronique, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres : Mme. PLICHON Chloé, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU TOURS

Mr. BREDELOUX Pierre, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

Dr. MALVY Joëlle, Pédiopsychiatre, Praticien hospitalier, CHRU TOURS

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **16 PROFESSEURS**

|                     |              |  |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI            | Hassan       | CHIMIE PHYSIQUE                            |
| ANTIER              | Daniel       | PHARMACIE CLINIQUE                         |
| BRAND               | Denys        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER           | Stéphane     | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| CHOURPA             | Igor         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| CLASTRE             | Marc         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| EMOND               | Patrick      | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile       | PHARMACOGNOSIE                             |
| GIRAUDEAU           | Bruno        | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| LANOTTE             | Philippe     | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| MAHEO               | Karine       | PHYSIOLOGIE                                |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique    | PHARMACOLOGIE                              |
| POUPLARD            | Claire       | HEMATOLOGIE                                |
| THIBAUT             | Gilles       | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE                           |

### **3 PROFESSEURS EMERITES**

|            |             |  |
|------------|-------------|--|
| AGAFOVON   | Viatcheslav | CHIMIE PHYSIQUE                            |
| GUILLOTEAU | Denis       | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| BARIN      | Francis     | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

|                    |           |  |
|--------------------|-----------|--|
| ALLARD-VANNIER     | Emilie    | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| ARLICOT            | Nicolas   | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| AUBREY             | Nicolas   | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| BAKRI              | Françoise | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE       |
| BESSON             | Pierre    | PHYSIOLOGIE                                |
| BIRER-WILLIAMS     | Caroline  | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| BONNIER            | Franck    | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| BORDY              | Romain    | PHARMACOLOGIE                              |
| BOUESOCQUE-DELAYE  | Leslie    | PHARMACOGNOSIE                             |
| BOUVIN-PLEY        | Mélanie   | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT           | Martine   | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX          | Pierre    | PHARMACOLOGIE                              |
| DAVID              | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |

DELAYE  
 DENEVAULT  
 DOUZIECH-EYROLLES  
 DUMAS  
 GERMON  
 GLEVAREC  
 HERVE-AUBERT  
 JUSTE  
 LAJOIE  
 LANOUE  
 MARC  
 MARCHAIS  
 MAVEL  
 MUNNIER  
 OMBETTA-GOKA  
 OUDIN  
 PASQUALIN  
 PRIE  
 RESPAUD  
 SOUCE  
 TAUBER  
 VELGE-ROUSSEL  
 VERCOULLIE  
 VERGOTE  
 VIERRON  
 ZHANG

Pierre-Olivier  
 Caroline  
 Laurence  
 Jean-François  
 Stéphanie  
 Gaëlle  
 Katel  
 Matthieu  
 Laurie  
 Arnaud  
 Jillian  
 Hervé  
 Sylvie  
 Emilie  
 Jean-Edouard  
 Audrey  
 Côme  
 Gildas  
 Renaud  
 Martin  
 Clovis  
 Florence  
 Johnny  
 Jackie  
 Emilie  
 Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
 BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES  
 PHARMACIE GALENIQUE  
 CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 PHARMACIE GALENIQUE  
 CHIMIE ORGANIQUE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 PHARMACOLOGIE  
 CHIMIE ORGANIQUE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 PHARMACOLOGIE

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER                      Antoine                      BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### 1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON                      Sylvie                      INSERM

### 2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC                      Marie-Noëlle                      INRA  
 MOIRE                      Nathalie                      INRA

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN                      Susan                      ANGLAIS

### 1 PAST

JOYEUX                      VINCENT                      Filière Pharmacie

### 3 AHU

FOUCAULT                      Amélie                      HEMATOLOGIE  
 FOUCAULT-FRUCHARD                      Laura                      PHARMACIE CLINIQUE  
 MARLET                      Julien                      MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

A Madame Véronique Maupoil, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous accordez à mon travail, ultime étape de mon parcours universitaire.

A Monsieur Pierre Bredeloux, d'avoir accepté d'être le responsable universitaire de ma thèse. A ce titre, je vous remercie pour votre intérêt et pour vos conseils qui ont participé à l'amélioration de mon travail. Je vous remercie également pour vos enseignements très enrichissants qui me sont très utiles quotidiennement.

A Madame Chloé Plichon, ma directrice de thèse, pour avoir accepté d'encadrer ma thèse et pour m'avoir accompagné tout au long de sa rédaction. Plus globalement, je te remercie de m'avoir fait découvrir le monde des essais cliniques lors de mon externat de 5<sup>ème</sup> année de Pharmacie. Cet apprentissage a été le point de départ de ma carrière professionnelle et je ne saurai te remercier assez pour tout ce que j'ai appris à tes côtés.

Au Docteur Joëlle Malvy, examinatrice de ma thèse, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris le temps de prendre connaissance de mon travail. Le partage de votre expertise sur les troubles du spectre de l'autisme et de votre compréhension des attentes des professionnels de santé et des familles mèneront à d'intéressantes discussions.

A mes parents et à mes soeurs, pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années et pour toujours m'avoir poussé à donner le meilleur de moi-même.

A tous mes proches et amis avec qui j'ai passé une vie étudiante pleine de bons moments et dont les souvenirs resteront gravés dans ma mémoire.

Enfin, un grand merci aux équipes de Servier France et Suède, d'avoir partagé avec moi leurs expériences et savoirs, de m'avoir fait grandir et m'avoir permis de devenir le chef de projet clinique que je suis aujourd'hui.

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Remerciements.....   | 4  |
| Liste des abréviations .....                               | 7  |
| Liste des tableaux.....                                    | 9  |
| Liste des figures .....                                    | 10 |
| INTRODUCTION .....   | 11 |
| I. Les troubles du spectre de l'autisme.....               | 13 |
| 1. Généralités .....                                       | 13 |
| 2. Prévalence .....  | 15 |
| 3. Etiologie .....   | 15 |
| a. Les facteurs génétiques.....                            | 16 |
| b. Les facteurs environnementaux .....                     | 16 |
| 4. Pathologies et troubles associés.....                   | 17 |
| 5. Dépistage et diagnostic .....                           | 17 |
| 6. Prise en charge des TSA.....                            | 20 |
| a. Au niveau mondial .....                                 | 20 |
| b. En France .....   | 25 |
| 7. Les études cliniques dans les TSA.....                  | 28 |
| II. Essais cliniques : généralités et réglementations..... | 30 |
| 1. Généralités sur les essais cliniques .....              | 30 |
| a. Définition d'un essai clinique.....                     | 31 |
| b. Méthodologie des essais cliniques.....                  | 32 |
| 2. Les principaux acteurs des essais cliniques.....        | 36 |
| a. Le promoteur .....                                      | 37 |
| b. L'investigateur .....                                   | 39 |

|  |    |
|--|----|
| c. Le participant.....   | 40 |
| d. L'autorité compétente .....   | 42 |
| e. Le comité d'éthique.....  | 43 |
| 3. Réglementations applicables aux essais cliniques .....  | 44 |
| a. Réglementations internationales .....   | 44 |
| b. Règlements européens.....   | 48 |
| 4. Développement clinique pédiatrique .....  | 51 |
| a. Réglementation américaine.....  | 52 |
| b. Réglementation européenne.....  | 54 |
| III. Problématiques dans la conduite d'une étude de Phase III au sein d'une population pédiatrique présentant des TSA..... | 59 |
| 1. Problématiques réglementaires et éthiques.....  | 60 |
| a. Recueil du consentement et de l'assentiment.....  | 60 |
| b. Le placebo comme comparateur .....  | 64 |
| 2. Problématiques scientifiques et opérationnelles .....   | 67 |
| a. Sélection des pays participants.....  | 67 |
| b. Le protocole .....  | 70 |
| c. Organisation des centres .....  | 77 |
| d. Evaluation de l'efficacité du médicament expérimental .....   | 78 |
| e. Recrutement de participant .....  | 81 |
| CONCLUSION.....  | 87 |
| BIBLIOGRAPHIE.....   | 89 |

## Liste des abréviations

|        |  |
|--------|--|
| ABA    | : Applied Behavior Analysis                              |
| ADI-R  | : Autism Diagnostic Interview - Revised                  |
| ADOS   | : Autism Diagnostic Observation Schedule                 |
| AMM    | : Autorisation de mise sur le marché                     |
| ARC    | : Attaché de Recherche Clinique                          |
| BI     | : Brochure Investigateur                                 |
| BPC    | : Bonnes Pratiques Cliniques                             |
| BPCA   | : Best Pharmaceuticals for Children Act                  |
| CARS   | : Childhood Autism Rating Scale                          |
| CHMP   | : Committee for Medicinal Products for Human Use         |
| CIM    | : Classification Internationale des Maladies             |
| CRA    | : Centre de Ressources Autisme                           |
| CRF    | : Case Report Form                                       |
| CRO    | : Contract Research Organisation                         |
| CTD    | : Common Technical Document                              |
| DSM    | : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders  |
| EMA    | : European Medicines Agency                              |
| FDA    | : Food and Drug Administration                           |
| FDAAA  | : Food and Drug Administration Amendment Act             |
| FDASIA | : Food and Drug Administration Safety and Innovation Act |
| FFP    | : Fédération Française de Psychiatrie                    |
| FIC    | : Formulaire d'Information et de Consentement            |
| HAS    | : Haute Autorité de Santé                                |
| ICH    | : International Council for Harmonisation                |
| Q-CHAT | : Quantitative CHECKlist for Autism in Toddlers          |



|        |   |
|--------|---|
| M-CHAT | : Modified CHecklist for Autism in Toddlers   |
| NIH    | : National Institutes of Health   |
| OMS    | : Organisation Mondiale de la Santé   |
| PECS   | : Picture Exchange Communication System   |
| PeRC   | : Peadiatric Review Committee   |
| PIP    | : Plan d'Investigation Pédiatrique  |
| PREA   | : Paediatric Research Equity Act  |
| PDCO   | : Paediatric Comittee   |
| PUMA   | : Paediatric Use Marketing Authorisation  |
| SCQ    | : Social Communication Questionnaire  |
| TEACCH | : Treatment and Education of Autistic and related Communication<br>handicapped Children |
| TED    | : Trouble Envahissant du Développement  |
| TSA    | : Trouble du Spectre de l'Autisme   |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1: Comparaison des réglementations pédiatriques Europe versus Etats-Unis .. | 58 |
| Tableau 2: Prospection et sélection des pays.....                                   | 68 |
| Tableau 3: Faisabilité et sélection des centres investigateurs.....                 | 71 |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : De l'idée au produit : genèse d'un médicament, LEEM.....   | 31 |
| Figure 2: Corrélation entre les phases de développement et le type d'étude.....                                     | 33 |
| Figure 3: Les phases du développement clinique d'un médicament.....   | 36 |
| Figure 4: Principaux acteurs des essais cliniques.....  | 37 |
| Figure 5: Processus d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques selon le règlement n°536/2014 ..... | 50 |
| Figure 6: Schéma de l'étude de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité du bumétanide .....                   | 60 |
| Figure 7: Exemple de support visuel des activités quotidiennes.....   | 74 |
| Figure 8: Exemple d'illustration de la mesure de la pression artérielle .....                                       | 74 |
| Figure 9: Exemple d'illustration des examens à réaliser lors d'une visite au centre investigateur.....              | 75 |

# INTRODUCTION

Les troubles du spectre de l'autisme, anciennement nommés troubles envahissants du développement, sont des troubles d'origine neurodéveloppementaux caractérisés par un déficit de la communication et des interactions sociales et par le caractère restreint et répétitif des comportements et des centres d'intérêts.

L'âge d'apparition, la forme clinique sous laquelle se présente ce trouble et les symptômes associés varient d'une personne à une autre, c'est pourquoi la prise en charge des troubles du spectre de l'autisme est personnalisée. Les particularités cliniques de ce trouble ont un impact sur le quotidien des personnes ainsi que sur celui de leur famille, c'est pourquoi l'ensemble de la famille est généralement impliqué dans le processus de diagnostic et de prise en charge de ces personnes.

La prévalence mondiale des troubles du spectre de l'autisme se situe aux alentours de 1%. Cette prévalence n'a cessé d'augmenter ces dernières années du fait notamment de la modification des critères diagnostiques suite à la mise à jour des classifications internationales, d'un diagnostic de plus en plus précoce, d'une augmentation de la formation des professionnels de santé et d'une sensibilisation de la population générale sur ce trouble.

A ce jour, de nombreuses questions restent en suspens. En effet, l'étiologie de ce trouble est multifactorielle (génétique et environnementale) et de nombreux facteurs à l'origine de l'autisme n'ont toujours pas été identifiés.

Les troubles du spectre de l'autisme représentent un enjeu de santé publique majeur pour lequel le besoin de recherche médicale est important du fait du manque de connaissances sur son origine et de l'absence d'un consensus international sur la prise en charge de ce trouble. En effet, le manque de connaissance sur son étiologie rend difficile le développement d'un traitement ciblé. Ainsi, malgré une amélioration du diagnostic afin de prendre en charge le plus tôt possible ces personnes et une amélioration des thérapies disponibles, le besoin d'accompagnement et de nouvelles alternatives thérapeutiques reste présent car aucun traitement de fond n'est à ce jour disponible, c'est pourquoi de nombreuses institutions publiques et privées s'intéressent à ce handicap.

Dans l'objectif de proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques, les laboratoires pharmaceutiques sont constamment à la recherche de nouvelles molécules ou de nouvelles cibles pour les médicaments actuellement sur le marché. La réalisation d'études cliniques est alors une étape indispensable afin de déterminer l'efficacité et la sécurité du médicament expérimental en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Ces essais cliniques sont rigoureusement encadrés et doivent être conduits dans le respect des différentes réglementations applicables tant au niveau international qu'au niveau national. La principale difficulté des laboratoires pharmaceutiques est donc de répondre aux besoins médicaux émergents tout en réalisant des essais cliniques respectant les requis réglementaires et permettant de collecter les données nécessaires pour démontrer l'efficacité du candidat médicament.

A ce jour, de nombreux essais cliniques sont réalisés aussi bien chez les adultes que chez les enfants et adolescents présentant des troubles autistiques afin d'élargir les alternatives thérapeutiques de la prise en charge des symptômes centraux (interactions sociales, comportements...) et associés (troubles du sommeil, hyperactivité...) à l'autisme. Cependant, lors du développement clinique d'un traitement médicamenteux dont l'objectif est la prise en charge des troubles du spectre de l'autisme, les promoteurs se heurtent à différentes problématiques pouvant être liées à la population cible, aux réglementations applicables ou bien encore à l'organisation des centres investigateurs.

L'objectif de ce travail est de présenter les problématiques pouvant être rencontrées lors de la réalisation d'une étude de phase III évaluant l'efficacité d'un traitement médicamenteux dans l'amélioration des symptômes centraux des troubles autistiques chez les enfants et les solutions pouvant être proposées afin de les pallier. Pour ce faire, cette thèse définira dans un premier temps les troubles du spectre de l'autisme et les alternatives thérapeutiques disponibles à ce jour. Dans un second temps, un rappel sur les essais cliniques et le cadre réglementaire s'appliquant au développement clinique d'un médicament pédiatrique sera présenté avant de terminer par les difficultés pouvant être rencontrées par les promoteurs lors de la réalisation d'une étude de phase III dans cette indication et les solutions pouvant être mises en place pour y remédier.

# I. Les troubles du spectre de l'autisme

## 1. Généralités

Au fil des années, la description de l'autisme n'a cessé d'évoluer. Les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) sont des troubles neurodéveloppementaux précoces responsables de difficultés de communication, d'interactions sociales et de comportement répétitifs et stéréotypés. Les TSA ne sont pas considérés comme une pathologie mais comme un handicap ayant des conséquences aussi bien sur le plan familial et social que sur le plan professionnel, c'est pourquoi ils sont reconnus comme un problème de santé publique depuis plusieurs années.

Le terme « autisme » apparaît pour la première fois en 1943 suite à la description, par le pédopsychiatre Leo Kanner, de onze cas d'enfants âgés de 2 à 8 ans présentant un trouble autistique du contact affectif qu'il nomma autisme infantile (1). Les principaux symptômes présents chez ces enfants étaient les suivants :

- L'isolement et/ou le retrait social
- Le besoin obsessionnel d'immuabilité
- Des difficultés de langage
- Des comportements répétitifs et compulsifs

A partir de ces observations, Kanner décrit les caractéristiques comportementales des enfants autistes de la façon suivante : une incapacité à développer des relations avec d'autres personnes avant l'âge de 30 mois, des problèmes de développement du langage et des comportements obsessionnels et ritualisés (routiniers).

A la même époque, Hans Asperger, un pédiatre autrichien, décrit une psychopathie autistique présente chez l'enfant et persistant à l'âge adulte. Les enfants présentant cette psychopathie autistique étaient intelligents et avaient un développement du langage normal, cependant ils avaient des difficultés sociales marquées, un défaut de compréhension d'autrui et des intérêts bien définis et restreints (2). Cette psychopathie sera appelée par la suite syndrome d'Asperger.

Il faudra attendre 1980 et la publication du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux III (DSM-III) par l'Association Américaine de Psychiatrie pour obtenir une description de l'autisme infantile et des troubles envahissants du développement (TED). Celui-ci sera révisé en 1994 (DSM-IV) et fera apparaître pour la première fois le terme de trouble autistique. Dans le DSM-IV, le trouble autistique est alors regroupé sous le terme de TED avec les quatre troubles suivants : le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance, le syndrome de Rett et le trouble envahissant du développement non spécifié (3).

Dans le DSM-IV, les TED sont caractérisés sous la forme d'une triade symptomatique (altération qualitative de l'interaction sociale, altération qualitative de la communication et comportements et centres d'intérêt restreints, répétitifs et stéréotypés) dont les premiers symptômes apparaissent durant les premières années de la vie (avant l'âge de trois ans).

Ces manifestations cliniques varient selon le stade de développement et l'âge de la personne.

En parallèle du DSM-IV, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publie en 1993 la dixième édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) (4) qui reprend la classification du DSM-IV. Les TED sont alors définis comme un ensemble de troubles incluant :

- L'autisme infantile
- L'autisme atypique
- Le syndrome d'Asperger
- Le syndrome de Rett
- Les autres troubles désintégratifs de l'enfance
- L'hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
- Les autres troubles envahissants du développement.

Actuellement les deux classifications sur lesquelles s'appuyer pour définir l'autisme sont le DSM-V [Annexe 1] (5), publié en 2013 et la CIM-11 [Annexe 2](6), publiée en 2018. La CIM-10 a été mise à jour suite à la publication du DSM-V afin de s'aligner à la définition des TSA présente dans le DSM-V.

L'objectif de ces classifications est de mettre à disposition des professionnels de santé un langage diagnostique commun afin d'obtenir un diagnostic fiable.

Dans le DSM-V, le terme de TED a été remplacé par l'appellation Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) dans le but de rendre compte de l'hétérogénéité clinique des troubles autistiques. Les TSA regroupent en effet le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance et le trouble envahissant du développement non spécifié.

Les TSA sont caractérisés selon leur niveau de gravité (allant d'une forme légère à une forme plus sévère) et par la dyade symptomatique suivante :

### **1. Des déficits de communication et d'interactions sociales**

Les personnes présentent généralement des déficits de réciprocité sociale ou émotionnelle, des déficits des comportements non verbaux et des déficits du développement ou du maintien de la compréhension des relations sociales.

### **2. Le caractère restreint et répétitif des comportements, des centres d'intérêt ou des activités**

Ce deuxième symptôme se manifeste par des mouvements répétitifs ou stéréotypés, une intolérance aux changements et un besoin de routine, des intérêts restreints et fixes (anormaux dans leur intensité ou leur but) et une hyper ou hyposensibilité aux stimuli sensoriels.

Pour pouvoir établir le diagnostic de TSA, ces symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement de l'enfant et occasionner un retentissement cliniquement significatif sur la vie quotidienne.

## **2. Prévalence**

Il a longtemps été difficile d'évaluer et d'obtenir la prévalence de l'autisme dans la population générale. En 2009, Fombonne a publié une revue de la littérature dans laquelle il a analysé les résultats de 43 études menées dans le monde afin d'estimer la prévalence des TSA et des TED (7). La prévalence est définie comme le nombre de cas de TSA/TED au sein d'une population définie. Elle est à différencier de l'incidence qui correspond au nombre de nouveaux cas de TSA/TED par an.

A partir de ces 43 études, Fombonne estime la prévalence des TED à 60-70 cas pour 10 000 personnes soit environ 1 personne sur 150 et celle des troubles autistiques à 20,6 personnes sur 10 000 personnes soit 1 cas sur 500. Cette revue a également montré que les garçons étaient quatre fois plus touchés que les filles (sex ratio de 4,2 :1).

Dans la revue de la littérature publiée en 2012, la prévalence des TSA et des TED est stable : elle est d'environ 62 cas pour 10 000 personnes pour les TED et 17 cas pour 10 000 personnes pour les TSA (8).

A ce jour, la prévalence mondiale des TSA est estimée à 0,63 % (1 enfant sur 160 présente un trouble autistique)(9).

Ces 15-20 dernières années, une augmentation constante de la prévalence a été constatée. Celle-ci peut être expliquée par le fait que certaines études avaient été réalisées avant la création du DSM-III et que les critères diagnostiques étaient fondés sur une appréciation clinique des symptômes par les médecins.

Par ailleurs, les éléments suivants peuvent également expliquer la hausse observée de la prévalence : l'apparition des différentes classifications (DSM-V et CIM-11), la modification des critères diagnostiques, le diagnostic de plus en plus précoce, les recommandations réalisées par les autorités de santé ainsi que la meilleure connaissance des TSA chez les professionnels de santé et la communication auprès de la population générale.

## **3. Etiologie**

L'hétérogénéité clinique de l'autisme a longtemps été un obstacle à la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les TSA.

Malgré une amélioration des connaissances sur l'autisme au cours de ces dernières années, la cause exacte à l'origine de ce trouble n'est toujours pas élucidée. A ce jour, il est établi que les TSA ont une origine multifactorielle impliquant à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.



## **a. Les facteurs génétiques**

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'étiologie des TSA puisque dans 80% des cas, les TSA sont héréditaires. Dans la majorité des cas, le risque génétique des TSA est polygénique impliquant des polymorphismes nucléotidiques, des mutations spontanées et des variations du nombre d'allèles (microdélétions ou duplications) (10).

Les dernières années de recherches ont permis l'identification d'allèles spécifiques contribuant au TSA. En effet, plus de 200 mutations génétiques telles que des mutations des gènes synaptiques NLGN3, NLGN4X ou SHANK3 ont été identifiées comme jouant un rôle dans la survenue de ce trouble. Le résultat de ces recherches suggère que l'autisme pourrait être causé par une multitude d'altérations génétiques affectant principalement les voies biologiques de développement et de plasticité cérébrale notamment les voies de l'acide N-méthyl-D-aspartique, de l'acide gamma-aminobutyrique ainsi que les voies moléculaires d'adhésion cellulaire.

A elles seules, l'ensemble des mutations génétiques ne suffisent pas à expliquer l'apparition des TSA c'est pourquoi une origine multifactorielle a été émise. Ainsi, additionnellement aux facteurs génétiques, des facteurs environnementaux également seraient impliqués dans la survenue des TSA.

## **b. Les facteurs environnementaux**

De nombreux facteurs environnementaux ont été identifiés comme augmentant le risque de développement de TSA. Les principaux facteurs sont les suivants (11):

### **- L'âge parental**

La méta-analyse de 27 études réalisée par Wu et al. a permis de montrer une augmentation du risque de TSA chez la progéniture pour chaque augmentation de 10 ans de l'âge maternel et paternel.

### **- Des facteurs prénataux, périnataux et néonataux**

Les principaux facteurs prénataux mis en évidence sont le diabète gestationnel, les saignements pendant la grossesse, les infections intra-utérines et l'exposition à des événements de vie stressants.

Parmi les facteurs de risques périnataux et néonataux rapportés dans la littérature, nous pouvons citer plusieurs complications liées à l'accouchement telles qu'un accouchement par césarienne, une hypoxie du nouveau-né, une naissance prématurée ainsi que des carences chez le nouveau-né (anémie), une hyperbilirubinémie ou bien des difficultés respiratoires.

### **- L'utilisation de certains médicaments**

La prise de valproate de sodium (un antiépileptique) ou bien d'antidépresseurs durant le premier trimestre de grossesse multiplierait par deux le risque de développement d'un TSA.

- **L'exposition à des toxines (insecticides, produits chimiques synthétiques, métaux lourds...)**

Les facteurs génétiques et environnementaux présentés ci-dessus sont donc en partie responsable de la survenue des TSA cependant malgré les avancées de la recherche, l'ensemble des facteurs à l'origine des TSA restent à ce jour non identifié.

#### **4. Pathologies et troubles associés**

Les personnes atteintes de TSA présentent fréquemment des troubles associés c'est pourquoi un bilan médical exhaustif et multidisciplinaire est indispensable lors du diagnostic.

Les pathologies le plus souvent associées au TSA sont (12):

- **Les troubles neurodéveloppementaux**

Un retard mental est présent dans 50% des cas chez les personnes autistes cependant ce retard mental est absent chez les personnes atteintes du syndrome d'Asperger. Il est profond dans 32% des cas et léger dans 18 % des cas.

- **Les troubles psychiatriques**

Les principaux troubles psychiatriques associés sont les troubles anxieux (27% des cas), des troubles de l'humeur (12,5% des cas) ainsi que les troubles obsessionnels compulsifs (7% des cas). Les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité sont également associés au TSA dans 25 à 43% des cas.

- **Les troubles du sommeil**

50 à 80% des personnes présentant des TSA sont sujets à des insomnies.

- **L'épilepsie**

12 à 26% des cas sont également atteints d'épilepsie avec un risque plus élevée chez les filles et les adolescents.

- **Les troubles gastro-intestinaux**

Les plus fréquents sont la constipation chronique, la diarrhée ainsi que les douleurs abdominales.

#### **5. Dépistage et diagnostic**

Afin de prendre en charge rapidement des personnes présentant un trouble autistique, il est impératif de dépister et diagnostiquer ce trouble le plus précocement possible. Les premières recommandations concernant le dépistage et le diagnostic des troubles autistiques ont été émises en France en 2005 par la Haute Autorité de Santé (HAS) en

association avec la Fédération Française de Psychiatrie (FFP). Ces recommandations s'adressent aux parents ainsi qu'aux professionnels de santé amenés à suivre régulièrement les enfants depuis leur plus jeune âge (13).

Il est demandé aux parents et aux professionnels de santé d'être très vigilants concernant les signes d'alerte susceptibles d'être évocateur d'un TSA. Les signes d'alerte majeurs chez le jeune enfant sont les suivants :

- Quel que soit l'âge de l'enfant
  - L'inquiétude des parents concernant le développement de leur enfant (en termes de communication sociale et de langage),
  - Une régression des habiletés langagières ou relationnelles, en l'absence d'anomalies détectées lors d'examen neurologique.
- Chez les jeunes enfants
  - Une absence de babillage, de pointage à distance ou d'autres gestes sociaux pour communiquer à 12 mois et au-delà,
  - Une absence de mots à 18 mois et au-delà,
  - Une absence d'association de mots à 24 mois et au-delà.

Il peut être plus difficile pour les parents d'identifier des signes d'alertes. Cependant certains signes sont bien spécifiques et aisément identifiables par les parents : un manque d'intérêt de l'enfant pour les membres de son entourage, peu de contacts oculaires échangés voire un évitement du regard, une impression de surdité (l'enfant réagit peu à son prénom), une gêne au toucher et/ou caresses, peu d'expressions faciales, une résistance au changement de routine, une pauvreté de vocalisations, un vocabulaire restreint, des mouvements moteurs répétitifs, un manque de curiosité et d'exploration de l'environnement, les objets sont utilisés par l'enfant de manière inhabituelle...

A ces signes d'alertes majeurs s'ajoutent également des particularités comportementales telles que des troubles du sommeil, des difficultés de diversification alimentaire et de régulation des émotions.

Les premiers signes évocateurs peuvent donc être détectés assez tôt durant l'enfance, en général aux alentours des 18 mois. Plusieurs outils peuvent être utilisés pour faciliter le dépistage chez les jeunes enfants :

- **Le M-CHAT** (Modified CHECKlist for Autism in Toddlers) (14)

Il s'agit d'un outil de dépistage développé en 2001 afin d'améliorer la sensibilité du CHAT (Modified CHECKlist for Autism in Toddlers) et pouvant être utilisés chez les enfants entre 16 et 30 mois.

Le M-CHAT correspond à un questionnaire de 23 questions fermées devant être posées aux parents de l'enfant. Le test est considéré comme significatif si les parents répondent Non à deux questions critiques ou à trois questions (critiques ou non).

Le M-CHAT a été révisé en 2009 (M-CHAT-R) et une annexe permettant le suivi a également été ajoutée lors de cette révision (15). Le M-CHAT-R Test de suivi doit être utilisé en association avec le M-CHAT-R et permettra de suivre plus particulièrement les items pour lequel l'enfant a échoué.

Il est important de noter qu'un test significatif ne suffit pas à poser un diagnostic d'autisme. Si à l'issue du M-CHAT-R Test de suivi, l'enfant est dépisté positif, la prise en charge de l'enfant afin de poser un diagnostic le plus tôt possible est alors fortement recommandée.

- **Le Q-CHAT** (Quantitative CHecklist for Autism in Toddlers) (16)

Ce questionnaire a été développé en 2008 et comprend 25 questions. Il peut être utilisé pour les enfants âgés de 18 et 24 mois. Pour chaque question, les parents disposent de 5 propositions de réponses permettant ainsi de nuancer les réponses. Des items concernant le langage et la présence ou non de stéréotypies (absent dans le M-CHAT) sont présents dans ce questionnaire.

- **Le Social Communication Questionnaire (SCQ)** (17)

Développé en 2003, ce questionnaire se compose de 2 versions : une version permettant d'évaluer la vie entière de l'enfant et une autre version axée sur le comportement actuel de l'enfant. Avant son utilisation, le professionnel de santé doit s'assurer que l'enfant présente un âge mental d'au moins 2 ans. Les parents répondront aux 40 questions fermées du SCQ puis les réponses seront cotées par le professionnel de santé.

Il existe également d'autres outils de dépistage pour les enfants et adolescents tels que l'Autism Spectrum Screening Questionnaire, l'Autism spectrum Quotient ou bien le Social Responsiveness Scale Second edition.

A l'issue des tests de dépistage, si le résultat indique un risque potentiel de trouble autistique, le diagnostic doit alors être posé le plus rapidement possible. Le diagnostic des TSA est exclusivement clinique, il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique ou examen permettant de poser ce diagnostic.

Le diagnostic est avant tout une évaluation multidisciplinaire (observations cliniques, utilisation d'outils, examen pédiatrique, bilan orthophonique et du développement moteur...) et doit prendre en compte la personne dans sa globalité. Il repose avant tout sur la définition des TSA ainsi que sur les critères définis dans les deux classifications internationales vues précédemment et disponible en annexe : la CIM-11 et le DSM-V. Pour répondre aux critères de l'autisme, la personne doit présenter trois symptômes sur trois dans la catégorie A et deux symptômes sur quatre dans la catégorie B du DSM-V.

De plus, l'utilisation de certains outils diagnostics est fortement recommandée. Il en existe un grand nombre. Parmi les plus utilisés, on retrouve :

- **Autism Diagnostic Observation Schedule – second edition (ADOS-2)** (18)

L'ADOS-2 est un outil d'observation semi-structuré s'appuyant sur le DSM-IV pouvant être utilisé chez les enfants à partir de deux ans et jusqu'à l'âge adulte. Cet outil se

compose de cinq modules (correspondants à différentes tranches d'âge) et permet l'évaluation de la communication, de l'interaction sociale et du jeu ou de l'utilisation imaginative d'un matériel dans le cadre d'un dépistage de l'autisme.

Un seul module est utilisé selon l'âge de la personne et son niveau de langage expressif. La durée d'évaluation est comprise entre 30 et 45 minutes.

L'évaluation est réalisée par le professionnel de santé suite à l'observation du comportement de l'enfant lors des différentes mises en situation.

- **Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (19)**

L'ADI-R est un questionnaire utilisé pour réaliser un entretien semi-structuré d'environ 2h30 avec les parents ou le tuteur de l'enfant pour lequel on suspecte un trouble autistique. Cet outil s'appuie sur les critères du DSM-IV et de la CIM 10 et s'applique aux enfants d'au moins 3 ans et dont l'âge développemental est d'au moins 18 mois. L'objectif de ce questionnaire est d'évaluer les comportements déviants dans les domaines des interactions sociales réciproques, de la communication et du langage et des comportements stéréotypés et répétitifs en tenant compte des descriptions actuelles et passées des comportements de l'enfant.

- **Childhood Autism Rating Scale (CARS)(20)**

La CARS est une échelle d'évaluation basée sur les comportements de l'enfant. Elle comprend un entretien avec la famille de l'enfant et une observation des comportements de l'enfant. Cette échelle, réalisée sur une durée d'environ 1 heure, regroupe 15 catégories et permet d'identifier les enfants présentant un TSA, de les différencier des enfants présentant d'autres troubles du développement, d'apprécier l'intensité des troubles autistiques (forme légère à sévère) et de mesurer les comportements de l'enfant lors des interactions avec les parents et le professionnel de santé.

Entre le dépistage et la pose du diagnostic, plusieurs mois voire années peuvent s'écouler. La prise en charge de ce trouble devant être précoce afin de limiter son impact sur le quotidien de l'enfant et de sa famille, il est primordial d'entamer l'ensemble des démarches dès la suspicion d'un TSA.

## **6. Prise en charge des TSA**

### **a. Au niveau mondial**

A ce jour, il n'existe aucun consensus international concernant les stratégies de prise en charge des TSA. Chaque pays émet ses propres recommandations, cependant de nombreux pays s'accordent sur le fait que la prise en charge de ce handicap doit débiter le plus tôt possible, être personnalisée et adaptée aux compétences et difficultés de chaque personne.

Il existe de nombreuses méthodes, interventions et techniques pour prendre en charge les symptômes des TSA. Celles-ci peuvent être classées en deux catégories : les thérapies éducatives, développementales et comportementales et les thérapies médicamenteuses.

### **Les thérapies éducatives, développementales et comportementales**

De nombreuses thérapies ont été développées, ciblant à la fois les symptômes centraux et les symptômes associés aux TSA.

Les méthodes ou programmes les plus fréquemment utilisés sont les suivants :

- **L'analyse appliquée du comportement** (ABA : Applied Behavior Analysis)(21)

Cette méthode, largement acceptée et utilisée par les professionnels de santé, est une thérapie comportementale s'appuyant sur les théories d'apprentissage et de conditionnement. Elle propose une stimulation très active de l'enfant pour accompagner chaque nouvel apprentissage et s'appuie sur un système de récompense (éloge verbal, récompense comestible...) afin d'encourager les comportements positifs et décourager/ignorer les comportements inappropriés.

La méthode ABA est réalisée par des psychologues ou des éducateurs sous forme de séances individuelles intensives (environ 40h par semaine) en collaboration avec la famille de l'enfant. Il existe différentes méthodes ABA dont :

- L'intervention comportementale intensive précoce (EIBI: Early Intensive Behavioral Intervention) utilise une approche pédagogique très structurée pour développer chez l'enfant des comportements considérés comme positifs (tel que la communication sociale) et réduire les comportements indésirables (tels que les crises de colère, l'agressivité...). Cette méthode est généralement utilisée chez les jeunes enfants (âgés de moins de 5 ans).
- L'apprentissage par essais discrets (DTT : Discrete Trial Training) s'appuie sur une série d'essais pour enseigner chaque étape d'un comportement ou d'une réponse souhaitée. Le renforcement positif est utilisé pour récompenser les comportements positifs, les comportements incorrects sont ignorés.
- Le programme de Denver (ESDM : Early Start Denver Model) cible les enfants entre 12 et 48 mois et permet de développer leurs compétences sociales, linguistiques et cognitives à l'aide de jeux ou d'activités conjointes réalisés avec les parents et les thérapeutes.
- Le traitement des réponses pivots (PRT : Pivotal Response Treatment) ayant pour objectif d'accroître la motivation de l'enfant à apprendre, à contrôler son comportement et à établir une communication avec les autres.
- Le comportement verbal (VBI : Verbal Behavioral Intervention) orienté sur l'acquisition par l'enfant de compétences verbales.

L'utilisation précoce (avant l'âge de 3 ans) et intensive de cette thérapie permettrait d'aboutir à des résultats remarquables : près de la moitié des enfants bénéficiant de ce

traitement gagnent des points de quotient intellectuel significatifs et sont intégrés dans les classes ordinaires. Cependant, cette méthode présente également des limites telles que le temps requis pour constater des améliorations et le manque de motivation occasionnel de l'enfant.

- **Le programme TEACCH** (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped CHildren)(22)

Ce programme s'appuie sur une approche développementale et repose sur une prise en charge cognitive et comportementale afin d'aider la personne à développer ses compétences et à lui enseigner des stratégies de compensation. Cette approche consiste à structurer l'environnement spatiotemporel de la personne de manière à lui faire acquérir une certaine autonomie.

Le programme TEACCH est réalisé par des professionnels formés à cette méthode sous forme de séance individuelle ou collective en collaboration avec les parents des enfants ou avec l'entourage de la personne. L'objectif de cette méthode est d'augmenter la communication, les apprentissages et les comportements sociaux adaptés, de diminuer les comportements inappropriés, d'aider au développement de nouvelles aptitudes et de faciliter l'inclusion des personnes en milieu ordinaire.

Le programme TEACCH a pour objectif d'améliorer l'attention, la relation et le comportement général de l'enfant permettant alors une meilleure qualité de vie pour l'enfant ainsi que sa famille. A l'aide de ce programme, les parents seront plus à même de comprendre les réactions de leur enfant, de s'adapter à lui et de mettre en pratique les principes de l'éducation structurée dans leur vie quotidienne afin de décupler le potentiel de leur enfant et faciliter son épanouissement.

- **Le système de communication par échange d'image** (PECS : Picture Exchange Communication System)(23)

Le PECS est un système permettant aux personnes n'ayant pas ou peu de capacités de communication de communiquer à l'aide d'images. Cela leur permet d'approcher une personne et d'échanger avec celle-ci à travers les images. Cette méthode est principalement utilisée chez les très jeunes enfants et compense l'absence de langage fonctionnel. L'enfant peut alors utiliser ce système pour communiquer une demande, une pensée ou tout ce qui peut être symbolisé sur une carte ou une image.

Cette méthode passe par l'enseignement du choix de l'image représentant l'objet ou l'activité désirée et la manière de la présenter à autrui de façon à obtenir le résultat souhaité. Une fois ces premières étapes apprises, l'enfant pourra apprendre à construire des phrases en alignant différentes images et à répondre à des questions.

Le principal avantage de ce système de communication est qu'il peut être utilisé à la fois à l'école et à la maison.

Il existe de nombreuses autres interventions parmi lesquelles les interventions précoces menées par les parents ou les professionnels de santé et les interventions axées sur les aptitudes sociales.

La Thérapie d'Echange et de Développement (TED) (24) est un exemple d'intervention précoce. Elle a été développée au centre hospitalier régional universitaire de Tours afin de développer les capacités d'échange, de réciprocité, d'interaction, de communication et d'adaptation à l'environnement de l'enfant. Préalablement à l'initiation de la TED, les difficultés et capacités de l'enfant ainsi que l'environnement dans lequel l'interaction avec l'enfant est optimale sont établis. Des séances individuelles seront ensuite réalisées entre un thérapeute et l'enfant, sous forme de jeu, afin de favoriser le développement d'actions et de communication. Cette thérapie s'appuie donc sur un échange ludique entre l'enfant et le thérapeute et place l'enfant comme l'acteur de ses progrès. L'enfant pourra par la suite être inclus dans un petit groupe de soin, lui permettant d'être confronté à des contextes et scénarios plus complexes.

Les interventions axées sur les aptitudes sociales comprennent entre autres la médiation par des pairs, les récits sociaux et des modélisations sous forme de vidéo. Elles ont pour objectif le contrôle des émotions, l'acquisition de compétences de base afin de tenir une conversation ainsi que l'acquisition de compétences en communication non verbale, l'initiation, la réponse et le maintien des interactions sociales.

D'autres stratégies plus focalisées sont également utilisées telles que la prise en charge orthophonique permettant ainsi une amélioration des difficultés de communication verbale ou encore la rééducation psychomotrice afin d'améliorer les domaines sensoriels et moteurs. Les personnes présentant un TSA peuvent également avoir recours à des psychothérapies comme les thérapies cognitives, la musicothérapie ou encore la médiation par les animaux dans le but de travailler sur les interactions sociales, la gestion de leurs émotions et des troubles du comportement et d'améliorer les déficits cognitifs observés tels que des difficultés de concentration, de traitements des informations... Il est cependant important de noter que toutes ces interventions/méthodes n'ont pas le même niveau de preuve quant à leur efficacité, c'est pourquoi il est important que la stratégie de prise en charge de la personne autiste soit discutée avec un professionnel spécialisé dans les TSA.

### **Les traitements médicamenteux**

Les traitements médicamenteux utilisés dans les TSA sont principalement des traitements symptomatiques car aucun traitement de fond n'est à ce jour disponible (25). Comme décrit précédemment, de nombreuses pathologies psychiatriques et neurologiques sont associées à l'autisme (épilepsie, irritabilité, agressivité, anxiété, insomnie...). L'objectif de ces traitements n'est pas de guérir la personne mais d'atténuer les comportements susceptibles d'interférer avec sa socialisation et son apprentissage, et d'améliorer son quotidien et celui de son entourage.

L'irritabilité et les comportements agressifs sont généralement pris en charge à l'aide d'antipsychotiques :



- Parmi les antipsychotiques atypiques, la rispéridone, la clozapine et l'aripiprazole sont les plus utilisés. La rispéridone et l'aripiprazole sont approuvés aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'irritabilité associée aux TSA. Bien qu'aucun médicament ne soit approuvé pour la prise en charge des symptômes centraux de l'autisme, il semblerait que la rispéridone pourrait être efficace pour traiter les comportements répétitifs et restreints des enfants autistes.
- L'halopéridol, un antipsychotique typique, peut également être prescrit dans cette indication. Cependant, du fait de ses effets indésirables (somnolence, mouvements involontaires, akathisie), il n'est généralement pas utilisé en premier lieu.

Deux molécules, le méthylphénidate et la venlafaxine, peuvent être prescrites en cas d'hyperactivité ou de trouble de l'attention. Contrairement à la venlafaxine, le méthylphénidate possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge du déficit de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans. Cependant, des études ont démontré que l'administration de faible dose de venlafaxine en association avec des antipsychotiques pourrait améliorer les symptômes du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

Concernant les comportements répétitifs, ceux-ci peuvent être contrôlés par l'administration de Fluoxétine ou de Bumétanide. La Fluoxétine, un antidépresseur inhibant de façon sélective la recapture de la sérotonine, améliorerait de façon significative les comportements répétitifs chez les adultes présentant un TSA lors d'administration de fortes doses. A contrario, l'administration de faible dose chez les enfants/adolescents n'apporterait pas d'effet positif. Le Bumétanide, un diurétique de la branche ascendante de l'anse de Henlé, est actuellement une molécule d'intérêt car une étude réalisée auprès d'enfants autistes en Europe et aux Etats-Unis a permis de mettre en évidence une réduction significative des scores de la CARS et de la CGI (Clinical Global Impressions).

D'autres classes thérapeutiques ou traitements peuvent être utilisés pour traiter les symptômes associés aux TSA tels que :

- Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont largement prescrits chez les personnes présentant des TSA. Cependant leur efficacité sur les symptômes associés aux TSA est controversée car certaines études démontrent un bénéfice potentiel sur les comportements répétitifs et l'irritabilité alors que d'autres études ne démontrent pas d'amélioration. De plus, aucune étude rigoureuse n'a été réalisée sur le rôle des antidépresseurs dans le traitement des troubles de l'humeur chez les enfants autistes. C'est pourquoi leur utilisation dans cette population repose sur une extrapolation des résultats obtenus à partir des études menées chez des personnes ne présentant pas de TSA.

- La mélatonine

Cette hormone est fréquemment utilisée pour la prise en charge des insomnies et possède en France une Autorisation de Mise sur le Marché pour la prise en charge d'insomnie chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un TSA.

- Les anxiolytiques

Il est important de noter que la plupart de ces traitements ne possèdent pas d'AMM chez les enfants/adolescents ou dans la prise en charge des symptômes associés aux TSA. Leur utilisation est généralement hors AMM et s'appuie sur le mécanisme d'action du traitement ou sur la littérature scientifique.

## **b. En France**

### **Les plans autismes**

Dans les années 90, la France présentait un retard dans le diagnostic et la prise en charge des personnes autistes. En 1994, l'association de patients Autisme France dénonce ce retard en mettant en avant 3 points :

- L'accès à un diagnostic n'était pas conforme à l'état actuel de la science,
- Une personne autiste n'avait pas accès au droit à l'éducation,
- Et enfin, ces personnes ne se voyaient proposer comme solution que le secteur psychiatrique où plus de 50% des autistes sont sous neuroleptiques alors qu'ils ne sont que 4 à 8% en Caroline du Nord où ils bénéficient de la méthode TEACCH (26).

Afin de combler le retard de la France par rapport aux autres pays européens en ce qui concerne l'accompagnement et la prise en charge des familles d'enfants autistes et suite à la première condamnation européenne de la France en 2004, le gouvernement français a mis en place depuis 2005 des plans autismes.

Les plans autismes correspondent à des programmes, financés par le gouvernement, définissant un ensemble de mesures destinées à améliorer l'accompagnement des personnes présentant un TSA et leur famille. A cet égard, l'exemple de la prise en charge des personnes autistes en Suède est intéressant : en effet, les enfants bénéficient d'une scolarisation normale et une allocation est versée aux parents dans le but de les aider dans la gestion quotidienne de leur enfant (ils peuvent ainsi faire appel à des assistants de vie si besoin). De plus, la Suède a également mis en place des structures d'habitation pour les personnes autistes ayant quitté le domicile familial.

En 2005, le premier plan autisme est lancé avec pour objectifs la création de Centre Ressources Autisme (CRA) régionaux, l'amélioration de la formation des professionnels de santé, l'amélioration de l'accès aux outils diagnostics et l'augmentation du nombre de places en institutions spécialisées (27).

A ce jour, la France dispose de 25 CRA. Les CRA sont des structures médico-sociales spécialisées dans les TSA, composées d'une équipe pluridisciplinaire et dont les missions sont les suivantes : l'accueil, l'orientation, l'information des personnes et de leur famille, l'aide à la réalisation de bilans et d'évaluations approfondies, la formation, le conseil auprès de l'ensemble des acteurs impliqués dans le diagnostic et la prise en charge de l'autisme et des troubles apparentés, l'animation de la recherche et la participation à un

réseau national, l'Association Nationale des Centres Ressources Autisme. Les CRA n'assurent pas directement de soins mais sont en relation avec un ensemble de dispositifs de soins afin d'intégrer et d'orienter les personnes dans le parcours de soin.

A la suite du premier plan autisme, deux autres plans ont été instaurés. Les objectifs des deuxième (2008-2010) (28) et troisième plan autisme (2013-2017) (29) sont assez similaires et s'articulent autour de :

- La formation et de l'augmentation du nombre de professionnels de santé spécialisés dans les TSA
- L'importance d'un diagnostic précoce afin de prendre en charge le plus tôt possible les enfants
- L'amélioration du diagnostic chez les enfants dès leur plus jeune âge
- La prise en charge et le soutien des familles
- La diversification des approches thérapeutiques
- L'encouragement de la recherche dans ce domaine scientifique

En 2018, le quatrième plan autisme (2018-2022) (30) est mis en place dans le but de rattraper ce retard et de répondre aux attentes des familles. Pour cela, le plan s'articule autour de cinq engagements :

- 1- Remettre la science au cœur de la politique publique de l'autisme
- 2- Intervenir précocement auprès des enfants
- 3- Rattraper le retard de la France en matière de scolarisation
- 4- Soutenir la pleine citoyenneté des adultes
- 5- Soutenir les familles et reconnaître leur expertise

Parallèlement aux différents plans autismes, des recommandations ont également été rédigées toujours dans le but d'améliorer la prise en charge des personnes autistes.

### **Recommandations de la Haute Autorité de Santé**

Les recommandations de la HAS ont été publiées en 2012 et 2018 suite à la mise en œuvre des différents plans autismes (31). Ces recommandations mettent à jour les recommandations sur la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme réalisées en 2005 par la FFP.

Les recommandations émises portent aussi bien sur la prise en charge des enfants que des adultes, sur le diagnostic des TSA ainsi que sur les interventions à mettre en place. Elles sont à destination des professionnels de santé et des parents.

Les recommandations sur les signes d'alertes et le diagnostic ont été rédigées afin d'harmoniser et d'améliorer les pratiques de diagnostic. Elles présentent différents outils de dépistage et de diagnostic de manière à favoriser le dépistage précoce et notamment d'accélérer le diagnostic chez les enfants dès l'âge de 18 mois. A travers

cette recommandation, la HAS propose également un parcours de soins permettant ainsi aux professionnels de santé d'orienter les familles vers les différents intervenants.

Concernant la prise en charge des TSA, la HAS préconise 2 types de prise en charge :

- Les interventions personnalisées globales et coordonnées
- Les traitements médicamenteux et biomédicaux.

Ces 2 types d'intervention ne se substituent pas l'une à l'autre mais sont au contraire à réaliser conjointement.

Les interventions personnalisées globales et coordonnées recommandées à ce jour chez les enfants correspondent aux approches éducatives, comportementales et développementales telles que les interventions fondées sur l'ABA, le programme TEACCH ou la TED développées précédemment.

De plus, pour les enfants de plus de 4 ans, d'autres interventions sont proposées : une scolarisation adaptée en secteur médico-social, des interventions éducatives par objectifs ciblés ou encore des interventions thérapeutiques (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie...).

Concernant les traitements médicamenteux, la HAS recommande l'utilisation de médicaments pour la prise en charge des douleurs, de l'épilepsie et des comorbidités somatiques. En seconde intention, des traitements médicamenteux peuvent être prescrits pour la prise en charge de dépression ou d'anxiété associées aux TSA, de troubles du comportement sévères ou de troubles du sommeil. La majorité des traitements prescrits dans cette population n'ayant pas obtenu d'AMM pour la population pédiatrique, le consentement des parents et de l'enfant doit être recueilli et leur utilisation doit être exceptionnelle et temporaire.

Malgré l'ensemble des mesures prises en France pour répondre aux attentes de la population, la France reste en retard par rapport à ses voisins européens notamment dans la prise en charge des personnes autistes et leur intégration dans la société. De plus, les attentes des personnes présentant des TSA et celles de leurs familles restent insatisfaites. Une récente enquête de l'association Autisme France recense 56% d'insatisfaction des usagers (32). Les principales causes d'insatisfaction étant les suivantes :

- Difficultés d'accès à des bilans ou diagnostics,
- Problèmes de la qualité des prises en charge et de son utilité,
- Problèmes de la qualité de l'information reçue,
- Autres causes telles qu'un sentiment de pression pour administrer des médicaments sans accord de la famille ou au contraire un refus de prescrire des médicaments pourtant recommandés.

Le long délai entre l'alerte des parents et le diagnostic de TSA chez un enfant peut être en partie expliqué par une surcharge de travail des CRA et par le manque de personnels

qualifiés. Le parcours de soin reste néanmoins très complexe pour les parents et l'insertion dans la vie courante des enfants et des adultes autistes reste limitée.

L'ensemble de ces éléments (le manque de traitements, l'augmentation de la prévalence, la difficulté d'insertion des personnes et le retard spécifique de la France pour la prise en charge des TSA), a mis en lumière un réel besoin médical tant au niveau de l'évaluation et de l'approbation de nouvelles interventions comportementales, éducatives ou développementales que de la recherche de nouveaux traitements médicamenteux.

De nombreuses questions sur l'autisme restent encore non résolues c'est pourquoi de nombreuses études sont menées sur le plan international.

## **7. Les études cliniques dans les TSA**

Afin d'améliorer les connaissances sur les TSA et de proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques à la population, de nombreuses études sont réalisées mondialement. Ces études peuvent être catégorisées selon leur objectif :

### **○ La recherche de l'étiologie et de la prévalence des TSA**

L'ensemble des facteurs à l'origine des TSA n'a toujours pas été identifié et leur identification reste un objectif afin d'adapter la prise en charge des enfants et des adultes autistes. De même, il est difficile d'établir la prévalence mondiale des TSA malgré les données disponibles à ce jour c'est pourquoi de nombreuses études épidémiologiques sont en cours.

### **○ La recherche de traitements médicamenteux améliorant les symptômes associés aux TSA (anxiété, insomnie, dépression...)**

Ces essais cliniques ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de traitement médicamenteux sur les symptômes associés aux TSA. Nous pouvons prendre pour exemple l'hôpital général du Massachussetts qui démarrera en août 2021 un essai clinique dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et de la sécurité de la buspirone dans le traitement de l'anxiété associée aux TSA.

Ces études permettront d'obtenir des données de sécurité et d'efficacité ou d'inefficacité de ces traitements dans la population pédiatrique ou adulte et ainsi obtenir une AMM dans l'indication souhaitée.

### **○ La recherche de traitements permettant une amélioration des symptômes centraux des TSA**

Deux types de recherches sont à distinguer : les recherches dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de traitements médicamenteux et les recherches dont le but est d'évaluer l'efficacité de thérapie cognitive, comportementale, éducative ou développementale.

L'ensemble de ces recherches est rigoureusement encadré et elles doivent être conduites dans le respect des différentes réglementations applicables tant au niveau

international qu'au niveau national. De plus, les TSA se manifestant dès la petite enfance, une vigilance particulière doit être mise en place lors de la réalisation d'essais cliniques pédiatriques. De façon à comprendre le contexte dans lequel s'inscrivent ces essais cliniques, la seconde partie de cette thèse présentera les différentes étapes et les réglementations applicables au développement clinique d'un médicament.

## **II. Essais cliniques : généralités et réglementations**

### **1. Généralités sur les essais cliniques**

Entre le dépôt de brevet d'une molécule et la commercialisation de celle-ci, plusieurs années (environ 15 ans) vont s'écouler. Sur environ 10 000 molécules criblées, une dizaine pourront faire l'objet d'un dépôt de brevet mais seule une molécule fera l'objet d'une AMM. Le processus de développement d'une molécule est long, complexe et coûteux (le coût du développement d'une molécule est estimé à 1 milliard de dollars) (33).

Le développement d'un médicament commence dans un premier temps par une phase de recherche exploratoire. Cette phase a pour objectif d'identifier des molécules pouvant répondre à un besoin identifié (pathologie, besoin médical non couvert, avancée de la recherche fondamentale, stratégie d'une entreprise...). C'est à l'aide du criblage ou « screening » que des molécules présentant un intérêt thérapeutique potentiel seront présélectionnées. Les molécules présélectionnées feront alors l'objet d'un dépôt de brevet avant d'être testées *in vitro* et *in vivo* sur des modèles vivants non humains lors des essais précliniques.

Les essais précliniques correspondent à l'ensemble des étapes précédant la première administration chez l'Homme et vont permettre de déterminer le profil pharmacologique (mécanisme d'action et activité de la molécule), toxicologique (organes cibles, effets secondaires et doses toxiques) et pharmacocinétique (comportement et devenir de la molécule dans l'organisme) des molécules présélectionnées. Ils permettent ainsi d'éliminer les molécules présentant des toxicités trop importantes (molécule tératogène, cancérigène...), de prédéfinir l'activité et le comportement d'une molécule et de déterminer les premières doses à administrer chez l'Homme (34).

Seule une dizaine de molécules vont alors devenir des candidats-médicaments et entrer dans la phase de développement clinique durant laquelle elles seront testées chez l'Homme. Les molécules ayant obtenu des résultats positifs à l'issue du développement clinique feront l'objet d'une demande d'AMM, d'une fixation de prix après négociation avec l'exploitant du médicament et d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables. Suite à cette phase administrative, le médicament sera ou non commercialisé et pour les médicaments commercialisés, une phase de suivi post-marketing (pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie) dont l'objectif est d'étudier la tolérance du médicament à long terme dans les conditions réelles d'utilisation débutera (35).

Le développement clinique représente donc une étape clé dans le développement d'un médicament et la qualité des essais cliniques sera essentielle à la mise sur le marché du médicament.

## DE L'IDÉE AU PRODUIT : GENÈSE D'UN MÉDICAMENT

Source : Leem

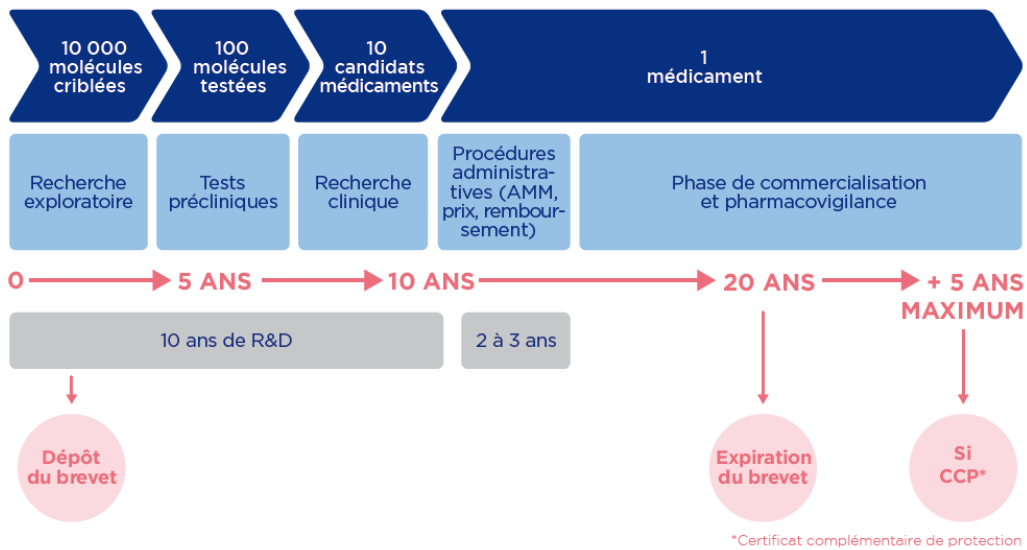


Figure 1 : De l'idée au produit : genèse d'un médicament, LEEM

### a. Définition d'un essai clinique

Il est fréquent d'utiliser les termes essais cliniques et études cliniques comme synonymes l'un de l'autre. Il existe cependant une différence entre ces deux termes :

- Une étude clinique correspond à toute investigation destinée à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou autres effets pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments ; à identifier tout effet indésirable ou à étudier la pharmacocinétique d'un ou plusieurs médicaments dans le but de s'assurer de leur sécurité et/ou efficacité (36),
- Un essai clinique est défini comme : « toute investigation menée chez l'homme, dont l'objectif est de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs produits expérimentaux, afin de s'assurer de leur sécurité et/ou efficacité »(37).

Un essai clinique implique donc obligatoirement une intervention sur l'Homme alors qu'une étude clinique peut être uniquement observationnelle. Un essai clinique peut faire partie d'une étude clinique mais l'inverse n'est pas possible.

Les personnes se prêtant à la recherche clinique sont des personnes physiques prenant part aux recherches menées et ayant autorisé le promoteur à recueillir certaines données les concernant. Ces personnes sont soit des volontaires sains (personnes en bonne santé), soit des volontaires malades selon le type d'essai.



Le médicament expérimental sera administré selon un protocole expérimental approuvé par les autorités compétentes et les comités d'éthiques. Cette recherche biomédicale a pour objectif de déterminer l'intérêt thérapeutique et le rapport bénéfice/risque du candidat médicament grâce au recueil de données biologiques, pharmacologiques et médicales.

L'ensemble des résultats obtenus au cours des différentes phases des essais cliniques sera transmis aux autorités compétentes qui seront responsables de leur évaluation dans le but d'attribuer ou non une AMM au candidat médicament.

## **b. Méthodologie des essais cliniques**

Avant tout démarrage du développement clinique d'un candidat-médicament, il est impératif pour l'exploitant de la molécule d'obtenir des résultats concluants et fiables quant à sa sécurité lors des essais précliniques. En effet, une molécule présentant des toxicités trop importantes ne sera pas autorisée à être administré à l'Homme car le risque serait supérieur au bénéfice potentiel attendu.

Les essais cliniques se déroulent en plusieurs phases après l'obtention d'une autorisation délivrée par les autorités compétentes et les comités d'éthiques concernés. Ces différentes phases sont réalisées tout en garantissant la sécurité des participants et la qualité de l'essai et des résultats générés. Il existe 4 phases de développement clinique : les trois premières phases (Phase I, II et III) ont lieu avant la mise sur marché du médicament et la quatrième phase (Phase IV) se déroule une fois que le médicament est commercialisé. Toutes ces phases possèdent des objectifs distincts et une méthodologie qui leur est propre (population cible, nombre de participants, critères étudiés...).

Ces phases sont généralement décrites par ordre chronologique, cependant en réalité elles ne sont pas toujours successives. La figure ci-dessous issue de la ligne directrice ICH E8 « General Considerations for Clinical Trials » illustre qu'il est possible pour un même produit en développement de réaliser plusieurs études de même phase ainsi que de réaliser plusieurs études de phases différentes simultanément si les données recueillies au préalable l'autorisent (38). Il est donc préférable de classer les études selon leurs objectifs plutôt que leur phase. Celles-ci seront décrites par ordre chronologique dans la suite de cette partie pour faciliter leur description.

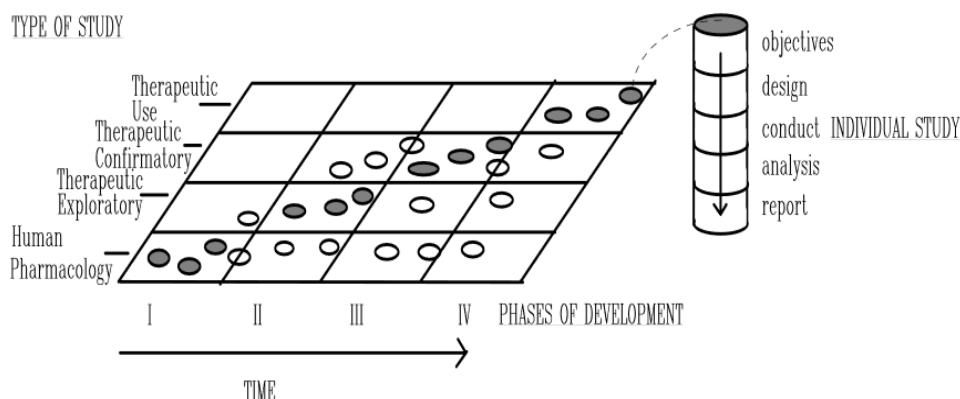


Figure 2 : Corrélation entre les phases de développement et le type d'étude (38)

### ➤ Etude de phase I

La phase I d'un essai clinique correspond à la phase précoce du développement clinique. Communément appelée « First in Human » en référence à la première administration chez l'Homme, elle a pour objectif de déterminer la tolérance, l'innocuité et la sécurité de la molécule chez l'Homme.

Durant cette phase, plusieurs cohortes sont réalisées afin d'étudier des doses croissantes de la molécule administrées soit de manière unique soit de façon répétée chez un petit groupe de volontaires (dizaine de participants dans chaque cohorte). L'augmentation des doses sera progressive et le suivi très étroit.

Ces essais de phase I n'ont pas pour objectif principal de déterminer l'efficacité de la molécule. La molécule est administrée à des volontaires sains qui seront indemnisés pour leur participation ou à des patients volontaires selon l'axe thérapeutique (c'est le cas en oncologie) ou les propriétés de la molécule testée (médicament de thérapie innovante, molécule cytotoxique...).

Les objectifs des études de phase I sont de déterminer :

- Le profil pharmacocinétique de la molécule autrement dit le devenir de la molécule dans l'organisme après son administration (absorption, distribution, métabolisme, élimination).
- Le profil pharmacodynamique de la molécule c'est-à-dire les effets de la molécule étudiée sur l'organisme selon la dose administrée.
- La tolérance et la sécurité de la molécule : recueil des premiers effets indésirables chez l'homme et détermination de la Dose Maximale Tolérée et de la Dose Limite Toxique.

Les données obtenues permettront d'identifier une ou plusieurs doses recommandées pour les prochains essais et de déterminer un profil de toxicité de la molécule. Les phases I ont une durée généralement courte (1 à 2 ans) et sont réalisées dans des centres investigateurs spécifiques, habilités pour ce type d'essai. Ce sont généralement

des études en ouvert (l'investigateur et le participant ont connaissance du traitement étudié) et non-contrôlées (la molécule étudiée n'est pas comparée à un placebo ou traitement de référence).

### ➤ **Etude de phase II**

Les études de phase II, également appelées études pilotes, sont généralement divisées en deux phases distinctes :

- La phase IIa : également nommé « Proof of concept », cette phase a pour objectif de mettre en évidence l'activité et le mécanisme d'action de la molécule dans la pathologie ciblée. Une ou plusieurs doses (déterminés à partir des résultats de la phase I) administrées selon différents schémas d'administration sont évaluées chez une centaine de patients afin de déterminer la relation dose-réponse et la fréquence d'administration. Il s'agit d'une étape clé dans la poursuite du développement car si la molécule ne présente pas d'activité dans la pathologie cible, le développement de celle-ci peut s'arrêter dès la phase IIa.
- La phase IIb : ses objectifs principaux sont de définir l'efficacité de la molécule (recherche de la dose optimale : celle qui permet d'obtenir la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables) et d'évaluer sa sécurité (collecte des effets indésirables et de leur fréquence). Durant la phase IIb, le candidat-médicament peut être comparé à un placebo ou un traitement standard de référence dans la pathologie ciblée. Cette phase est assez longue, la durée moyenne est d'au moins 2 ans.

Les études de phase II sont réalisées chez un groupe limité de patients (une centaine) présentant la pathologie ciblée. Les participants sont sélectionnés selon des critères très restrictifs afin d'obtenir des groupes homogènes comparables.

Ces études sont généralement internationales et multicentriques (dans différents centres hospitaliers). Afin d'obtenir une égalité des chances pour les participants et des groupes comparables, les patients sont répartis dans les différents bras de l'étude de façon aléatoire par un système de randomisation. Pour minimiser les biais d'évaluation des critères de jugement principaux et obtenir des résultats fiables, l'étude est menée en double aveugle (ou double insu) c'est-à-dire que ni l'investigateur ni le patient n'ont connaissance du traitement ou de la dose reçue.

La phase II permet, en plus des objectifs décrits précédemment, de continuer l'étude de la tolérance de la molécule chez l'homme et de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la mise en évidence des effets indésirables à court terme et l'optimisation de la forme pharmaceutique du candidat-médicament.

Si les résultats et la balance bénéfice-risque du candidat médicament sont positifs à l'issue de cette étape, il est possible dans certains cas (maladies rares, médicament de thérapie innovante) de réaliser une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans le but de permettre aux patients d'avoir accès plus rapidement au traitement. Bien évidemment, si l'AMM est délivrée sur les résultats des études de phase II, il est

cependant obligatoire pour l'exploitant du médicament de réaliser les études de phase III.

### ➤ **Etude de phase III**

Les études de phase III, également appelées études pivots, représentent la dernière étape du développement clinique avant la demande d'AMM et s'étend généralement au minimum sur trois ans.

Les études de phase III sont des études internationales, multicentriques, randomisées, en double-aveugle (sauf si le double aveugle est impossible) et comparatives (le candidat-médicament est comparé à un placebo s'il n'existe pas de traitement de référence ou au traitement standard de référence). L'efficacité et la sécurité de la molécule (tolérance à long terme) sont évaluées chez un grand nombre de patients (plusieurs centaines de patients). Les critères de sélections des patients sont plus larges que dans les phases précédentes afin d'obtenir des conditions d'utilisation plus proches des conditions réelles d'utilisation bien que la sélection des patients inclus reste plus restreinte que dans la vie réelle. Le nombre de patients nécessaires pour obtenir des résultats fiables et significatifs sera déterminé en amont grâce à des analyses statistiques prenant en compte différents facteurs tels que la pathologie, les objectifs de l'étude, les potentielles déviations pouvant survenir lors de l'étude...

Les phases III ont pour objectif de prouver la supériorité ou la non-infériorité du candidat-médicament par rapport au placebo ou au traitement standard de référence dans la pathologie ciblée. Elles permettent de confirmer l'efficacité thérapeutique du candidat-médicament, d'évaluer la tolérance à long terme et de déterminer les potentielles interactions médicamenteuses et les populations à risques.

A l'issue de cette phase, le rapport bénéfice/risque, la posologie, le mode d'administration, la forme galénique, l'indication précise et les recommandations d'utilisation (interactions médicamenteuses et contre-indications) du candidat-médicament seront établis.

L'ensemble des résultats obtenus lors du développement préclinique et clinique de la molécule seront regroupés dans le dossier de demande d'AMM au format CTD (Common Technical Document) qui sera ensuite soumis auprès des autorités compétentes afin d'obtenir l'AMM du candidat-médicament.

### ➤ **Etude de Phase IV**

Les études de phase IV, également appelée études post-AMM, correspondent aux études menées une fois que le médicament est commercialisé. Elles seront réalisées dans l'indication pour laquelle le médicament est mis sur le marché, sur un grand nombre de patients et sont initiées soit volontairement par le détenteur de l'AMM du médicament soit imposées par les autorités règlementaires.

Les études de phase IV ont pour objectif de recueillir des informations supplémentaires sur les effets indésirables (effets indésirables rares et/ou tardifs non détectés lors du développement clinique), la sécurité d'emploi (conditions et recommandations d'utilisation) et les risques et bénéfices à long terme. Cette étape est primordiale car lors du développement clinique, les conditions d'utilisation sont plus restreintes qu'en condition réelle d'utilisation (limitation du nombre de participants, de la durée de prise du traitement et du suivi des patients, des traitements concomitants...). Ces études peuvent également permettre d'évaluer l'efficacité du médicament afin de compléter les données disponibles au moment de l'autorisation initiale de commercialisation.

L'ensemble des données récoltées durant la phase IV seront utilisées afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque du médicament mais peuvent également être à l'origine de la découverte de nouvelles indications ou mécanismes d'actions du médicament.

La figure ci-dessous récapitule l'ensemble des différentes phases du développement clinique.

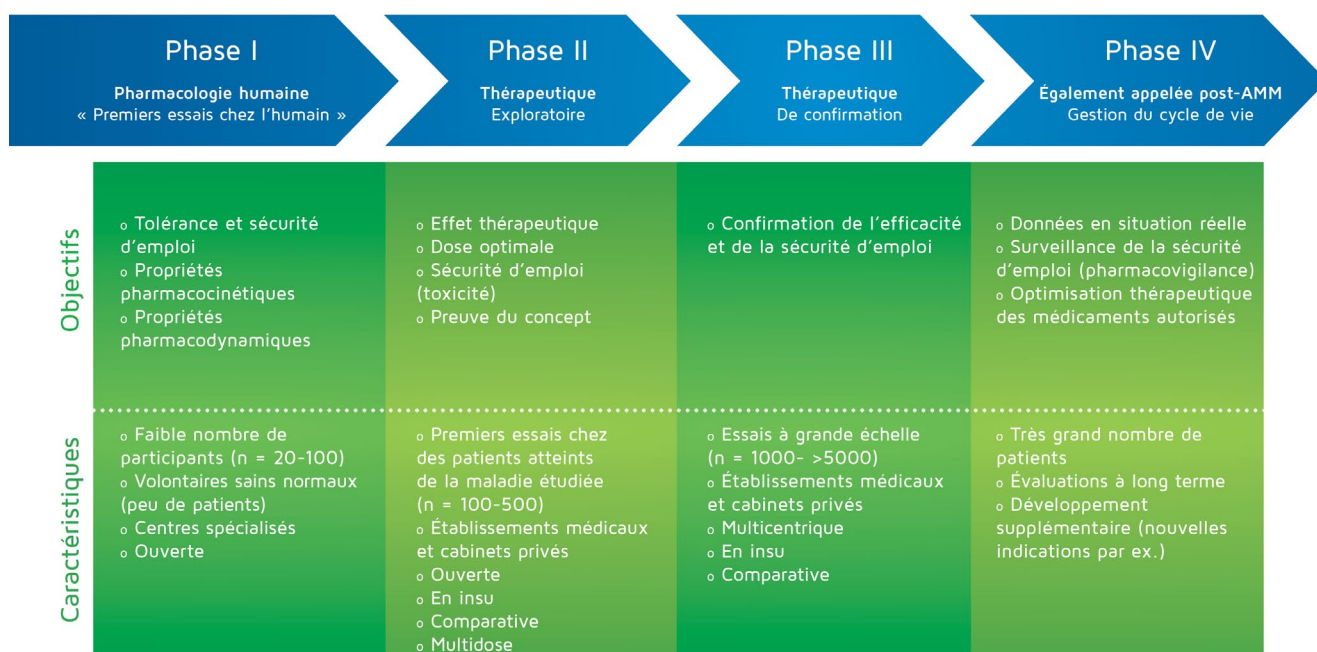


Figure 3 : Les phases du développement clinique d'un médicament (39)

L'ensemble des phases décrites précédemment implique de nombreux acteurs disposant chacun de responsabilités et de devoirs spécifiques.

## 2. Les principaux acteurs des essais cliniques

La réalisation d'un essai clinique est possible grâce à l'intervention de différents acteurs ayant pour volonté de réaliser l'essai de façon intègre et conformément aux requis réglementaires. Les différents acteurs impliqués dans la recherche clinique vont interagir entre eux comme illustrés dans le schéma ci-dessous.

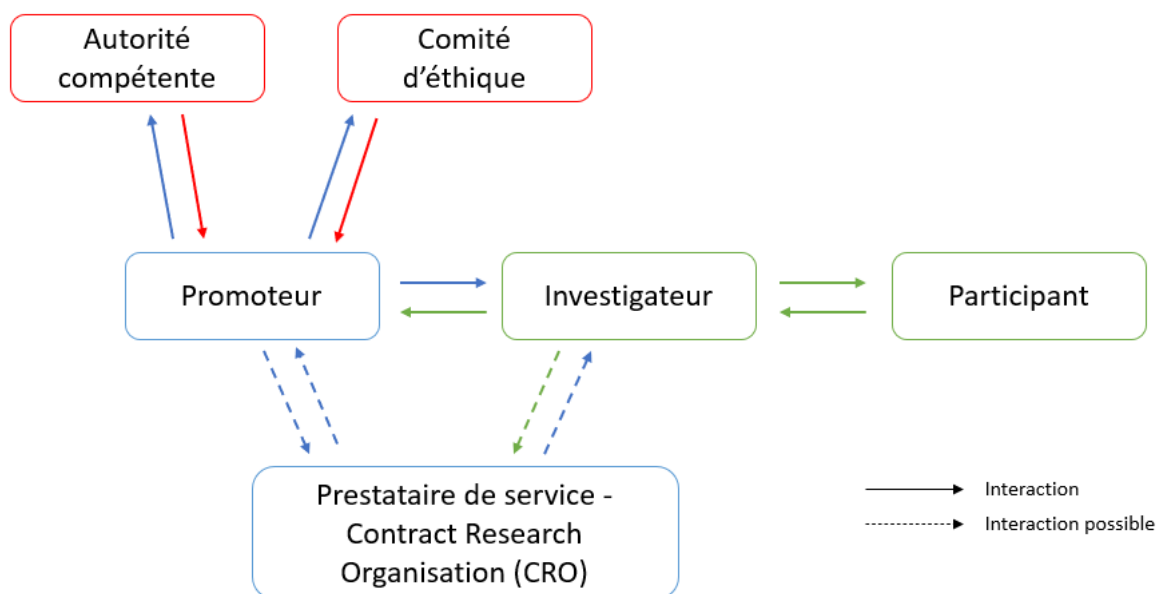


Figure 4: Principaux acteurs des essais cliniques

### a. Le promoteur

La Direction 2001/20/CE définit le promoteur d'un essai clinique comme « la personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique » (37). Le promoteur est donc la personne physique ou morale prenant l'initiative de l'essai clinique et peut être un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de services également appelé Contract Research Organisation (CRO), une association, un établissement de soins ou bien encore une personne physique. Dans le cas où l'essai est initié par plusieurs personnes/entités ou dans le cas d'un partenariat entre laboratoires pharmaceutiques par exemple, les responsabilités de chacun devront impérativement être établies au préalable et les différentes entités devront s'accorder sur celle qui sera désignée comme promoteur de l'étude.

Les responsabilités du promoteur de l'étude clinique sont les suivantes (40):

- Mise en place et maintien d'un système d'assurance qualité garantissant la gestion des essais cliniques conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur,
- Sélection des organismes prestataires de services, des experts et des investigateurs en s'assurant de leur qualification. Le promoteur doit s'assurer de leurs compétences et de leur capacité à répondre aux exigences que représente la conduite d'une étude clinique. En effet, quelle que soit la nature des activités déléguées, le promoteur demeure responsable de celles-ci,
- Définition des fonctions et activités des tierces parties,
- Etablissement des contrats avec les tierces parties et obtention des autorisations requises auprès des autorités compétentes et comités d'éthiques concernés,

- Financement de la recherche,
- Souscription d'une assurance,
- Rédaction des documents nécessaires à l'essai clinique : protocole, formulaire d'information et de consentement des participants (FIC), cahier d'observation (CRF), brochure investigateur (BI), manuel pharmacie etc ...,
- Gestion et mise à disposition des traitements aux centres investigateurs,
- Mise à jour de toutes informations disponibles sur les médicaments expérimentaux et communication de celles-ci aux différents acteurs de la recherche clinique (autorités compétentes, comités d'éthiques, investigateurs et participants),
- Mise en place et maintien d'un système de pharmacovigilance assurant la déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux,
- Surveillance et suivi de la recherche : monitoring, audit...,
- Gestion du traitement des données collectées et leur analyse, évaluation des résultats obtenus et archivage de l'étude,
- Rédaction des documents de fins d'étude et notification auprès des autorités compétentes et comités d'éthiques de la fin de l'étude et des résultats obtenus.

Comme décrit dans les responsabilités du promoteur, celui-ci est responsable de la surveillance et du suivi de l'essai. Pour cela, le promoteur fait appel à des Attachés de Recherche Clinique (ARC). Un ARC est une personne mandatée par le promoteur afin d'assurer pour ce dernier le suivi de l'étude clinique et le contrôle de sa qualité.

L'ARC effectuera régulièrement des visites de monitoring dans les centres investigateurs dans le but de s'assurer de la bonne conduite de l'étude et assure ainsi la liaison entre le promoteur et l'investigateur. De par sa formation (formation au protocole et aux documents de l'étude, aux traitements administrés, aux procédures mises en place...), il apporte également un soutien logistique et informationnel au centre investigateur.

Durant les visites de monitoring, l'ARC devra s'assurer que :

- Les droits, la sécurité et la protection des participants sont satisfaits (vérification que le participant a bien consenti à son inclusion dans l'étude, qu'il répond bien aux critères d'inclusion définis dans le protocole de l'étude...)
- Les données rapportées dans le cahier d'observation sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources (dossiers médicaux, compte rendu d'hospitalisation...),
- L'essai clinique est conduit conformément au protocole de l'étude (respect du calendrier des visites, des examens, de l'administration des traitements...) et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (respect dans les délais de déclaration d'effets indésirables par exemple).

Ces contrôles réalisés par l'ARC sont donc indispensables puisque le promoteur est responsable de la sécurité et du respect des droits des participants, ainsi que garant de la qualité et l'intégrité des données générées par l'essai clinique.

Bien que le promoteur initie une étude clinique, celle-ci ne peut être réalisée sans les investigateurs.

## **b. L'investigateur**

L'investigateur est défini selon la Directive 2001/20/CE comme « un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'Etat membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert » (37). Il est responsable de la conduite de l'essai clinique dans le centre investigateur et si, dans un centre investigateur, l'essai est réalisé par une équipe, la personne responsable de l'équipe sera nommée investigateur principal.

L'investigateur est donc généralement un médecin qualifié pour la réalisation d'une étude clinique. Il existe bien évidemment des exceptions, par exemple dans le cadre d'une étude dans le domaine de l'odontologie, l'investigateur sera plutôt un chirurgien-dentiste. L'essai sera réalisé dans un centre investigateur. Celui-ci peut être un centre hospitalier, un établissement de soin privé ou encore un cabinet médical privé.

On distingue plusieurs types d'investigateurs :

- L'investigateur coordinateur : lors d'un essai multicentrique (lorsque plusieurs centres sont sélectionnés pour réaliser l'étude), le promoteur désignera parmi tous les investigateurs, un investigateur coordinateur qui sera un représentant de l'ensemble des investigateurs et un interlocuteur privilégié du promoteur.
- L'investigateur principal : comme vu précédemment, l'investigateur principal est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de l'essai dans le centre investigateur
- Le(s) co-investigateur(s) : l'investigateur principal délègue généralement certaines tâches à des collaborateurs (autres médecins qualifiés) nommés co-investigateurs qui seront alors responsables d'effectuer des fonctions dans le cadre de l'essai et de prendre des décisions importantes concernant la recherche. Malgré cette délégation de tâches, l'investigateur principal reste le responsable de la bonne conduite de l'étude dans son centre.

Etant responsable de la bonne conduite de l'essai clinique dans son centre, l'investigateur doit répondre à un certain nombre d'exigences réglementaires (40) :

- Justifier d'une expérience et obtenir les qualifications nécessaires pour mener à bien l'essai clinique et la formation de ses collaborateurs (co-investigateurs, infirmière, pharmaciens...). Pour cela l'investigateur mettra à disposition du promoteur un Curriculum Vitae daté et signé,



- Prendre connaissance des documents de l'étude (protocole, brochure investigateur...) et de toutes informations nécessaires à la sécurité du patient,
- S'assurer que le centre possède assez de moyens humains, logistiques et techniques afin de mener à bien l'étude,
- Recruter des participants en mesure de comprendre ce qu'implique leur participation dans l'étude en les informant de manière écrite et orale des modalités de celle-ci (recueil du consentement libre, éclairé et écrit du participant),
- S'assurer que le participant reçoive les soins médicaux adaptés et un suivi approprié,
- Conduire l'essai tout en respectant les principes éthiques et les réglementations en vigueur de façon à garantir la protection et le respect des droits des participants,
- Recueillir et reporter les données des participants dans le CRF en temps voulu tout en respectant leur confidentialité. Les données reportées doivent être complètes, systématiques et fidèles aux documents sources,
- Accepter et être disponible lors du suivi réalisé par le promoteur ou les autorités compétentes (monitoring, audits, inspections),
- Communiquer au promoteur dans les délais réglementaires, tous les faits ou événements nouveaux jugés critiques car pouvant impacter la sécurité des participants ou le déroulement de l'essai,
- Archiver les documents relatifs à l'étude pendant une durée conforme aux réglementations locales.

L'investigateur a donc un rôle très important dans la conduite des essais cliniques mais également dans la protection des participants puisque l'investigateur est l'interlocuteur principal des participants à l'étude.

### **c. Le participant**

Le participant est défini comme la personne participant à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental ou qu'il serve de témoin (37).

La participation à un essai clinique est volontaire, le participant ne peut être inclus malgré lui. Le consentement du participant doit être libre, éclairé et écrit. Avant de consentir à sa participation dans un essai clinique en signant le formulaire d'information et de consentement, le participant aura reçu une explication de la recherche et toutes les informations nécessaires sur l'étude de la part de l'investigateur et aura également un temps de réflexion suffisant. Comme vu précédemment, le participant sera soit un volontaire sain, soit un volontaire malade selon la phase de l'étude clinique, la pathologie ciblée et le traitement évalué.

Il faut bien différencier consentement du participant et inclusion du participant. En effet, ce n'est pas parce que le participant consent à une étude clinique qu'il sera obligatoirement inclus dans celle-ci. Afin d'être inclus et de participer à un essai, le volontaire doit répondre aux différents critères d'inclusion et ne pas présenter de critères d'exclusion préalablement définis dans le protocole de l'essai.

La participation du volontaire à une étude clinique est protégée par différentes réglementations. Il est également important que le participant ait connaissance de ses droits (41) :

- Avant de consentir à un essai clinique, un temps de réflexion doit être accordé au participant afin qu'il puisse assimiler l'ensemble des informations communiquées par l'investigateur, de réfléchir quant à sa participation ou non et d'avoir pris connaissance de la lettre d'information du participant rédigée par le promoteur afin d'expliquer en détail ce qu'implique une participation dans l'étude concernée,
- Le participant a le droit de retirer son consentement et de sortir de l'étude à tout moment sans avoir à fournir la moindre explication,
- Toute nouvelle information relative à son état de santé doit être communiquée au volontaire,
- Toutes modifications du déroulé de l'étude (modification du protocole de l'étude), toutes nouvelles informations ayant un impact sur la sécurité du volontaire (nouveaux effets indésirables) ou pouvant avoir un impact sur la décision du participant de continuer l'étude doivent lui être communiquées,
- Le participant doit être mesuré d'avoir accès aux résultats finaux de l'étude à laquelle il a participé,
- Le volontaire est maître de l'utilisation de ses données personnelles. S'il le décide, il peut vérifier, rectifier ou demander la suppression de ces données.

En participant à un essai clinique, le volontaire s'engage à (42) :

- Prendre le traitement de l'étude (médicament expérimental, placebo ou traitement standard) en respectant la posologie et le schéma d'administration,
- Signaler à l'investigateur ou un membre de l'équipe investigatrice, tous événements expérimentés/ressentis ou toutes observations,
- Informer l'investigateur de tout changement significatif survenu depuis son inclusion dans l'étude (grossesse, comorbidité nouvelle, nouveaux traitements...) ayant un impact potentiel sur sa prise en charge thérapeutique ou sa participation dans l'étude.

Ainsi les résultats des essais cliniques dépendent également de la compliance du volontaire au protocole de l'étude. Si le participant ne respecte pas les engagements

décrits dans le formulaire d'information de l'étude, les données recueillies ne permettront pas d'obtenir des résultats fiables et justes.

Dans l'objectif de protéger les personnes se prêtant à la recherche, les autorités compétentes et comités d'éthique vont évaluer la validité et la sécurité du projet avant qu'il ne soit présenté aux investigateurs puis aux participants.

#### **d. L'autorité compétente**

Les autorités compétentes sont des instances gouvernementales et réglementaires qui ont pour responsabilités :

- D'autoriser la conduite d'un essai clinique en évaluant d'un point de vue scientifique le protocole et la méthodologie de l'étude,
- D'évaluer les données générées lors d'un essai clinique,
- De veiller au respect des réglementations en vigueur et à la sécurité des participants.

Le promoteur déposera auprès de l'autorité compétente concernée, une demande d'autorisation afin de pouvoir débiter une étude clinique. Si un essai est réalisé dans plusieurs pays, l'autorité compétente de chaque pays doit avoir donné l'autorisation pour la conduite de l'étude dans son pays. La demande d'autorisation sera soit favorable soit défavorable suite à l'évaluation des risques encourus par le participant au regard des bénéfices théoriques présentés et du protocole expérimental et modalités de l'étude.

Tout au long de l'étude, des modifications peuvent être nécessaires selon les événements survenus. Ces modifications seront substantielles ou non substantielles. Une modification est considérée comme substantielle si elle a un impact significatif sur le déroulement de l'étude, la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, la qualité et la sécurité des traitements expérimentaux ou bien encore sur l'interprétation des documents scientifiques. Si la modification est considérée comme non substantielle, seule une notification auprès des agences réglementaires est nécessaire. A contrario, si la modification est substantielle, le promoteur devra faire une demande d'autorisation avant d'implémenter les modifications.

Le promoteur se doit de connaître les exigences réglementaires des différents pays impliqués dans une étude clinique car celles-ci ne sont pas identiques. Certaines agences pourront considérer une modification comme substantielle alors que d'autres non.

Par le biais d'inspections au cours de l'étude, les autorités compétentes pourront s'assurer de la bonne conduite de l'essai. Elles disposent également d'un droit de suspension ou d'arrêt d'un essai clinique en cas de non-respect des réglementations en vigueur et/ou de mise en danger des participants.

Contrairement à l'autorité compétente qui évalue d'un point de vue scientifique l'essai clinique, le comité d'éthique s'intéressera principalement à la protection des participants et s'assurera qu'une participation à l'étude ne représente pas un danger pour la personne.

## **e. Le comité d'éthique**

Un comité d'éthique est défini comme « un organe indépendant, dans un Etat membre, composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole de l'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé » (37).

Les comités d'éthique sont donc des groupes de personnes chargés de veiller à la protection des personnes se prêtant à la recherche. Leur objectif premier sera de s'assurer du caractère éthique des essais cliniques et du respect des droits, de la sécurité et du bien-être des participants. Ils sont généralement constitués de médecins, statisticiens, juristes, experts.

Avant de débiter un essai clinique, une autorisation ou un avis favorable à la conduite de l'essai doit être obtenue par le promoteur. La demande d'autorisation auprès du comité d'éthique concerné sera réalisée par le promoteur ou l'investigateur selon la réglementation du pays. Afin de rendre un avis impartial sur la recherche, les comités d'éthique doivent être totalement indépendants du promoteur et de l'investigateur.

Une fois la demande effectuée, le comité d'éthique sera responsable d'évaluer :

- La pertinence scientifique et éthique de l'étude et de sa méthodologie,
- Les bénéfices et les risques encourus par les participants,
- L'adéquation et l'exhaustivité des informations à destination des participants ainsi que les modalités du recueil du consentement,
- Les modalités de recrutement des participants,
- La qualification des investigateurs.

Tout au long de l'étude, le comité d'éthique devra s'assurer du respect des principes éthiques. Chaque amendement au protocole de l'étude et/ou au formulaire d'information et de consentement des participants fera l'objet d'une notification ou demande d'autorisation avant d'être implanté. Tout événement susceptible d'impacter la sécurité des participants ou la conduite de l'étude devra être communiqué au comité d'éthique qui pourra alors décider de la poursuite ou non l'étude. En effet, si le comité d'éthique estime qu'il existe un risque quelconque pour les personnes se prêtant à la recherche ou que les principes éthiques ne sont pas respectés, l'essai pourra être suspendu ou arrêté.

Les responsabilités de chaque acteur d'un essai clinique sont définies dans différentes réglementations et chaque acteur se doit de les connaître et de les respecter. Les réglementations encadrant les essais cliniques n'ont cessé d'évoluer, toujours dans le but de protéger les personnes se prêtant à la recherche et d'encadrer les expérimentations réalisées chez l'Homme.

### **3. Réglementations applicables aux essais cliniques**

De tout temps, les essais cliniques ont existé. Bien que le terme essai clinique ne fût pas encore utilisé, des expérimentations chez l'Homme étaient pourtant réalisées. Plusieurs exemples illustrent ce propos :

- En 1830 aux Etats-Unis, le Dr William Beaumont (médecin-chirurgien de l'US Army) demande à un trappeur canadien blessé à l'abdomen, s'il peut explorer les mécanismes chimiques de la digestion (43). Il s'agit là du premier concept de la contractualisation entre le sujet et le clinicien.
- En 1859 à Lyon, deux médecins inoculent du pus syphilitique à un enfant de 10 ans atteint de teigne afin d'étudier le pouvoir de contagion de la syphilis. Il s'agit d'une action à l'opposé de l'intérêt du malade, uniquement dans un but d'expérimentation scientifique sur une personne mineur, incapable d'apporter un consentement libre et éclairé. Ces deux médecins seront par la suite condamnés par la jurisprudence du tribunal de Lyon pour coups et blessures volontaires (44).
- En 1900 à Cuba, une étude visant à déterminer si les moustiques sont vecteurs du virus de la fièvre jaune est réalisée sur 20 volontaires. La première notion de consentement écrit apparaît puisqu'un contrat rédigé dans la langue maternelle des volontaires est signé par les participants. Dans ce contrat figure la notion de volontariat, prise de connaissance des risques et les contreparties financières accordées par leur participation (45).
- En 1931 en Allemagne, des directives allemandes interdisent l'expérimentation dans tous les cas où le consentement fait défaut (46). Et pourtant, quelques années plus tard, l'expérimentation médicale nazie a lieu pendant la Seconde Guerre Mondiale (1939- 1945).

L'ensemble de ces événements a permis de mettre en évidence le manque d'encadrement de la recherche clinique, c'est pourquoi de nombreuses réglementations sont aujourd'hui applicables. Comme décrit précédemment, les essais cliniques sont généralement conduits sur le plan international c'est pourquoi il est important que le promoteur ait connaissance des réglementations internationales.

#### **a. Réglementations internationales**

Les textes internationaux détaillés ci-dessous, à l'exception des Bonnes Pratiques Cliniques, sont des textes historiques. Ils ont permis de poser les principes fondamentaux (consentement des participants, participation volontaire...) des essais cliniques et des différentes réglementations apparues plus tardivement. Ces textes ne sont pas juridiquement imposables car considérés comme des recommandations. L'ICH E6 se distingue des autres textes internationaux car bien qu'il s'agisse d'une ligne directrice, l'ensemble des acteurs des essais cliniques doivent être formés aux BPC et en cas d'inspection ou d'audit, ce texte est le texte de référence pour déterminer la bonne conduite ou non d'un essai clinique.

➤ **Le Code de Nuremberg** (47)

Le Code de Nuremberg est un extrait du jugement pénal rendu par le Tribunal militaire américain en août 1947 suite au procès de Nuremberg (procès durant lequel des médecins, pour la plupart, étaient jugés pour avoir pratiqué des expérimentations dans des conditions inhumaines sur des détenus durant la Seconde Guerre Mondiale). Il s'agit d'un texte historique ayant permis de formaliser les principes d'expérimentation jugés acceptables. Il regroupe une liste de dix critères permettant de déterminer le caractère licite ou illicite des expérimentations humaines. Les dix critères sont les suivants :

- 1) Le consentement du participant doit être volontaire et être obligatoirement obtenu,
- 2) L'expérimentation doit permettre d'obtenir des résultats avantageux pour la société et ces résultats ne peuvent être obtenus par d'autres méthodes ou moyens d'étude que l'expérimentation,
- 3) L'expérimentation doit être construite et fondée sur les résultats de l'expérimentation animale et sur les connaissances de la pathologie ou de la problématique étudiée,
- 4) Toute souffrance et toute atteinte (physiques et/ou mentales) non nécessaires doivent être évitées,
- 5) S'il existe une raison de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront durant l'étude, l'expérimentation ne sera pas conduite,
- 6) Le niveau de risque pris durant l'expérimentation ne doit pas être supérieur aux bénéfices potentiels de la recherche,
- 7) Toutes les dispositions doivent être prises et tous les moyens doivent être fournis pour assurer la protection des participants et éviter la survenue de blessures, d'invalidité ou la mort du participant,
- 8) Les personnes pratiquant l'expérimentation doivent être qualifiées,
- 9) Le participant doit être libre d'interrompre sa participation à l'expérimentation dès qu'il le juge nécessaire,
- 10) L'expérimentation doit être interrompue à tout moment par la personne en charge de celle-ci, si elle a le moindre doute quant à la sécurité du participant.

Le Code de Nuremberg est le premier texte international posant les fondements des exigences éthiques, morales et légales de la recherche menée sur les sujets humains. Il impose au préalable de toute recherche clinique chez l'Homme, le consentement éclairé et volontaire du participant et l'évaluation du degré de risque pour le participant avant l'exigence scientifique.

➤ **La Déclaration d'Helsinki** (48)

La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association Médicale Mondiale, a été adoptée en 1964 à Helsinki. Depuis son adoption, elle a été révisée sept fois lors de diverses assemblées générales. La version actuelle est la version amendée en Octobre 2013 lors de la soixante-quatrième assemblée générale qui s'est déroulée à Fortaleza au Brésil.

La Déclaration d'Helsinki établit les principes éthiques fondamentaux applicables à toute recherche médicale menée chez l'Homme et fournit des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur les principes d'élaboration et de conduite des essais cliniques. Elle fait la distinction de façon claire entre les soins médicaux qui apportent un bénéfice aux patients et la recherche médicale qui n'en apporte pas obligatoirement.

Les principes d'éthique médicale sont portés par 3 notions :

- La Déontologie : valeur prônant la loyauté, la générosité, le désintéressement et le secret médical,
- La Morale : conscience relative au bien et au mal,
- La Science : les recherches cliniques ont pour obligation de reposer sur des connaissances approfondies de la littérature scientifique.

Le respect des principes éthiques et la protection des personnes sont au cœur de la Déclaration d'Helsinki : « si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche ». Elle renforce également certains fondements présents dans le Code de Nuremberg notamment le recueil du consentement libre et éclairé avant toute participation à une recherche médicale.

Afin d'être compliant avec la Déclaration d'Helsinki, la recherche médicale doit être justifiée : « la recherche médicale doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'information et sur des expériences appropriées en laboratoire ». De plus, le protocole de l'étude clinique devra contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la Déclaration d'Helsinki ont été pris en compte.

La dernière révision de la Déclaration d'Helsinki a apporté les changements suivants :

- Renforcement de la protection des participants à la recherche médicale en introduisant le principe d'indemnisation en cas de préjudice,
- Renforcement de la protection des populations vulnérables,
- Indépendance des comités d'éthiques et transparence de leur fonctionnement,
- Informations des résultats de la recherche médicale au participant.

Depuis 2016, la Déclaration de Taipei sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques vient compléter la Déclaration d'Helsinki car ces deux systèmes sont de plus en plus utilisés dans les recherches médicales. La Déclaration de Taipei a été élaborée afin d'éviter l'abus ou la mauvaise utilisation des bases de données de santé et des biobanques.

Bien que la Déclaration d'Helsinki n'ait pas de portée juridique, elle constitue un texte de référence international pour la conduite des études cliniques. Elle est à l'origine de la rédaction du premier texte français réglementant la recherche biomédicale : la Loi Huriet-Sérusclat, mise en application en 1991 puis modifiée en 1994.

### ➤ **La Déclaration de Manille**

La Déclaration de Manille est un projet commun de l'OMS et du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales élaboré en 1981 (49).

Ce projet avait pour objectif d'appliquer les principes généraux de la Déclaration d'Helsinki rapportée dans les conditions propres à celles des pays en développement (Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ceci dans le but de limiter les dérives parfois constatées aux cours d'essais cliniques menés dans des pays à la réglementation inexistante ou trop permissive.

La Déclaration de Manille a été un moyen de garantir la protection des groupes sociologiques vulnérables et d'introduire la notion de comités consultatifs.

### ➤ **ICH E6 : Good Clinical Practice** (50)

Le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain a été créé à Bruxelles en 1990 à l'initiative des industries pharmaceutiques et des autorités réglementaires européennes, japonaises et américaines. La création de conseil fait suite à l'observation d'une augmentation du coût des soins de santé, de l'intensification des coûts de la recherche et du développement et afin de répondre aux attentes de la population générale. Son objectif principal est de rationaliser, d'harmoniser et de discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments à usage humain afin de faciliter la reconnaissance mutuelle des études conduites sur les nouveaux médicaments.

Différentes discussions sur le développement et l'enregistrement des médicaments ont été menées par différents groupes de travail permettant ainsi la rédaction de textes et lignes directrices regroupés en 4 grands domaines : la qualité (Q), la sécurité (S), l'efficacité (E) et multidisciplinaires (M).

Bien que ces textes soient considérés comme des recommandations, ils sont aujourd'hui des référentiels incontournables dans l'industrie pharmaceutique.

L'ICH E6 R1 - Good Clinical Practice (GCP) ou Bonnes Pratiques Cliniques, a été établie en 1996 afin d'harmoniser les méthodes et pratiques relatives au développement clinique entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon permettant ainsi une reconnaissance et acceptation mutuelle des données générées lors des études cliniques. Elle s'applique à



l'ensemble des essais cliniques réalisés chez l'Homme et constitue un ensemble d'exigences et de standards qualités et éthiques reconnus sur le plan international. Cette ligne directrice définit l'ensemble des responsabilités des différents acteurs d'un essai clinique (tous les acteurs d'un essai clinique doivent être formés aux GCP), les documents essentiels et leur contenu de même que des recommandations sur le design des études.

L'ICH E6 a été révisée en 2015 toujours dans l'objectif d'assurer les droits et la sécurité des participants, la fiabilité des données et le respect des principes éthiques. Cette révision était nécessaire afin de promouvoir l'amélioration continue des processus et l'utilisation de nouvelles technologies. La version applicable du 14 Juin 2017 met l'accent sur l'importance de la mise en place d'un système qualité par le promoteur et sur l'implémentation d'une approche basée sur le risque (Risk based approach) durant toutes les étapes d'une étude clinique (de la planification aux résultats).

Les essais cliniques étant conduits sur le plan international, outre les textes internationaux, le promoteur doit également connaître les réglementations européennes car celles-ci seront applicables à son essai clinique.

## **b. Règlementations européennes**

### **➤ La convention d'Oviedo : convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine (51)**

La convention d'Oviedo du 4 avril 1997 est une convention sur la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Elle représente le premier instrument juridique contraignant et a pour objectif de protéger la dignité, les droits et libertés de la personne contre tout effet abusif des progrès scientifiques et technologiques.

Ce traité prône l'idée que l'intérêt de la science ou de la société ne doit pas prévaloir sur l'intérêt de l'être humain et énonce des principes et interdictions concernant la génétique, la recherche médicale, le consentement du participant, le respect de la vie privée, le droit à l'information...

### **➤ La Directive 2001/20/CE (37)**

Adoptée par le Parlement européen le 4 avril 2001, la Directive 2001/20/CE a été publiée au Journal Officiel de la Communauté Européenne le 1<sup>er</sup> mai 2001. Cette directive correspond à l'application au niveau européen des BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Elle a pour objectif de maintenir l'attractivité européenne en matière de recherche clinique en harmonisant les législations européennes concernant la conduite d'études cliniques chez l'Homme.

Cette directive concerne uniquement les essais cliniques et s'articule autour :

- De la protection des participants (y compris les personnes vulnérables) par la mise en place d'une obligation d'obtention d'autorisation par l'autorité

compétente et le(s) comité(s) d'éthique(s) avant de démarrer une étude et la clarification du processus de recueil du consentement,

- De la qualité des essais cliniques et des traitements impliqués dans la recherche,
- De la simplification des procédures, des délais et des documents,
- De la mise en place d'un répertoire public des recherches biomédicales en cours et de bases de données européennes (EudraCT, Eudravigilance).

Comme toute directive, la Directive 2001/20/CE a été transposée par chaque état membre de l'Union Européenne à la suite de sa publication. Cependant, cette transposition n'a pas été réalisée de façon identique dans tous les états membres de l'Union Européenne. En France, la transposition de cette Directive a donné lieu à la Loi 2004-806 du 9 août 2004 également appelée Loi de Santé Publique. Lors de l'adoption de cette Directive, l'objectif était d'harmoniser les législations entre les états membres de l'Union Européenne. Cependant sa transposition dans chaque état membre n'a fait que complexifier le processus de mise en place d'un essai clinique en Europe car chaque état membre a ajouté des spécificités locales.

#### ➤ **Le règlement n°536/2014** (36)

Ce règlement a été mis en place suite au constat d'une diminution du nombre d'essais cliniques menés dans l'Union Européenne entre 2007 et 2011 et d'une nette augmentation des coûts et des délais concernant la recherche. Ainsi malgré la Directive 2001/20/CE, l'attractivité de l'Europe pour la recherche clinique n'a cessé de diminuer. Cette diminution peut être expliquée par des exigences réglementaires et administratives jugées trop lourdes par les différents acteurs de la recherche clinique (notamment par les promoteurs) et par la transposition disparate de la directive dans les états membres de l'Union Européenne.

Dans l'objectif de proposer un cadre législatif européen ne nécessitant pas de transposition locale, de relancer la compétitivité et l'innovation européenne et de faciliter la conduite des essais cliniques dans l'Union Européenne, le règlement n°536/2014 a été rédigé. Adopté le 16 avril 2014 par le Parlement Européen et publié le 27 mai 2014 au Journal Officiel, ce règlement abroge l'actuelle directive 2001/20/CE et est applicable à toutes recherches interventionnelles nationales et multinationales.

Le règlement n°536/2014 s'articule autour de 5 axes principaux :

- Uniformiser la procédure de soumission du dossier de demande d'autorisation d'essais cliniques auprès des autorités compétentes par la mise en place d'une demande d'autorisation unique et simplifiée via un portail unique pour les essais multinationaux,
- Réduire les délais de réponse des demandes d'autorisation d'essais cliniques via une autorisation tacite. Autrement dit en l'absence de question ou de retour de l'Etat Membre de Référence, l'autorisation de la conduite de l'essai clinique est sous-entendue.

- La création d'un environnement favorable à la conduite d'essais cliniques tout en assurant une protection élevée des participants et des données collectées,
- Assurer une transparence des essais cliniques par la publication dans le portail européen unique et public de tous les résultats des essais cliniques, qu'ils soient positifs ou non, dans l'année suivant la fin ou l'arrêt de l'essai,
- Mettre les patients au cœur du développement d'un médicament.

Ce règlement définit deux nouvelles catégories de recherche :

- Les essais cliniques à faible niveau d'intervention : ce sont des essais cliniques dont les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément à l'AMM et dont les procédures de diagnostic ou de surveillance supplémentaires impliquent un risque ou une contrainte minime pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale.
- Les études non interventionnelles : également appelée études observationnelles, il s'agit d'une étude clinique autre d'un essai clinique.

Selon la catégorie de recherche, les documents composant le dossier de demande d'autorisation de la conduite d'une étude clinique seront différents. Le processus de demande d'autorisation et d'évaluation de la demande se fera selon la figure ci-dessous :

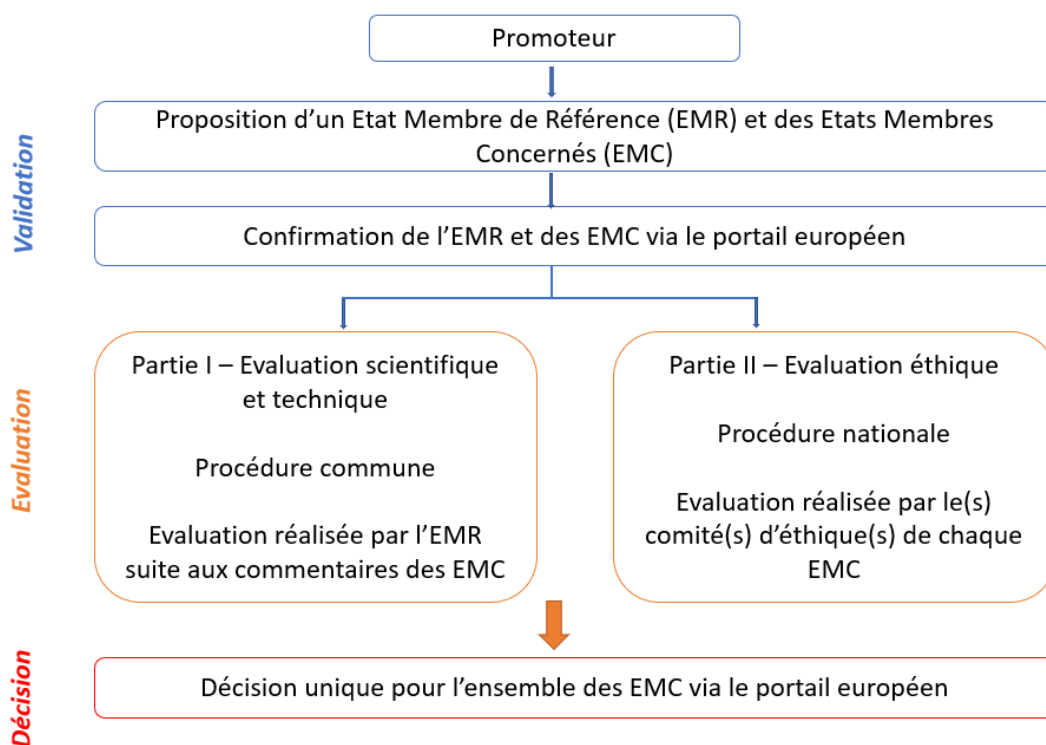


Figure 5 : Processus d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques selon le règlement n°536/2014

La mise en place de ce règlement implique de nombreux changements pour les promoteurs mais également pour les autorités compétentes et les comités d'éthiques c'est pourquoi il n'est toujours pas entré en application.

Il devrait entrer en vigueur en décembre 2021 sous réserve de la mise en place du portail européen unique. Une fois entrée en vigueur, la Directive 2001/20/CE et le Règlement 536/2014 cohabiteront pendant 3 ans.

A ce jour, la Directive 2001/20/CE fait toujours foi pour la conduite des essais cliniques bien que les promoteurs et agences réglementaires se préparent à l'implémentation de ce nouveau règlement.

Outre ces réglementations internationales et européennes, chaque pays possède ses propres réglementations nationales. Le promoteur se doit alors de les appliquer et de les respecter. En France, la Loi Bertrand du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et la Loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine sont les deux principales réglementations à suivre lors de la conduite d'une étude clinique.

L'ensemble des réglementations détaillées précédemment s'applique à tout essai clinique. Cependant, le développement d'un médicament à destination d'une population pédiatrique présente des particularités.

#### **4. Développement clinique pédiatrique**

De nombreux médicaments sont administrés aux enfants en dépit de l'absence de données cliniques dans cette population. Ces dernières années, de nouvelles réglementations ont vu le jour afin d'encourager le développement clinique pédiatrique des médicaments car les enfants ne sont pas des « petits » adultes : la physiologie des enfants est différente des adultes et l'extrapolation des données cliniques obtenues chez les adultes est souvent responsable de sous-dosage et donc d'un manque d'efficacité ou bien d'un surdosage et d'effets indésirables pouvant être graves.

Les agences réglementaires ont alors adopté des réglementations afin de favoriser :

- L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des nouveaux traitements dans les différentes tranches d'âge,
- Le développement de forme galénique adaptée à la population pédiatrique,
- La mise à jour des étiquettes et notices avec les données obtenues,
- La réflexion et la proposition d'un plan de développement dans cette population au moment du développement clinique chez l'adulte.

Cependant le développement clinique dans la population pédiatrique va se heurter à des obstacles notamment d'ordre éthique et d'opinion publiques. Pour les promoteurs, d'autres difficultés vont survenir telles que le recueil du consentement des enfants, le faible nombre de participant, le besoin d'obtenir des données concluantes dans les délais estimés ou encore le développement de forme pharmaceutique adaptée.

Afin d'encourager et d'encadrer le développement clinique pédiatrique, différentes réglementations ont été mises en place. C'est aux États-Unis que les premières réglementations concernant les essais cliniques pédiatriques sont apparues.

### **a. Réglementation américaine**

Les bases de la réglementation pédiatrique aux États-Unis ont été posées en 2002 avec l'adoption du BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act) et en 2003 par l'entrée en vigueur du PREA (Paediatric Research Equity Act). Malgré de légères modifications survenues lors des renouvellements, le contenu de ces deux textes reste similaire et ils sont toujours applicables aujourd'hui.

#### **➤ Best Pharmaceuticals for Children Act (52)**

Le 4 Janvier 2002, le congrès américain a adopté le BPCA pour une durée de 5 ans. Cet acte encourage la réalisation d'études pédiatriques sur la base du volontariat et permet aux laboratoires de bénéficier d'une prolongation du brevet ou d'exclusivité du marché de 6 mois. Il s'applique à l'ensemble des médicaments y compris les médicaments orphelins.

Afin d'obtenir l'extension de 6 mois, le promoteur devra réaliser la ou les études cliniques décrites dans la demande écrite (« Written request »). La Written request est un document délivré par la FDA résumant le contenu des études à réaliser. Ce document peut être envoyé directement par la FDA au promoteur pour les médicaments ou études considérés comme prioritaires par la FDA ou peut faire suite à l'acceptation par la FDA d'une proposition d'étude pédiatrique (PPSR) soumise par le promoteur.

Le promoteur n'est pas la seule entité pouvant réaliser et financer les études décrites dans la Written request :

- Pour les molécules non protégées par un brevet ou par une exclusivité de commercialisation, la FDA autorise, lorsque l'information sur la population pédiatrique est jugée nécessaire, l'Institut national de la santé (NIH) à financer la réalisation des études.
- Pour les molécules encore protégées par un brevet ou une exclusivité de commercialisation pour lesquelles le promoteur refuse la Written request, la FDA adresse une recommandation concernant la réalisation des études à l'NIH et après réception de cette recommandation, l'NIH pourra proposer l'attribution d'une subvention permettant la réalisation des études pédiatriques demandées.

En 2003, soit un an après l'adoption du BPCA, un second texte est entré en vigueur : le PREA.

#### **➤ Pediatric Research Equity Act (53)**

Le 3 Décembre 2003, le congrès américain a adopté le PREA pour une durée de 5 ans. Contrairement au BPCA qui s'appuie sur la base du volontariat, le PREA requiert que des données de sécurité et d'efficacité dans la population pédiatrique soient soumises au

même moment que la demande d'AMM pour une nouvelle molécule, nouvelle indication, nouveau dosage ou nouvelle voie d'administration.

Ce texte s'applique à toute molécule en développement à l'exception des médicaments orphelins ainsi qu'aux médicaments sur le marché utilisés chez un grand nombre d'enfants/adolescents pour lesquels l'absence de données pédiatrique représente un risque pour cette population.

Contrairement au BPCA, le promoteur devra soumettre en amont de la demande d'AMM un plan de développement pédiatrique. Celui-ci pourra faire d'objet d'une demande de report ou d'une dérogation.

Le promoteur ne bénéficiera d'aucune contrepartie pour la réalisation des études pédiatriques. Cependant, il pourra bénéficier de la protection supplémentaire de 6 mois accordée par le BPCA, si les études proposées dans le cadre du PREA sont également décrites dans une Written Request.

Ces deux textes ont été initialement approuvés pour une durée de 5 ans puis ils ont été réapprouvés en 2007 par l'adoption du FDA Amendment Act (FDAAA) puis en 2012 par l'entrée en vigueur du FDA Safety and Innovation Act (FDASIA).

#### ➤ **FDA Amendment Act** (54)

L'entrée en vigueur le 9 Septembre 2007 du FDAAA a impacté le BPCA et PREA par l'instauration d'un Comité Pédiatrique (PeRC : Pediatric review committee). Le PeRC est responsable de la revue des plans pédiatriques, des demandes de dérogation ou report, des Written request ainsi que des résultats des études pédiatriques. De plus, les promoteurs doivent désormais :

- Inclure dans l'étiquetage du produit, les résultats qu'ils soient positifs ou négatifs, des études pédiatriques réalisées dans le cadre du BPCA ou PREA
- Soumettre à la FDA l'ensemble des effets indésirables survenus après commercialisation pour les produits concernés par un BPCA ou PREA.

Les principaux changements apportés au BPCA sont les suivants :

- Plusieurs études ainsi que plusieurs indications (incluant les indications hors-AMM) peuvent faire l'objet d'une seule et même Written request,
- Les Written request seront publiées par la FDA une fois l'extension de protection ou commercialisé de 6 mois accordée au promoteur,
- Un renforcement des mesures concernant l'étiquetage des médicaments et la réalisation d'essais clinique par un organisme national.

Le PREA a également été légèrement modifié :

- Afin d'éviter un report perpétuel des études décrites dans le plan pédiatrique soumis par le promoteur à la FDA, le promoteur doit soumettre à la FDA un rapport annuel détaillant l'avancement du plan pédiatrique,

- En cas d'impossibilité de développement d'une formulation galénique pédiatrique, le promoteur doit soumettre auprès de la FDA un document détaillant les raisons de cette impossibilité.

➤ **FDA Safety and Innovation Act** (55)

L'adoption de la FDASIA le 9 Juillet 2012 autorise l'application permanente des deux textes BPCA et PREA. Ils ne sont plus sujets à un renouvellement comme c'était le cas précédemment.

Ce nouveau texte impose aux promoteurs de soumettre un plan de développement pédiatrique au plus tard 60 jours après la réunion de fin de Phase II chez l'adulte. Le plan de développement doit contenir les différentes études pédiatriques envisagées et leurs objectifs, le type d'essais cliniques, la population cible, les critères d'évaluation principaux et secondaires, les demandes de report ou de dérogation.

De plus, si le promoteur ne respecte pas le plan de développement pédiatrique approuvé par la FDA (retard dans la réalisation des études ou études non réalisées), il recevra une ou plusieurs lettres de non-conformité (Non-compliance letter) auquel il devra répondre. La FDA publiera ensuite sur leur site internet les lettres de non-conformités envoyées et les réponses données par le promoteur.

C'est en s'appuyant sur les différentes réglementations américaines que la réglementation européenne concernant le développement clinique pédiatrique a été développée.

## **b. Réglementation européenne**

La réglementation européenne applicable pour le développement d'un médicament en pédiatrie est le règlement n°1901/2006 du Parlement européen et Conseil de l'Union Européenne entré en vigueur le 26 Janvier 2007 (56).

Ce règlement a pour objectifs :

- De faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique,
- D'assurer que les médicaments à usage pédiatrique font l'objet de recherches éthiques de grande qualité,
- D'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments au sein des diverses populations pédiatriques,
- De commercialiser le médicament dans les 24 mois suivant l'approbation de mise sur le marché dans l'indication pédiatrique,
- De ne pas soumettre les enfants à des essais cliniques inutiles ou retarder la mise sur le marché d'un traitement chez les adultes en attendant les résultats des études pédiatriques.

Ce règlement s'applique aux :

- Produits en développement,
- Produits sur le marché faisant l'objet d'un certificat complémentaire de protection du brevet pharmaceutique,
- Produits sur le marché non couvert par les droits de propriété intellectuelle ou brevet pharmaceutique.

Il n'est pas applicable aux médicaments génériques ou biosimilaires, aux médicaments homéopathiques et aux médicaments à base de plantes.

Suite à la mise en application du règlement, un Comité Pédiatrique (PDCO) a été créé au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ce comité est composé de 33 membres élus pour 3 ans (5 membres du Comité des médicaments à usage humain CHMP, 1 expert de chacun des 22 Etats Membres non représentés par un membre du CHMP, 3 représentants d'association de patients et 3 représentants de professionnels de santé) et a pour missions :

- L'évaluation scientifique et l'accord des Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)
- L'évaluation scientifique des demandes de dérogation et de report en tenant compte des avantages thérapeutiques potentiels pour la population pédiatrique y compris la nécessité d'éviter les études inutiles,
- D'apporter des conseils sur tout sujet pédiatrique à la demande du CHMP,
- D'établir un inventaire spécifique des besoins en médicaments pédiatriques et le tenir à jour,
- De conseiller et accompagner l'EMA dans la création d'un réseau pédiatrique européen.

Le PDCO n'est pas responsable de la revue des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les indications pédiatriques, cela reste la responsabilité du CHMP.

Il est désormais obligatoire pour les industries pharmaceutiques de soumettre un PIP au moment du développement d'un nouveau médicament. Le PIP est un document obligatoire devant être fournis lors de toutes demande d'AMM, demande de nouvelle indication, nouvelle forme pharmaceutique ou voie d'administration.

Il correspond à un plan de développement comprenant (57):

- Les besoins thérapeutiques de tous les groupes d'âges pédiatriques,
- Le calendrier des études chez les enfants par rapport aux études menées chez l'adulte,
- Une présentation de la pathologie, de son diagnostic et des traitements. Les différences entre les enfants et les adultes doivent être soulignées,



- Les données disponibles sur le traitement étudié : données cliniques et non-cliniques et forme pharmaceutique,
- Les détails du calendrier et des études proposées afin de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique,
- Une suggestion de formulation galénique pédiatrique.

Il est à noter que la population pédiatrique est divisée en divers sous-ensembles et les sous-ensembles concernés par les études proposées dans le PIP doivent être spécifiés :

- Les nourrissons prématurés et nés à terme : de 0 à 27 jours
- Les nourrissons et tout-petits : de 28 jours à 23 mois
- Les enfants : de 2 à 11 ans
- Les adolescents : de 12 à 18 ans

Le PIP devra être soumis au PDCO et à l'EMA avant la fin des études pharmacocinétiques réalisées chez l'adulte (soit avant la fin des Phases I). Le PDCO émettra alors une opinion et l'EMA sera responsable de la décision finale quant à l'acceptation ou non du PIP. Une fois accepté, l'industriel se doit de respecter le contenu du PIP car l'EMA ou l'autorité compétente nationale procédera au moment de la demande de mise sur le marché à un contrôle de conformité. Si lors du contrôle, les études réalisées n'ont pas été menées selon la description du PIP (nombre de patients inclus différents, délais dans la réalisation des études...), la demande d'AMM pourra être refusée.

Afin d'éviter une non-conformité, il est possible de soumettre des demandes de modification du PIP (58). Les changements réalisés au cours d'un développement clinique nécessitant une demande de modification sont par exemple :

- Un changement dans les critères d'évaluation primaires ou secondaires,
- La suppression d'une étude clinique ou non clinique, ou la substitution par une étude différente,
- Un changement ou suppression d'un critère d'inclusion,
- Une diminution du nombre total de patients,
- Un changement dans la chronologie établie préalablement.

Une autre alternative est la demande d'un report auprès de l'EMA. Le report correspond à un accord de l'EMA pour qu'au moins une étude du PIP soit initiée ou achevée après la demande d'AMM chez les adultes. Deux types de report peuvent être demandés : un report complet (le report concerne toutes les études du PIP) ou un report partiel (le report ne concerne que certaines études du PIP). Toute demande de report devra être justifiée (exemple de justification possible : il est plus approprié de réaliser les études chez l'adulte en premier, les études chez l'enfant seront d'une longue durée, le besoin de

données non-clinique supplémentaires, des problèmes de qualité majeurs empêchant le développement d'une formulation galénique appropriée...).

Comme décrit précédemment, le PIP est désormais obligatoire. Cependant, il est possible de demander une dérogation de soumission de PIP dans les cas suivants :

- La pathologie n'existe pas dans la population pédiatrique,
- Il est fort probable que le médicament soit inefficace ou dangereux chez les enfants,
- Le produit ne présente pas d'intérêt thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants dans la population pédiatrique (études cliniques non faisables ou besoin thérapeutique déjà couvert).

Deux types de dérogations sont alors possibles : dérogation complète ou dérogation partielle (dérogation pour une ou plusieurs tranches d'âge et une ou plusieurs indications).

Afin d'encourager le développement pédiatrique, des contreparties sont accordées :

- Les médicaments commercialisés ne faisant plus l'objet d'une protection (brevet expiré) pour lequel un développement clinique pédiatrique est réalisé peuvent faire l'objet d'une AMM couvrant exclusivement les produits développés dans la population pédiatrique : PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation). Le titulaire de l'AMM PUMA obtiendra une protection de 10 ans pour l'indication pédiatrique et pourra commercialiser le médicament au sein de la population pédiatrique en utilisant le nom de marque du médicament, bénéficiant ainsi de la notoriété du médicament commercialisé,
- Les médicaments encore protégés par leur brevet pourront obtenir une extension de 6 mois du certificat complémentaire de protection. La demande d'extension devra être réalisée dans les 2 ans précédant l'expiration du certificat complémentaire de protection,
- Les médicaments orphelins verront leur exclusivité commerciale prolongée de 2 ans.

Dans le cas de dérogation, le détenteur de l'AMM ne pourra pas bénéficier des contreparties.

L'ensemble de ces réglementations ont pour objectif de promouvoir le développement pédiatrique. Le tableau ci-dessous illustre les différences entre la réglementation européenne et américaine.

|                                      | Union Européenne<br>Règlement 1901/2006   | Etats-Unis<br>BPCA                          | Etats-Unis<br>PREA                |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
|                                      | Obligatoire   | Optionnel                                   | Obligatoire                       |
| <b>Document</b>                      | Plan d'investigation pédiatrique  | Written request                             | Plan de développement pédiatrique |
| <b>Report ou dérogation possible</b> | Oui   | Non   | Oui                               |
| <b>Moment de la soumission</b>       | Fin de Phase I chez l'adulte  | De la fin de Phase II chez l'adulte à l'AMM | Fin de Phase II chez l'adulte     |
| <b>Médicaments orphelins</b>         | Inclus  | Inclus                                      | Non inclus                        |
| <b>Contreparties</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AMM PUMA : protection de 10 ans</li> </ul> Ou <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extension de protection de 6 mois</li> </ul> Ou <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclusivité commerciale de 2 ans pour les médicaments orphelins</li> </ul> | Extension de protection de 6 mois           | Aucune                            |

Tableau 1 : Comparaison des réglementations pédiatriques Europe versus Etats-Unis

Malgré les contreparties accordées par les autorités compétentes, la réalisation d'étude clinique en pédiatrie reste difficile à mener. Les promoteurs vont se heurter à diverses problématiques pouvant être liées à la pathologie étudiée et/ou à la population pédiatrique.

### **III. Problématiques dans la conduite d'une étude de Phase III au sein d'une population pédiatrique présentant des TSA**

Afin d'encourager le développement de traitement médicamenteux dans les TSA et d'aider les organismes privés et publics dans la mise en œuvre des essais cliniques dans cette indication, l'EMA a adopté en novembre 2017, une ligne directrice intitulée « Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of Autism Spectrum Disorder »(59) détaillant :

- Les documents réglementaires sur lesquels s'appuyer pour réaliser un essai clinique dans cette population,
- Les critères d'inclusion et d'exclusion pour lesquels une vigilance doit être apportée,
- Les méthodes à préconiser pour évaluer l'efficacité du traitement expérimental,
- Des indications sur le design de l'étude et sur l'évaluation de la sécurité clinique du traitement.

Cette ligne directrice a été rédigée de façon à favoriser et harmoniser le développement de traitements médicamenteux dans les TSA. Il s'agit d'une aide non négligeable afin de mettre en place un essai clinique en accord avec les attentes des autorités compétentes.

Lors de mon expérience en tant que chef de projet clinique de deux études de Phase III évaluant l'efficacité du Bumétanide sur les symptômes centraux des troubles du spectre de l'autisme chez les enfants et adolescents, de nombreuses problématiques ont été rencontrées. Ces problématiques, rencontrées par le promoteur, les centres investigateurs et les participants à l'étude et leur famille, nécessitent la mise en place de solution adéquate par le promoteur.

Les études cliniques de Phase III sur lesquelles s'appuie la dernière partie de cette thèse sont des études internationales, multicentriques, ayant débutées en Septembre 2018 et devant se terminer fin 2021-début 2022. L'objectif de ces études est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du bumétanide sur les symptômes centraux des TSA chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Les deux sont identiques en tout point, seul l'âge des participants diffère : enfants de 2 à 6 ans pour la première et enfants/adolescents de 7 à 17 ans pour la seconde. Elles sont composées de trois parties :

- Une première partie en double aveugle : les enfants seront randomisés soit dans le bras de traitement bumétanide soit dans le bras de contrôle placebo et devront prendre le traitement deux fois par jour pendant six mois,
- Une deuxième partie en ouvert : l'ensemble des enfants participants devront prendre le bumétanide deux fois par jour pendant six mois,
- Une troisième partie de suivi : les enfants seront suivis par l'investigateur pendant 6 semaines après l'arrêt du bumétanide.

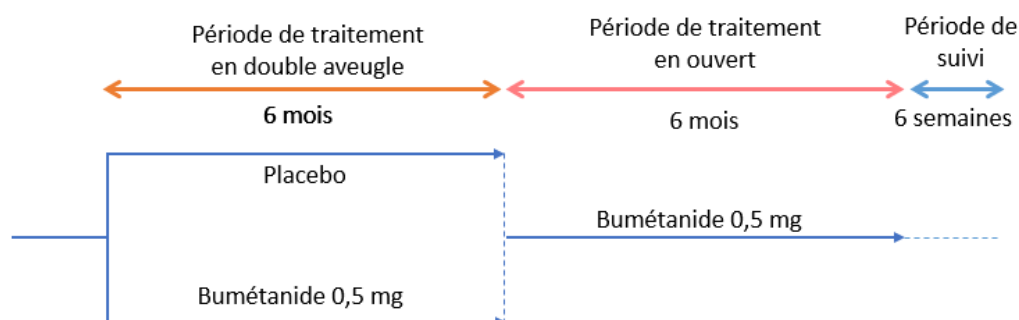


Figure 6 : Schéma de l'étude de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité du bumétanide

Dans ces études ainsi que dans toutes autres études similaires, la difficulté pour le promoteur est alors de proposer une solution simple tout en respectant les contraintes liées à la population cible et aux réglementations applicables.

Les problématiques détaillées dans cette partie ont été rencontrées lors la mise en place et la conduite des études cliniques mentionnées ci-dessus. Suite à ces difficultés, des solutions ont été apportées qui, pour certaines, pourrait être amenées à évoluer à l'avenir avec l'avancée des technologies et réglementations.

Lors de la mise en place et conduite d'un essai clinique au sein d'une population pédiatrique présentant des TSA, l'éthique de l'étude est très importante et sera challengée par les comités d'éthiques et les autorités compétentes du fait de la vulnérabilité de cette population. C'est pourquoi, le promoteur devra dès la rédaction du protocole de l'étude, anticiper les problématiques éthiques et apporter des solutions.

## 1. Problématiques réglementaires et éthiques

### a. Recueil du consentement et de l'assentiment

Conformément aux BPC et aux réglementations applicables, une personne ne peut participer à un essai clinique que si son consentement libre, éclairé et écrit a été recueilli au préalable. Pour les personnes en incapacité de donner leur consentement, le consentement d'un représentant légal doit alors être recueilli.

Dans le cadre d'essais cliniques pédiatriques, le consentement écrit, libre et éclairé des deux parents ou des représentants légaux ainsi que l'assentiment de l'enfant doivent être obtenus. Pour les personnes mineures, seul un assentiment (et non un consentement) est recueilli et uniquement si la personne est en capacité d'exprimer son souhait ou son opinion.

Le consentement des parents ou représentants légaux et l'assentiment de l'enfant doivent être recueillis, après qu'une information complète et compréhensible sur le déroulement de l'étude leur soit fournie par l'investigateur ou la personne habilitée et après qu'un temps de réflexion suffisant leur soit laissé pour qu'ils intègrent l'ensemble des informations et posent l'ensemble de leur question. Aucune procédure du protocole, investigations ou recueil de données (antécédent médicaux, traitements en cours...) ne peuvent être réalisés avant l'obtention de ces consentements.

En cas d'amendement au protocole ou au formulaire d'information (document à

destination des parents/représentants légaux détaillant l'essai clinique notamment les examens, le nombre de visites, les risques et contraintes, les responsabilités et droits des participants ...) au cours de l'essai clinique, le consentement des parents/représentants légaux devra être à nouveau obtenu. Une étude clinique étant dynamique, le protocole pourra être modifié par le promoteur au cours de celle-ci, pour des raisons de sécurité, pour améliorer ou spécifier certains critères d'inclusion/d'exclusion ou pour d'autres raisons. Chaque modification du protocole entraînera alors une mise à jour du formulaire d'information afin que les parents/représentants légaux soient informés des changements apportés à l'étude ou des mises à jour sur la fréquence ou la survenue des effets indésirables des traitements expérimentaux.

Dans le cadre d'étude pédiatrique, le recueil du consentement représente la première difficulté rencontrée. En effet certaines situations familiales peuvent être compliquées (parents divorcés, éloignés géographiquement...) et les deux parents peuvent ne pas être disponibles en même temps. Or selon les réglementations applicables, le consentement écrit des deux parents doit être recueilli ce qui implique qu'en cas d'amendement durant l'étude, les deux parents doivent être présents lors de la visite au centre investigateur. Cette spécificité des études pédiatriques demande une grande organisation à la fois des parents et du centre investigateur.

En effet, il est fréquent dans les familles avec un enfant présentant des TSA que seul un des deux parents travaille ou bien si les deux parents travaillent, qu'une tierce personne (grands-parents, assistante spécialisée...) s'occupe de l'enfant. Lorsque l'enfant est inclus dans un essai clinique, un des parents ou bien une tierce personne est généralement responsable d'amener l'enfant à toutes les visites prévues dans le protocole de l'étude. Une bonne communication entre le centre investigateur et les parents/représentants légaux du participant est alors nécessaire afin que les parents puissent s'organiser pour être présent lors des visites nécessitant leur présence.

Afin de résoudre cette difficulté rencontrée par les familles des participants et tout en respectant les BPC, nous avons suggéré une alternative dans le cas où l'un des deux parents ne pouvait être présent pour signer le FIC lors d'amendement : l'investigateur peut contacter par téléphone le parent absent au moment de la présentation des changements au parent présent, collecter le consentement oral du parent absent et le consentement écrit du parent présent et décrire l'ensemble de ce processus dans le dossier médical de l'enfant. Le parent absent devra ensuite signer le formulaire de consentement en ajoutant une note détaillant les modalités selon lesquelles il a été informé des changements.

Outre le problème logistique concernant le recueil du consentement des parents/représentants légaux, il est important de noter que dans le cadre d'étude réalisée dans les TSA, la population cible est une population vulnérable. Les familles sont à la recherche de solutions pour la prise en charge de leur enfant et aucun traitement de fond n'est disponible à ce jour. La vulnérabilité de la famille face à cette situation peut être un biais au consentement libre et éclairé. Il est donc impératif, qu'au moment de la présentation de l'étude par l'investigateur aux parents/représentants légaux, les bénéfices mais aussi les contraintes et les risques soient clairement exposés. Il est également important que les parents prennent connaissance du FIC avant de le signer de façon qu'ils prennent conscience des engagements que cela représente et des droits qu'ils possèdent (notamment le droit de retirer leur consentement à tout moment de l'étude sans avoir à fournir de justification).

Une deuxième difficulté qui se pose lors de la conduite d'une étude clinique chez les enfants présentant des TSA est comment s'assurer que le consentement des parents/représentants légaux est en accord avec la volonté de l'enfant ?

Comme décrit précédemment, une grande proportion d'enfants ou adolescents autistes présente une déficience intellectuelle et/ou une absence ou difficulté de communication, rendant l'évaluation de leur capacité cognitive plus compliquée. Par conséquent, il est difficile d'établir s'ils comprennent l'impact que peut avoir leur participation à une étude clinique sur leur vie quotidienne.

Bien que cette problématique n'ait pas été directement rencontrée lors de la conduite des études évaluant le Bumétanide, elle a dû être anticipée avant la mise en place de l'étude c'est-à-dire lors de la rédaction du protocole de l'étude et des formulaires d'information. En effet, pour s'assurer du respect de la volonté et de l'autonomie de l'enfant, l'implication d'une équipe spécialisée dans l'autisme (pédiatre, psychologue...) est nécessaire lors de la présentation de l'étude auprès des parents/représentants légaux et de l'enfant. Seul le personnel soignant spécialisé dans l'autisme est en mesure d'expliquer l'étude et ses conséquences à l'enfant, de comprendre son langage corporel/non verbal et d'évaluer si l'enfant est en mesure de donner ou non son assentiment. Le protocole doit alors mentionner clairement que l'assentiment de l'enfant ne sera collecté seulement si l'investigateur juge que l'enfant est en mesure de le donner.

Outre le protocole, les formulaires d'information à destination des enfants doivent également être adaptés. Le problème de la *literacy* est un point important dans cette population. La literacy (terme anglais couramment utilisé dans les essais cliniques) correspond à la capacité d'une personne de lire et comprendre un texte et comme nous l'avons décrit précédemment, la compréhension de l'étude et de ce qu'elle implique est indispensable afin d'obtenir un assentiment éclairé. Pour déterminer la complexité d'un texte, le test de lisibilité de Flesch est utilisé. Selon ce test, la majorité des formulaires d'informations pour les participants aux études cliniques est complexe voir très complexe et exigerait un niveau de premier cycle universitaire pour être compris (60). L'adaptation des formulaires d'informations à destination des enfants est donc primordiale.

Pour être adapté aux enfants présentant des troubles autistiques, les formulaires d'information doivent être le plus simple possible. Ces enfants présentant une mémoire essentiellement visuelle, nous avons alors décidé que les principales informations de l'étude (visites prévues au protocole, examens réalisés, médicaments...) seront décrites sous forme imagée avec très peu de texte et nous avons créé des formulaires adaptés à chaque tranche d'âge.

Bien que la réglementation dissocie deux sous-groupes au sein de la population pédiatrique : les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à 18 ans), un enfant de 2 ans ne possède pas la même capacité de compréhension qu'un enfant de 11 ans. C'est pourquoi, en tant que promoteur, nous avons pris la décision de réaliser des sous-catégories au sein des enfants et des adolescents afin d'adapter le formulaire d'information à leur capacité de compréhension. La population cible a alors été divisée de la façon suivante : 2-4 ans, 5-6 ans, 7-8 ans, 9-11 ans, 12-14 ans et 15-18 ans.

Pour les tranches d'âge les plus jeunes, les informations présentes dans ces formulaires étaient donc sous forme imagée avec très peu de texte. Pour les tranches d'âges plus âgées, le texte était plus présent et les informations moins imagées. Par ailleurs, un formulaire d'information plus simple et imagé ne correspondant à aucune tranche d'âge a également été créé afin de permettre à l'investigateur de présenter l'étude aux enfants/adolescents pour lesquels la compréhension du formulaire d'information correspondant à leur âge s'avère trop complexe. Bien qu'un enfant de 2 ans ne présente pas les mêmes capacités de compréhension qu'un enfant de 4 ans (idem pour la tranche 12-14 ans et 15-17 ans), l'objectif était de ne pas réaliser de trop nombreuses catégories afin de limiter le nombre de formulaire d'information disponible dans les centres investigateurs. Car, plus le nombre de documents disponible est important, plus il y a de risque que le mauvais formulaire soit signé. En effet, il est arrivé plusieurs fois au cours de l'étude, que l'ARC ou l'équipe investigatrice s'aperçoive que le formulaire d'assentiment complété par l'investigateur ne correspondait pas à la tranche d'âge de l'enfant. Il est donc important pour le promoteur de se rappeler que pour limiter les déviations ou erreurs, l'étude et les documents doivent être le plus simples et moins nombreux possible.

Chez les enfants/adolescents autistes, il est difficile d'obtenir un assentiment écrit c'est pourquoi un assentiment oral uniquement peut être recueilli si l'investigateur évalue que l'enfant/adolescent est en capacité de le donner.

Malgré les mesures que nous avons mises en place, il reste difficile à l'heure actuelle d'évaluer si le consentement ou le refus des parents sur la participation de leur enfant dans une étude clinique respecte la volonté et l'autonomie de l'enfant.

Par ailleurs, dans le cadre d'une étude clinique évaluant l'efficacité d'un médicament, il est possible de voir les capacités cognitives de l'enfant se développer au cours de l'étude. L'enfant peut alors développer des capacités de communication et être en mesure d'exprimer sa volonté. La question se pose alors de savoir si le recueil de l'assentiment de l'enfant doit être réalisé uniquement au moment de l'inclusion/d'amendement à l'étude ou tout au long de l'étude suivant l'évolution de l'enfant.

D'un point de vue éthique, si l'enfant n'était pas en mesure de s'exprimer en début d'étude mais développe des capacités de communication durant l'étude, l'investigateur est dans l'obligation de lui présenter à nouveau l'étude et de s'assurer que sa volonté est respectée. En effet, tout comme les parents/représentants légaux ont la possibilité de retirer leur consentement durant l'étude, l'enfant peut changer d'avis sur sa participation au cours l'étude et il est important de respecter son choix. De plus, l'avantage de proposer différents formulaires d'information selon les tranches d'âges est que lorsque l'âge de l'enfant correspond à une nouvelle tranche d'âge des formulaires d'informations, l'investigateur doit de nouveau recueillir l'assentiment de l'enfant. Cela permet une évaluation régulière de la volonté de l'enfant.

L'amélioration des capacités cognitives de l'enfant au cours de l'étude soulève également une autre question : si l'enfant exprime sa volonté d'arrêter sa participation à l'étude, est-il éthique de le sortir de l'étude et de le priver d'un traitement ayant permis une amélioration de ses capacités cognitives ? Il n'existe malheureusement pas de réponse précise sur cette question puisque d'un point de vue éthique le respect de la volonté de



l'enfant est primordial mais d'un autre côté il n'est pas éthique de sortir un enfant d'une étude si le traitement présente un bénéfice pour celui-ci.

Le recueil du consentement des parents/représentants légaux et de l'assentiment de l'enfant soulève de nombreuses questions pour lesquelles il n'existe pas de réponse claire et précise. Il est donc important d'évaluer et d'étudier les situations au cas par cas. Une bonne communication entre le centre investigateur et le promoteur est indispensable de manière à faire remonter au promoteur ces situations afin d'élaborer des solutions respectant les principes éthiques et réglementaires encadrant les essais cliniques.

## **b. Le placebo comme comparateur**

Lors du design d'un essai clinique, le choix du traitement du bras contrôle (placebo ou traitement standard) est une décision importante. L'utilisation d'un placebo comme comparateur est controversée dans la réalisation des études cliniques. Une analyse précise de l'environnement (traitements disponibles, prise en charge de la pathologie...) lors du choix du design de l'étude est donc indispensable de façon à utiliser un placebo dans le bras contrôle uniquement lorsqu'aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable.

A ce jour aucun traitement ne possède d'AMM pour le traitement de fond des TSA. De ce fait et comme recommandé dans la ligne directrice de l'EMA, dans le cadre d'un essai clinique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement expérimental sur les symptômes centraux de l'autisme, le traitement expérimental sera comparé à un placebo.

Une question se pose alors : est-il éthique d'inclure des enfants autistes dans le bras placebo d'une étude clinique en double aveugle ?

Afin de répondre à cette question, les trois grands principes de la bioéthique doivent être pris en compte :

### **1) La bienfaisance**

Le principe de bienfaisance cherche à évaluer si l'action entreprise est morale et fait du bien au patient.

L'inclusion des enfants dans le bras placebo respecte-t-elle les principes de bienfaisance ? D'un point de vue scientifique, le placebo ne contient aucun principe actif, ne possède pas d'effet pharmacologique et contient uniquement des excipients. Nous pouvons donc conclure que le placebo ne fait pas de mal aux enfants et ne va pas à l'encontre du principe de bienfaisance.

Cependant, en donnant un placebo est-ce privilégier le bien de l'enfant ? Il est évident que l'administration d'un placebo n'améliorera pas la condition de l'enfant donc bien que le placebo ne nuise pas à l'enfant, il ne fait pas non plus de bien.

Le respect du principe de bienfaisance est donc controversé puisque d'un côté le placebo ne fait pas de mal à l'enfant rendant éthique l'inclusion des enfants dans le bras placebo mais d'un autre côté, les enfants inclus dans le bras placebo ne verront pas leur

condition s'améliorer ce qui n'est pas éthique. Le deuxième principe de la bioéthique doit alors être étudié.

## **2) La non-malfaisance**

La non-malfaisance permet d'évaluer si l'action entreprise ne nuit pas à la personne.

En étant inclus dans le bras placebo, les chances que le handicap de l'enfant s'améliore par rapport aux enfants inclus dans le bras de traitement sont beaucoup plus faibles. De plus, la qualité de vie de l'enfant est également moins bonne car même si l'enfant n'est pas exposé aux potentiels effets indésirables induits par le traitement étudié, il est tout de même sujet aux différentes visites dans le centre, aux examens cliniques etc.

Alors quel est le bénéfice attendu ? Le bénéfice attendu est sur le long terme. En participant à l'étude, la recherche de traitement de fond pour les TSA progressera et si l'efficacité du traitement est prouvée, celui-ci sera alors disponible et l'enfant aura une nouvelle alternative thérapeutique par la suite.

Les principes de non-malfaisance et de bienfaisance ne sont donc pas entièrement respectés dans l'immédiat puisque la prise d'un placebo ne fera pas de bien à l'enfant. Mais en attendant la commercialisation du traitement, le placebo ne représente pas une nuisance. Il faut alors s'interroger sur le respect du troisième principe de la bioéthique.

## **3) La justice**

La question à se poser pour répondre au principe de la justice est : est-il juste d'inclure des enfants dans le bras placebo ?

Pour que l'utilisation du placebo soit juste, l'essai clinique doit être réalisé de manière à permettre une égalité des chances lors de l'attribution des différents bras entre les enfants : un enfant doit avoir autant de chances de pouvoir être inclus dans le bras contrôle (placebo) que dans le bras de traitement. La randomisation (processus tirant au sort l'allocation des traitements) est régulièrement utilisée dans les études cliniques car elle permet de rendre équitable les chances d'appartenir au bras placebo ou au bras de traitement.

L'éthique du bras placebo dans une étude pédiatrique dans les TSA est donc controversée et les trois principes de la bioéthique n'apportent pas de réponse claire sur le sujet. D'un point de vue réglementaire, la déclaration d'Helsinki autorise l'utilisation du placebo lorsqu'il n'existe pas de traitement de référence ce qui est le cas dans les TSA. De plus, pour la robustesse de l'essai clinique, le bras placebo permet de déterminer l'effet placebo et apporte plus de poids aux résultats de l'essai. L'évaluation de l'effet placebo est indispensable pour démontrer l'efficacité du traitement expérimental. Bien que la réglementation l'autorise et que les résultats de l'essai clinique soient plus robustes avec le bras placebo, cela ne doit pas empêcher le promoteur de rechercher d'autres solutions à l'inclusion de participant dans le bras placebo. D'autant plus qu'il peut être difficilement acceptable pour les parents d'autoriser leur enfant à participer à une étude dans laquelle il puisse être inclus dans le bras placebo.

Quelles solutions avons-nous mises en place afin de faciliter l'acceptation du bras placebo comme comparateur ?

Deux solutions ont été apportées :

- La première solution a été d'utiliser un système de randomisation aléatoire permettant ainsi une égalité des chances pour chaque enfant inclus dans l'essai clinique d'appartenir au bras placebo ou au bras du traitement expérimental.
- La seconde solution a été de mettre en place, à la suite d'une période en double aveugle comparant les deux bras de traitement, une période en ouvert durant laquelle tous les participants de l'étude auront accès au traitement expérimental. L'ajout de cette période rend ainsi accessible le traitement expérimental à l'ensemble de la population participant à l'étude et participe au respect des principes de la bioéthique.

A l'avenir et grâce aux bases de données partagées, il est possible que les bras de contrôle placebo disparaissent. En effet, TransCelerate, une organisation à but non lucratif regroupant 20 groupes pharmaceutiques, a pris l'initiative de créer des bases de données partagées pour les bras de contrôles (placebo et traitements de référence). L'objectif est de partager, entre les membres de TransCelerate, les données anonymisées recueillies dans les groupes de contrôle placebo ou traitement de référence lors de la conduite de diverses études cliniques (61). Les données disponibles dans cette base concernent différentes études réalisées dans différentes aires thérapeutiques.

L'avantage de cette initiative est que pour une pathologie donnée, si une étude a déjà été réalisée avec un bras de contrôle placebo et que les données du bras placebo sont disponibles dans la base de données, un promoteur réalisant une étude dans la même pathologie n'aura pas besoin de collecter à nouveau des données pour le bras placebo. Il pourra comparer les données recueillies dans le bras de traitement de son étude aux données du bras placebo présent dans la base de données. Cela va donc permettre de diminuer le nombre de participant nécessaire pour une étude clinique donnée, réduisant ainsi la durée des études et *in fine* le développement d'un médicament. Pour le participant, cela signifie une réduction du nombre de participant dans le bras placebo voire une suppression du bras de contrôle placebo dans les études cliniques à venir. La difficulté qui pourra se présenter avec cette approche sera d'obtenir des groupes comparables. D'une étude à une autre, les critères de sélection et d'inclusion sont généralement différents rendant la comparaison des résultats obtenus difficile. L'utilisation de cette base de données peut donc entraîner une hyper sélection de la population des essais cliniques ne reflétant pas l'hétérogénéité de la population cible. Il est important pour le promoteur de se renseigner sur les bases de données disponibles dans les TSA puisqu'elles pourraient être une solution aux problématiques éthiques soulevées ci-dessus.

Enfin, la réalisation d'étude dans l'autisme soulève de nombreuses autres questions éthiques :

- Est-il éthique d'interdire certains traitements concomitants durant la réalisation de l'étude ?

En effet, afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement expérimental et éviter toutes interactions médicamenteuses, les traitements symptomatiques (antipsychotiques, anxiolytiques, anti-inflammatoires non stéroïdien) doivent être suspendus durant la réalisation de l'étude. Ces traitements sont pourtant la seule prise en charge

thérapeutique disponible actuellement et nous pouvons nous demander si interdire ces traitements ne nuit pas à l'enfant et ne va pas à l'encontre du principe de non-malfaisance. Bien évidemment, les thérapies éducatives, comportementales et développementales ne peuvent pas être arrêtées lors de la participation à un essai clinique car elles représentent la prise en charge initiale des TSA. Un essai clinique interdisant ces thérapies sera jugé comme contraire aux principes éthiques et ne pourra obtenir d'autorisation pour la conduite de cet essai clinique.

- Est-il éthique de réaliser l'ensemble des examens cliniques prévus au protocole aux enfants du bras placebo ?

Les enfants présentant ce handicap sont rapidement agités, perturbés dans les situations ne faisant pas partie de leur routine quotidienne. Le placebo ne représentant pas un danger pour la santé de ces enfants, la question se pose de savoir si réaliser des prises de sang, des examens d'imagerie ou autres examens cliniques est nécessaire dans cette population et ne représente pas une nuisance pour l'enfant.

Pour répondre aux questions éthiques que soulèvent les essais cliniques et afin de s'assurer du respect de la dignité des participants, l'ensemble des études cliniques sont soumises à un avis/autorisation des comités d'éthiques. Ces comités d'éthiques sont en charge d'analyser les situations au cas par cas, d'identifier les problèmes éthiques rencontrés et d'assurer le respect et la protection des personnes. L'ensemble de ces questions doit néanmoins être anticipé par les promoteurs afin de mettre en place des solutions garantissant le respect des personnes participant aux essais cliniques car dans le cas contraire, les comités d'éthiques n'autoriseront pas la conduite de l'étude.

Les difficultés réglementaires et éthiques ne sont pas les seules pouvant être rencontrées lors de la mise en place et la conduite d'étude dans l'autisme. Il existe également des problématiques scientifiques et opérationnelles.

## **2. Problématiques scientifiques et opérationnelles**

Comme pour tout essai clinique de phase III international, avant de décider de la réalisation d'une étude clinique et sa mise en place dans les centres investigateurs, une évaluation des pays dans lesquels l'étude sera réalisée et du coût global de l'étude est effectuée par le promoteur. Cette étape est appelée prospection des pays ou étude de faisabilité. Son objectif est de déterminer la possibilité pour les pays et les centres approchés de réaliser l'essai clinique, de définir les contraintes pouvant survenir dans la mise en place de cet essai et les besoins financiers et humains nécessaires afin de mener à bien le projet.

### **a. Sélection des pays participants**

La prospection des pays a pour objectifs de :

- Contribuer à la connaissance générale de la population cible et à la prise en charge de la pathologie étudiée dans les pays d'intérêts. Elle permet par exemple de recueillir la prévalence locale, les traitements disponibles et la prise en charge

standard, les méthodes de diagnostic, le parcours de soin établi dans le pays, l'environnement concurrentiel, les spécificités du système de santé....

- Contribuer à l'évaluation du besoin médical dans les différents pays,
- Sélectionner les pays intéressés par l'essai clinique.

La prospection des pays est généralement réalisée à l'aide d'un questionnaire rédigé par l'équipe projet en charge de la rédaction du protocole de l'étude. Ce questionnaire est mis à disposition des chefs de projet locaux responsables des différents pays envisagés pour la conduite de l'étude. Les chefs de projet locaux seront alors en charge de rechercher les informations afin de répondre au questionnaire.

L'ensemble des informations recueillies lors de la prospection des pays est ensuite analysé par l'équipe projet de façon à sélectionner les pays les plus susceptibles d'être intéressés par l'étude.

Dans le cadre des études sur le bumétanide décrites précédemment, deux vagues de prospection ont été effectuées afin de déterminer les pays présentant un intérêt potentiel pour la réalisation de ces études. Deux vagues de prospection ont été nécessaires car à l'issue de la première vague, le nombre de pays intéressé par l'étude était insuffisant au vu du nombre de participants devant être recrutés. Le tableau ci-dessous illustre le nombre de pays interrogés lors de chaque prospection et le nombre de pays sélectionnés pour la suite du déroulement de l'étude.

|                             | 1 <sup>er</sup> vague | 2 <sup>ème</sup> vague |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Nombre de pays interrogés   | 14                    | 7                      |
| Nombre de pays sélectionnés | 9                     | 2                      |

Tableau 2 : Prospection et sélection des pays

Au vu de ce tableau, nous pouvons constater que 64% des pays interrogés lors de la première vague puis 28% des pays interrogés lors de la seconde vague de prospection ont fait part de leur intérêt pour ces études et ont été sélectionnés pour la suite du processus de faisabilité de l'étude. Parmi les pays non sélectionnés, quatre d'entre eux n'ont pas été sélectionnés par le promoteur car ils ne répondaient pas aux exigences requises par celui-ci.

Quelles ont été les raisons pour lesquelles certains pays n'ont pas souhaité participer à l'étude ou n'ont pas été sélectionnés par le promoteur ?

Grâce à l'analyse des questionnaires de l'ensemble des pays interrogés, deux principales raisons ont pu être identifiées.

### 1) La prise en charge des TSA

Il existe une réelle controverse quant à la prise des TSA au niveau mondial. Les TSA sont considérés comme un handicap pour lequel le besoin de prise en charge est

important. Cependant, la façon de prendre en charge ce handicap n'est pas identique dans tous les pays. Certains pays sont plus réticents à la prescription d'un traitement de fond et plus favorable à une prise en charge par l'intermédiaire des thérapies éducatives, comportementales et développementales associées si besoin à d'éventuels traitements symptomatiques. D'autres pays sont plus favorables à l'association d'un traitement de fond et des thérapies éducatives, comportementales et développementales.

Cette différence de prise en charge est observable d'un point de vue géographique. Dans leur approche sur l'autisme, les pays nordiques tels que la Suède, la Finlande, le Danemark ou encore le Canada considèrent que les thérapies (éducatives, comportementales et développementales), les institutions spécialisées et les autres mesures mises en place localement suffisent au développement des enfants autistes et à leur inclusion sociale et professionnelle. Au contraire, les pays plus au Sud tels que l'Espagne ou l'Italie sont plus intéressés par la disponibilité d'un traitement améliorant le développement et l'insertion des personnes autistes. La réalisation d'une étude clinique interventionnelle évaluant l'efficacité d'un traitement médicamenteux peut alors ne pas être en accord avec la culture de certains pays. De plus, les thérapies comportementales, éducatives et développementales sont la plupart du temps indiquées en première intention chez les jeunes enfants dont le diagnostic de TSA vient d'être posé. L'évaluation d'un nouveau médicament chez les enfants peut alors ne pas être une priorité.

Les différences de culture et de prise en charge restreignent de manière importante le périmètre des pays pouvant être sélectionnés et a été la principale raison pour laquelle certains pays n'ont pas souhaité participer aux études cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité du bumétanide. Cela représente alors un challenge pour les promoteurs souhaitant réaliser ce type d'étude notamment pour les études de Phase III internationales où le nombre de participants doit être important.

## **2) L'âge du diagnostic**

Les premiers signes d'alertes d'un TSA sont identifiables aux alentours des 12-18 mois, le diagnostic de l'autisme est avant tout clinique et il peut se passer plusieurs mois voire années avant que le diagnostic soit posé. Selon les pays, l'âge du diagnostic varie entre 3 et 6 ans avec une disparité pouvant être importante. Par exemple, en Espagne, il y a plus de diagnostics de TSA dans la catégorie d'âge 6-10 ans que parmi les 2-5 ans (62) alors qu'en France, l'âge moyen du diagnostic se situe entre 3 et 5 ans (63).

La réglementation applicable aux essais cliniques pédiatriques précise que des données d'efficacité du médicament expérimental sur l'ensemble des sous-catégories d'âge de la population pédiatrique (enfants et adolescents) doivent être recueillies sauf exceptions (pathologie non présente avant un certain âge, pas de bénéfice attendu pour les tranches d'âge les plus jeunes...). Les TSA pouvant être diagnostiqués à partir de 2 ans, les études cliniques réalisées doivent donc inclure des enfants à partir de 2 ans.

Il est donc impératif de recueillir l'âge moyen au moment du diagnostic lors de la prospection dans les différents pays afin de sélectionner dans l'étude des pays pour lesquels le diagnostic se situe autour des 2 ans. Ces pays auront une probabilité plus importante d'inclure des enfants de 2-3 ans. L'âge du diagnostic est donc la principale raison pour laquelle certains pays n'ont pas été retenus pour participer à l'étude.

Ces deux problématiques ont un impact sur le développement clinique du médicament notamment sur le recrutement de participants. Le nombre de pays pouvant participer à l'essai clinique étant restreint, le nombre de participant à inclure par pays est donc plus important. Du fait de la confidentialité des études cliniques, il est malheureusement impossible de déterminer si d'autres promoteurs ont également rencontré ces difficultés lors de l'évaluation de la faisabilité de leur étude. Cependant nous pouvons supposer que les différences de prises en charge des TSA au niveau mondial et l'âge au moment du diagnostic sont des problématiques rencontrées par l'ensemble des promoteurs lors du développement clinique d'un médicament dans les TSA.

Il n'existe pas de solution pouvant être mise en place par le promoteur car seule une harmonisation des prises en charge au niveau mondial et un diagnostic précoce pourra limiter l'impact de ces deux problématiques sur l'étude clinique.

Avant de décider si oui ou non un essai clinique sera initié, le promoteur industriel s'appuiera sur trois points : le besoin médical existant pour la pathologie en question, le coût et le temps du développement du médicament. En effet, bien que la mise à disposition de nouvelles alternatives thérapeutiques pour la population reste l'enjeu premier des promoteurs, il est important de souligner que certains promoteurs ne possèdent pas les ressources et le budget nécessaire pour réaliser des études cliniques à grande échelle. Le monde des essais cliniques étant très concurrentiel, la durée des études cliniques doit être réduite le plus possible.

Les problématiques éthiques liées à la population vulnérable, les différences de prise en charge et les différences d'âge au moment du diagnostic entre les pays peuvent alors représenter un frein au développement de nouvelles alternatives thérapeutiques dans les TSA. La difficulté de recrutement de participants dans cette indication aura un impact sur la durée des études, celle-ci se verra allongée, entraînant alors une augmentation du coût du développement. Bien que ces difficultés puissent augmenter la durée et le coût de l'essai clinique, le bénéfice attendu par une telle découverte (nouvelle alternative thérapeutique, amélioration de la qualité de vie des enfants et de leur famille) reste supérieur. De plus, de nombreux pays sont à la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques et sont donc intéressés par les études cliniques dans les TSA.

Les difficultés identifiées au moment de la prospection des pays ne sont malheureusement pas les seules qui vont survenir. D'autres difficultés seront identifiées lors de la faisabilité de l'étude au niveau des centres investigateurs.

## **b. Le protocole**

Dans un essai clinique, le protocole est le document de référence que ce soit pour le promoteur, pour les autorités compétentes et les comités d'éthiques ou pour l'investigateur. Le protocole est rédigé par le promoteur de manière à détailler l'essai clinique et les éléments nécessaires afin de mener l'essai de manière qualitative. Comme requis par les réglementations applicables aux essais cliniques, le protocole devra contenir :

- Une justification de l'essai clinique entrepris incluant l'état actuel des connaissances,
- Les objectifs et les critères de mesure,
- Les critères de sélection de la population,
- Le schéma expérimental défini,
- Les méthodes statistiques,
- La logistique et l'organisation de l'étude.

La difficulté est alors de rédiger un protocole d'étude répondant à l'ensemble des requis réglementaires tout en restant assez simple pour que les centres investigateurs et les participants puissent le suivre. Cela est d'autant plus difficile que les attentes des autorités compétentes et comités d'éthiques sont différentes des attentes des professionnels de santé et des participants. C'est pourquoi il est très fréquent que les promoteurs s'entourent d'experts de la pathologie et de la population cible lors de la rédaction du protocole.

Le protocole de l'étude est également évalué lors de la faisabilité de l'étude par les centres investigateurs (médecins investigateurs, pharmaciens, infirmier, technicien d'étude clinique). Cette faisabilité est réalisée dans les pays sélectionnés à la suite de la prospection et a pour objectif d'évaluer l'impact des critères limitants du protocole (critères d'inclusion/exclusion, examens cliniques, contraintes logistiques...). Le chef de projet local est responsable de la recherche des centres investigateurs potentiels, de les contacter et de leur présenter le protocole de l'étude, le produit évalué et le questionnaire de faisabilité. Les commentaires des centres investigateurs seront reportés sur le questionnaire de faisabilité et le protocole de l'étude pourra ou non être adapté de nouveau.

Dans le cadre des études décrites en début de partie III, nous avons interrogé plusieurs centres investigateurs dans les différents pays sélectionnés pour participer aux études.

|                                       | 1 <sup>er</sup> vague | 2 <sup>ème</sup> vague |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Nombre de centres interrogés</b>   | 44                    | 10                     |
| <b>Nombre de centres sélectionnés</b> | 37                    | 8                      |

*Tableau 3: Faisabilité et sélection des centres investigateurs*

Au total, 80% des centres investigateurs intéressés par les études ont accepté d'y participer. Cependant plusieurs difficultés dans la mise en place des études ont été



relevées par les centres interrogés notamment le nombre de visite prévu dans le protocole et la difficulté de réaliser certains examens cliniques.

Lors de la rédaction du protocole d'une étude dans les TSA, deux points importants particuliers à ce handicap devront donc être considérés :

### **1) Le nombre de visites prévu au protocole**

Le nombre de visites prévu dans un protocole d'étude clinique est établi selon le nombre de paramètres mesurés, la fréquence à laquelle ils doivent être collectés et le schéma d'administration du traitement. Dans le but de ne pas passer à côté d'un événement indésirable et afin de s'assurer de la sécurité du participant, le promoteur peut, sans en être conscient, rédiger un protocole trop complexe, nécessitant de nombreuses visites au centre investigateur qui ne seraient pas nécessaires en pratique courante.

Le changement de routine étant une réelle problématique pour les enfants autistes, si le nombre de visites prévu au protocole est élevé, cela représentera une difficulté supplémentaire pour les familles des enfants inclus dans l'étude. En effet, un nombre important de visites représente de nombreux déplacements dont certains peuvent être longs. Chaque déplacement entraîne un stress pour l'enfant mais aussi pour les parents qui se doivent d'accompagner l'enfant à chaque visite. De plus, comme les visites ont généralement lieu en semaine, les parents devront donc se rendre disponibles régulièrement en semaine. Ainsi, si le nombre de visites à réaliser dans le cadre d'une étude pédiatrique dans l'autisme est élevé, de nombreux parents ne souhaiteront pas que leur enfant y participe afin de ne pas les perturber ou par manque de disponibilité. Il est donc important de prendre en compte ce facteur lors de la rédaction du protocole et la planification des visites.

Pour répondre à cette problématique lors de la conduite de nos études, nous nous sommes interrogés sur les moyens à mettre en œuvre pour limiter l'impact du nombre de visite.

Tout d'abord, la première question que nous nous sommes posées était la suivante : l'ensemble des visites planifiées sont-elles nécessaires ? Si certaines visites ont été ajoutées uniquement dans le but de collecter des informations supplémentaires, non requise pour évaluer l'efficacité ou la sécurité du traitement, celles-ci doivent être supprimées afin d'alléger le planning des visites. Dans notre cas, toutes les visites étaient nécessaires afin de suivre correctement les enfants.

Nous avons ensuite déterminé si l'ensemble des visites nécessitait une venue dans le centre investigateur ou au contraire si certaines visites pouvaient être effectuées au domicile du participant. Prenons l'exemple d'une visite durant laquelle les signes vitaux, les paramètres sanguins et urinaires et les effets indésirables doivent être collectés. Pour cette visite, il est tout à fait possible de faire appel à une infirmière à domicile puis réaliser un appel téléphonique ou en visioconférence avec l'investigateur afin que les parents puissent discuter des résultats des examens et des effets indésirables survenus si besoin.

Suite à cette réflexion et grâce au retour des centres investigateurs, nous avons alors amendé le protocole des études afin d'intégrer cette alternative pour les visites dont la venue au centre investigateur n'était pas indispensable. Le protocole de l'étude est alors

devenu moins contraignant pour les familles et le facteur limitant qu'était le nombre de visite a pu être réduit.

## **2) Les examens prévus au protocole**

Pour s'assurer de la sécurité du traitement expérimental, de nombreux examens sont prévus dans le protocole de l'étude. Ces examens permettent une surveillance des différentes fonctions physiologiques du participant et de déterminer les effets indésirables possibles du traitement étudié. Selon le mécanisme d'action du médicament, les examens seront différents d'une étude à une autre. Même si le traitement expérimental est un médicament déjà commercialisé, les examens de routine seront tout de même réalisés car chaque individu possède une physiologie différente et réagit différemment à un traitement.

Dans le cadre d'étude pédiatrique, la vigilance est d'autant plus importante que peu de données sur les médicaments sont disponibles dans cette population. Cependant, la réalisation d'examens va s'avérer très compliquée chez les enfants autistes car le quotidien de l'enfant sera entièrement perturbé : les enfants participants à l'étude réaliseront peut-être pour la première fois certains examens et seront entourés par des personnes qui leur sont inconnues.

Le bumétanide est un diurétique de l'anse prescrit chez l'adulte pour la prise en charge des œdèmes d'origine rénale ou hépatique et de l'insuffisance cardiaque ou rénale par exemple. De par son mécanisme d'action, une surveillance des paramètres sanguins tels que la natrémie et la kaliémie, une surveillance cardiaque et une surveillance rénale sont nécessaires lors de la mise en place et du suivi thérapeutique de ce traitement. Les enfants inclus dans le protocole des études cliniques ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du bumétanide sur les symptômes centraux des TSA seront donc soumis à la réalisation d'examens tels que des prises de sang, des électrocardiogrammes ou bien encore des échographies rénales.

Ces examens sont source de refus de participation de certaines familles ou encore d'arrêt de participation car trop contraignants pour les familles et les enfants. Nous avons donc dû réfléchir à une solution pour réduire l'impact de ces examens sur le déroulement de l'étude suite au retour des centres investigateurs sur les raisons pour lesquelles les familles ne souhaitaient pas participer à l'essai clinique.

Nous nous sommes alors renseignés sur le quotidien de ces enfants et aperçus que la journée et les activités prévues de l'enfant étaient généralement décrites sous forme imagée et de façon chronologique. Ces images sont revues la veille au soir et en début de journée afin d'expliquer à l'enfant les différentes activités qu'il devra réaliser dans la journée.

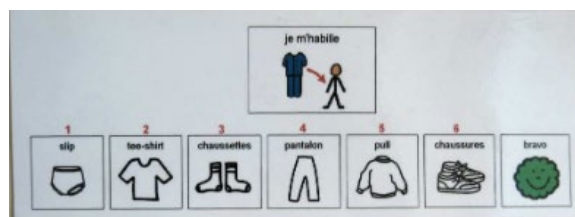


Figure 7 : Exemple de support visuel des activités quotidiennes (64)

En s'appuyant sur les exemples ci-dessus, nous avons décidé de créer un livret ou carnet de route à destination des enfants expliquant le déroulement de chaque examen et de chaque visite afin de les faire entrer dans sa routine. Ce carnet a pour objectif de servir de support aux parents afin qu'ils puissent expliquer avant chaque visite, les événements prévus dans la journée.

Il se compose deux parties :

- Une première partie détaille les étapes de chaque examen clinique : pour chaque examen, les différentes étapes sont illustrées comme représenté sur la figure 7. Les parents peuvent alors expliquer à l'enfant le déroulement de l'examen. Afin de rendre l'enfant proactif, une frise représentant le nombre de fois que l'examen doit être effectué a été ajouté. Cela permet à l'enfant de coller une gommette pour chaque examen réalisé et d'avoir un repère temporel.

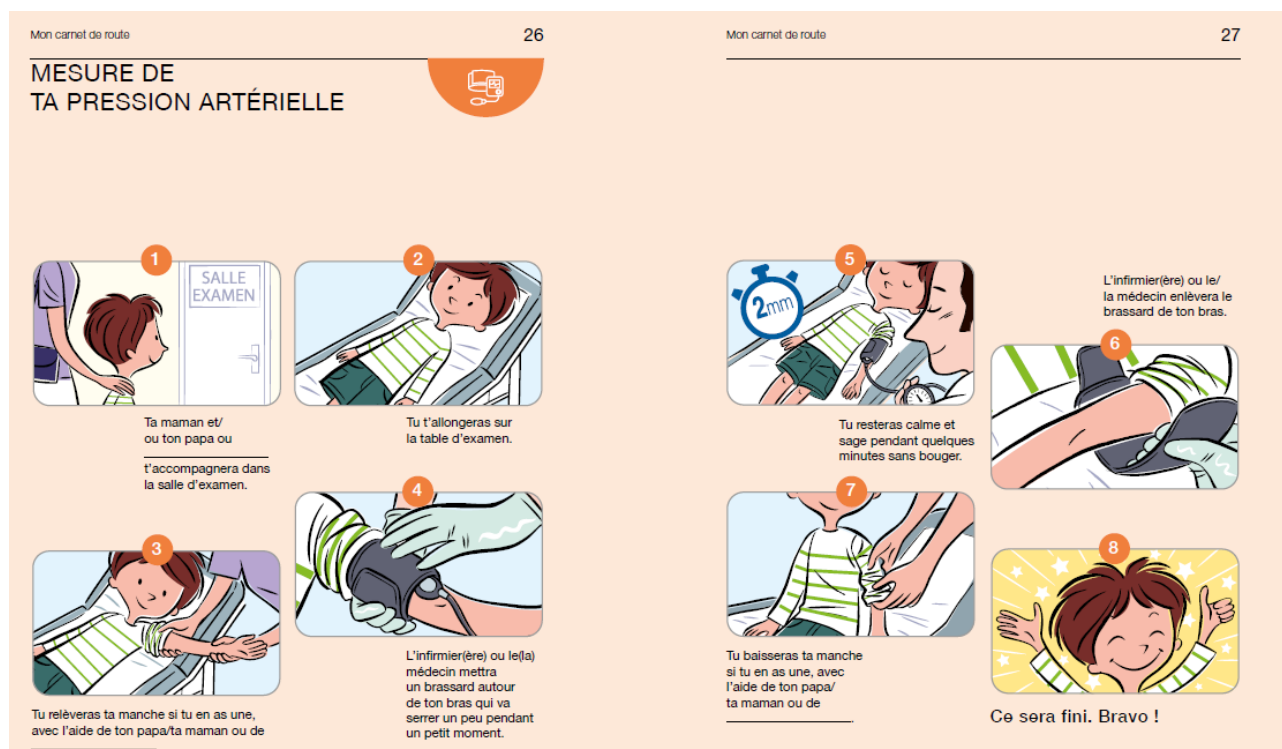


Figure 8 : Exemple d'illustration de la mesure de la pression artérielle

- Une deuxième partie détaille pour chaque visite, les examens prévus : pour chaque visite programmée dans l'étude, l'ensemble des examens prévus sera illustré par une seule image (figure 8). Les parents pourront expliquer à l'enfant que le jour J, ils devront aller au centre d'investigation pour réaliser les examens illustrés sur cette page. Les parents pourront ensuite expliquer à l'aide de la première partie du carnet, les étapes des différents examens.



Figure 9 : Exemple d'illustration des examens à réaliser lors d'une visite au centre investigateur

Ce livret a été un moyen simple d'inscrire l'étude clinique dans la routine de l'enfant et de limiter l'impact des examens du protocole sur la conduite des études. Bien que nous ayons développé ce carnet une fois l'étude lancée, ce genre d'initiative doit être anticipée et élaborée au moment de la rédaction du protocole afin que ces documents soient disponibles dès le début de l'étude et dès l'inclusion des premiers participants.

Les solutions que nous avons mise en place ont permis d'améliorer l'adhérence des familles et des enfants au protocole de l'étude, cependant des axes d'améliorations sont envisageable. En effet, à l'avenir il est possible que de nouvelles alternatives technologiques et thérapeutiques puissent émerger et permettre de réaliser ces différents examens nécessaires au suivi clinique de façon plus appropriée aux enfants. Bien qu'à ce jour, il n'existe pas d'alternatives aux examens standards tels que les prises de sang ou les ECG, l'émergence de l'intelligence artificielle pourrait apporter de nouvelles solutions potentiellement intéressantes pour les essais cliniques. Le développement d'objets connectés ne cesse de grandir et leur utilisation dans le cadre d'un essai clinique permettrait de réduire le nombre de visite au centre investigateur (65). Récemment, l'entreprise américaine Apple a développé une montre connectée capable de mesurer la pression artérielle et d'enregistrer un ECG à une dérivation. Cette invention pourrait servir de point de départ pour le développement d'une montre ou d'un bracelet capable de mesurer les signes vitaux, d'enregistrer un ECG et de transmettre les résultats des mesures directement à l'investigateur puis dans le CRF de l'étude. En s'appuyant sur les capteurs de glycémie connectés ou bien encore les lecteurs de glycémie disponibles pour les personnes diabétiques, il pourrait être envisagé de développer un dispositif médical permettant de mesurer certains paramètres sanguins afin d'éviter les difficultés rencontrées lors de la réalisation d'une prise de sang chez les enfants.

Le développement de ce type d'alternative permettrait de réduire le stress causé aux enfants lors de la réalisation des examens, le nombre de visite dans le centre investigateur mais également les contraintes que peuvent représenter les études cliniques aux yeux de la famille du participant.

Bien évidemment, le développement de tels outils prend du temps notamment afin de développer un dispositif respectant les requis réglementaires des études cliniques. Les études cliniques sont très encadrées afin de garantir la protection des participants et la qualité des données recueillies. La protection des participants et de leurs données a également été renforcée en 2016, lors de la publication du Règlement 2016/679 (66). Le règlement général sur la protection des données renforce le contrôle de l'utilisation des données personnelles. Les promoteurs d'études cliniques sont alors responsables d'informer les participants sur la façon dont leurs données sont collectées et utilisées, de contrôler les personnes ayant accès aux données collectées et de contrôler la façon dont les données collectées sont utilisées. Les participants aux études cliniques ont également un droit de regard sur les données collectées et de demander la suppression de certaines données s'ils le souhaitent.

Ainsi bien que l'intelligence artificielle représente une innovation intéressante pour les études cliniques, son application sera très contraignante car le promoteur devra s'assurer que les données des participants collectées ne permettront en aucun cas d'identifier le participant (anonymisation stricte des données) et qu'aucune faille informatique ne survienne car en cas de piratage du système et de publication des données, toute personne pourra avoir accès aux données personnelles du participant.

Comme nous pouvons le constater, la difficulté du promoteur est de rédiger un protocole en adéquation avec les requis réglementaires et les attentes des patients. Au fil des années, l'ensemble des acteurs des essais cliniques se sont aperçus que les études mises en place étaient beaucoup trop complexes et ne répondaient pas aux attentes des patients. La notion d'engagement patient, approche centrée sur le patient ou « *Patient Centricity* » s'est beaucoup développée dernièrement au sein des industries pharmaceutiques et des établissements de santé et notamment dans les essais cliniques.

L'objectif du « Patient centricity » est d'impliquer les patients dans le développement des nouveaux médicaments afin de proposer des essais cliniques et de mettre sur le marché des médicaments répondant à leurs attentes (67). Les patients deviennent ainsi acteurs de leur santé. Ils peuvent faire des commentaires sur la conception des études, les FIC et les protocoles d'études cliniques. Les promoteurs pourront alors adapter leurs études suite aux commentaires des patients dans le but de réduire les facteurs identifiés comme limitant par les patients.

La première difficulté avec cette approche est d'établir un lien avec une association de patients ou avec des patients et de recueillir les commentaires sur le protocole ou les FIC tout en maintenant la confidentialité de l'étude et des informations communiquées. En effet, le retour des patients sur les documents de l'étude sera recueilli dans les toutes premières étapes du développement clinique, avant que l'étude ne soit mise en place. La confidentialité des informations données aux patients est donc primordiale notamment au vu de la concurrence présente dans les essais cliniques. Pour ce faire, des accords de confidentialité devront être établis entre les différents partis. La deuxième difficulté rencontrée par le promoteur est de concilier les commentaires des patients sur le protocole ou les FIC avec les requis réglementaires. Par exemple, les patients attendent généralement des FIC simples et courts. Cependant, d'un point de vue réglementaire, les FIC doivent obligatoirement contenir un descriptif de l'étude, les bénéfices et les risques encourus (liés aux examens cliniques ou aux traitements étudiés), les droits du participant... Il est alors difficile de les simplifier tout en gardant ces informations

essentielles. Une bonne collaboration entre le promoteur et les patients est essentielle afin de trouver un juste milieu entre les attentes des patients et la réglementation.

L'implication d'associations de patients et des professionnels spécialisés dans les TSA dès le début du développement clinique permet d'anticiper les facteurs limitant du protocole et de rechercher des solutions (comme le livret décrit précédemment) pour y remédier. Cette étroite collaboration entre le promoteur et les centres investigateurs, patients ou association de patients est donc indispensable à la mise en place d'une étude en accord avec la population cible et leurs attentes.

Grâce aux études de faisabilité, nous avons pu identifier deux problématiques liées au protocole de l'étude. Ces faisabilités ont également pour objectif d'évaluer les centres investigateurs identifiés. Cette évaluation porte sur l'organisation du centre et les ressources dont il dispose, le potentiel de recrutement, la motivation et l'intérêt pour l'étude, la possibilité de réaliser les examens prévus au protocole, les services qui seront impliqués (pharmacie, laboratoire d'analyse) dans l'étude, les contrats financiers à réaliser etc. Une grande difficulté lors de la réalisation de nos études a été l'organisation des centres.

### **c. Organisation des centres**

Entre la réalisation des différents examens cliniques et les différentes échelles d'évaluation de l'efficacité du bumétanide versus placebo, de nombreux intervenants ont été impliqués dans ces études cliniques : pédiatres, psychologues, infirmières, cardiologues... Les centres investigateurs participants étaient généralement peu formés et habitués à la réalisation d'études cliniques interventionnelles du fait d'un faible nombre d'études cliniques au niveau mondial évaluant l'efficacité d'un traitement médicamenteux sur les symptômes centraux des TSA. Les études de phases IIb ou III évaluant un traitement expérimental sur les symptômes centraux des TSA chez les enfants étant rares, peu de centre investigateur ont déjà participé à ce type d'essai clinique. En tant que promoteur, cela représente un challenge car le besoin de formation pour ces centres est plus important et un suivi plus rapproché est également nécessaire.

En France, nous avons constaté une difficulté supplémentaire : les CRA (centres spécialisés dans l'autisme) ne sont pas des structures hospitalières. Lorsque nous avons interrogés les CRA sur la possibilité de réaliser les différents examens prévus au protocole, certains CRA ont révélés ne pas posséder les équipements nécessaires à leur réalisation, et un accord avec les centres hospitaliers était alors indispensable. Bien qu'il existe une étroite collaboration entre les CRA et les centres hospitaliers (la majorité des CRA sont intégrés dans les locaux des centres hospitaliers), certains CRA possèdent leurs propres locaux pouvant se situer à quelques kilomètres du centre hospitalier (c'était le cas à Nice ou à Rouen par exemple). La logistique de l'essai clinique est alors plus compliquée pour ces centres. De plus, les ressources humaines disponibles dans les CRA pour la réalisation d'une étude clinique étaient également limitées.

L'organisation du centre a été une étape très importante afin de ne pas perturber davantage l'enfant lors de sa visite et de pouvoir réaliser l'ensemble des examens dans la même journée. C'est pourquoi, il est important d'essayer au maximum, pour un même enfant, que les professionnels de santé ne changent pas d'une visite à l'autre. Autrement

dit, pour faciliter l'acceptation de l'étude et des examens par l'enfant, il est conseillé que les mêmes personnes réalisent chaque examen lors des différentes visites (même pédiatre, psychologue, infirmière...). Bien que les centres participants à ces études étaient déjà organisés de manière à ne pas perturber les enfants, l'implication de nouveaux services dans le cadre de ces études (cardiologies, imageries) a rendu la tâche plus difficile. Les différents services et professionnels de santé ont dû se coordonner dans le but d'aboutir à un circuit simple.

Face à cette problématique, quelles solutions pouvons-nous mettre en place ?

Afin de mettre en place une organisation la plus optimale possible, trois paramètres ont été pris en compte : la disponibilité des professionnels de santé, leur localisation et les examens prévus lors de la visite en question. En effet, les examens à réaliser et leur impact sur l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du traitement ont été étudiés de manière à prioriser les examens. Par exemple, pour obtenir un ECG correct et évaluable, l'enfant ne devait pas être agité ou en situation de stress. Dans le cas contraire, le tracé de l'ECG n'aurait pas été représentatif de l'activité cardiaque basale de l'enfant et les résultats de l'examen seraient biaisés. Cet examen ne devait donc pas être programmé après une prise de sang mais plutôt en début de visite, lors de l'arrivée de l'enfant dans le centre.

Nous avons donc classé les examens prévus au protocole par ordre de réalisation afin d'aider les centres investigateurs dans l'organisation des différents services. Ensuite, nous avons mis à disposition des centres, différents outils comme un tableur Excel calculant de façon automatique les dates des différentes visites du protocole à partir de la date d'inclusion de l'enfant dans l'étude. A l'aide de ce tableur, les centres ont pu s'organiser et vérifier la disponibilité de l'équipe clinique notamment durant les périodes de vacances.

Enfin, l'organisation des centres passe également par leur formation. Nous avons alors réalisé de multiples sessions de formation (aux BPC et au protocole) en présentielle ou à distance afin de répondre aux questions des centres et de s'assurer de la compréhension des réglementations et responsabilités de chacun.

Tout au long de l'étude, un suivi rapproché des centres a été assuré notamment grâce aux ARC afin d'accompagner les centres et de leur proposer de nouvelles solutions pour faciliter la conduite de l'étude lorsque des problèmes étaient rencontrés.

L'organisation des centres va être un challenge lors de la conduite d'études cliniques dans les TSA autant pour le centre, qui doit mettre en place un circuit simple pour l'enfant et s'assurer de la disponibilité des professionnels de santé, que pour le promoteur, qui doit s'assurer de fournir un soutien et des outils pour faciliter l'organisation des centres. Cette organisation des centres est indispensable à la bonne conduite de l'étude d'autant plus que l'évaluation du critère principal de l'étude en dépend.

#### **d. Evaluation de l'efficacité du médicament expérimental**

Pour qu'un médicament soit jugé efficace, son efficacité doit être prouvée sur au moins un symptôme central des TSA. Cette exigence peut être satisfaite en utilisant les outils de mesure qui examinent spécifiquement les symptômes centraux ou le développement de



l'enfant ou des échelles évaluant ces deux éléments. A ce jour, aucun outil ou échelle ne s'est avéré capable de détecter de façon fiable les changements liés à un traitement sur les symptômes centraux des TSA. De ce fait, le promoteur est libre de choisir la méthode d'évaluation de son choix : CARS, la seconde édition de la Social Responsiveness Scale, les échelles de Vineland... (59)

La fiabilité des différentes échelles n'a pas été prouvée car le résultat de ces échelles s'appuie sur l'observation de l'évolution des comportements de l'enfant par un psychologue ou les parents. Or, l'évaluation de l'amélioration ou non des comportements de l'enfant est subjective et pourra varier selon l'évaluateur, c'est pourquoi il est difficile pour le promoteur de démontrer l'efficacité du traitement étudié.

Les études cliniques de phase III sont généralement internationales et multicentriques. Du fait de l'absence de recommandation internationale, chaque pays et chaque centre investigateur possèdent leur propre recommandation sur l'utilisation préférentielle d'une échelle plutôt qu'une autre. Certains investigateurs seront donc habitués à utiliser les échelles Vineland alors que d'autres la CARS.

Le problème qu'il se pose alors est que ces deux échelles sont complètement différentes. Les échelles Vineland s'appuient sur un entretien avec les parents de l'enfant (68) et l'évaluation des comportements de l'enfant par les parents alors que la CARS s'appuie sur l'observation des comportements de l'enfant par un spécialiste (20). De plus, le système de cotation est également différent : pour les échelles Vineland, un comportement anormal sera coté 0 alors que pour la CARS il sera coté 4.

Lorsque le promoteur aura choisi son échelle d'évaluation pour le critère d'efficacité principal de son étude, l'ensemble des observateurs et évaluateurs participants à l'étude ne seront pas habitués à l'utilisation de l'échelle choisie. Il faudra alors s'assurer que l'ensemble des évaluateurs soient formés sur l'échelle choisie afin de minimiser les biais sur le critère d'évaluation de l'efficacité du traitement.

Le manque d'harmonisation sur le plan international est donc une réelle problématique pour la conduite des essais cliniques et pour la mesure de l'efficacité du traitement expérimental.

Pour évaluer l'efficacité du bumétanide sur les symptômes centraux des TSA, nous avons décidé d'utiliser la CARS pour mesurer le critère d'efficacité principal de l'étude. Durant toute la durée de l'étude, nous avons dû nous assurer de la formation des évaluateurs de façon à ce que la cotation des échelles soit la plus uniforme possible d'un centre à un autre et d'un pays à un autre. Pour cela, nous avons collecté la liste des cotateurs par centre et organisé des sessions de formation communes. Seuls les cotateurs ayant obtenu un certificat de formation ont été autorisés à réaliser la mesure du critère d'évaluation principal de l'étude. La formation de l'ensemble des évaluateurs a ainsi permis d'harmoniser la cotation des échelles et de minimiser les biais d'évaluation.

De plus, nous avons également demandé à chaque centre que pour un même enfant, l'ensemble des échelles CARS soit réalisée par le même cotateur du début à la fin de l'étude. Les échelles s'appuyant sur l'évolution des comportements de l'enfant, il est impératif que l'évaluateur ait observé les comportements de l'enfant au moment de l'inclusion pour pouvoir déterminer si ces comportements s'améliorent ou non.



Une deuxième difficulté dont nous avons dû faire face durant la conduite de l'étude a été le maintien de l'aveugle durant toute la partie en double aveugle de l'étude. L'efficacité du bumétanide reposant sur l'observation des comportements de l'enfant, le jugement de l'évaluateur ne doit pas être influencé par le bras de traitement dans lequel se trouve l'enfant.

La levée d'aveugle est une problématique fréquente pouvant remettre en cause la totalité de l'étude.

Plusieurs causes peuvent être à l'origine de la rupture de l'aveugle : les caractéristiques physiques du traitement, les effets indésirables, le schéma d'administration, la forme pharmaceutique... Le bras de traitement dans lequel est inclus le participant est aisément identifiable par l'investigateur lorsque le traitement évalué présente des effets spécifiques. Prenons l'exemple des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui présentent parmi leurs effets indésirables une toux ou bien dans notre cas, le bumétanide responsables d'une augmentation de la diurèse et d'une hypokaliémie. Dans les études sur l'autisme, le bras comparateur étant un placebo, il est encore plus facile pour l'investigateur d'identifier le bras de traitement.

Il est désormais assez facile de maintenir l'aveugle lorsque la rupture de l'aveugle est liée aux caractéristiques physiques du traitement, son schéma d'administration ou sa forme galénique. En effet, il suffit de créer un placebo possédant les mêmes caractéristiques physiques que le traitement expérimental ou d'utiliser des systèmes de masquage (poche ou tubulure opaque) et créer un placebo de la même forme pharmaceutique que le traitement expérimental. Il est en revanche plus difficile de masquer les effets indésirables d'un traitement ou ses effets physiologiques. Si l'on reprend l'exemple du Bumétanide, il suffira à l'investigateur d'identifier une hypokaliémie et une augmentation de la diurèse chez l'enfant pour en déduire que l'enfant se trouve dans le bras de traitement Bumétanide et non dans le bras placebo.

Pour résoudre cette problématique et éviter une évaluation biaisée du critère principal de l'étude, nous avons utilisé la méthode du « Dual Assessor » ou double évaluation. Cette méthode implique deux évaluateurs distincts : l'un est chargé de l'évaluation des critères d'efficacité (évaluateur d'efficacité) et l'autre est chargé de l'évaluation des critères de sécurité (évaluateur de sécurité). L'évaluateur d'efficacité est uniquement responsable de la réalisation des différentes échelles utilisées pour la mesure du critère principal et des critères secondaires de l'étude. L'évaluateur de sécurité est quant à lui responsable de l'analyse des résultats des examens prévus au protocole, de l'adaptation des doses si besoin, du recueil des effets indésirables etc.

Ces deux évaluateurs sont indépendants l'un de l'autre et l'évaluateur d'efficacité n'a pas accès à l'ensemble du CRF mais uniquement aux pages correspondant aux évaluations qu'il a réalisées. Grâce à cette méthode, l'évaluateur d'efficacité reste en aveugle durant l'étude et son jugement sera impartial. Il ne pourra pas être influencé par le bras de traitement car il n'aura pas connaissance des effets indésirables ou paramètres biologiques anormaux survenus chez l'enfant.

Lors de la mise en place de l'étude, nous avons clairement défini auprès des deux évaluateurs, les responsabilités de chaque évaluateur afin d'éviter une levée d'aveugle durant l'étude. Nous avons également demandé aux investigateurs ainsi qu'à l'équipe clinique de rappeler aux parents que les données médicales concernant leur enfant ne devront pas être discutées avec l'évaluateur d'efficacité.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet le maintien de l'aveugle durant toute la durée de l'étude et réduit donc les biais d'évaluation. L'autre avantage est qu'elle peut être transposée à d'autres études présentant la même problématique de façon à maintenir l'impartialité du jugement de l'investigateur. Cette méthode présente cependant des inconvénients.

Le premier inconvénient est que les visites dans le centre investigateur seront plus longues pour l'enfant car celui-ci devra rencontrer les deux investigateurs. Cela peut être problématique pour l'enfant et sa famille pouvant entraîner une demande d'arrêt de participation à l'étude.

Le deuxième inconvénient est que l'adhésion des investigateurs à cette méthode peut être difficile. En effet, l'investigateur est, dans le cadre d'une étude clinique habituelle, responsable de la prise en charge globale du participant et son interlocuteur principal. La relation soignant-soigné est accentuée dans le cadre d'une étude clinique et il est important pour l'investigateur de pouvoir discuter de tout avec le participant. Cette méthode change la dynamique de la relation soignant-soigné puisque certains sujets ne pourront être discutés avec l'évaluateur d'efficacité. Il pourra donc être difficilement acceptable pour l'investigateur responsable de la mesure de l'efficacité du traitement de ne pas discuter des paramètres de sécurité avec le participant.

Enfin, la mise en place de cette méthode nécessite l'implication de deux investigateurs ayant chacun des responsabilités différentes. Sachant que chaque investigateur se doit d'avoir un remplaçant en cas d'indisponibilité, les coûts investigateurs (coûts liés au nombre d'investigateurs impliqués dans l'étude et aux activités réalisées par chaque investigateur) seront doublés dans ce type d'étude.

La formation des cotateurs et la mise en place du Dual assessor dans les études cliniques conduites dans les TSA ont permis de limiter les biais d'évaluation de l'efficacité du traitement expérimental. Bien que cette méthode réduise les biais d'évaluation, la fiabilité des résultats obtenus lors de l'essai clinique peut être remise en question car aucune des échelles disponibles à ce jour (CARS, Vineland...) n'est fiable à 100%. De plus, même si les investigateurs observent une amélioration des comportements de l'enfant, cela ne garantit pas que les résultats de l'étude seront positifs du fait de la fiabilité de la méthode d'évaluation. Il existe donc un réel besoin de développement d'une méthode fiable permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement sur les symptômes centraux de l'autisme.

Enfin, la dernière difficulté rencontrée lors de ces études pédiatriques a été le recrutement de participant.

#### **e. Recrutement de participant**

Le recrutement est une étape clé dans la réalisation d'une étude clinique. Il permet d'inclure dans l'étude, des participants représentatifs de la population cible et est indispensable pour obtenir une bonne puissance statistique. Le nombre de participant à inclure dans l'étude clinique est défini au préalable dans le protocole en s'appuyant sur l'objectif principal de l'étude et les hypothèses statistiques. Lors de l'étude de faisabilité, une estimation du nombre de participant inclus par centre investigateur sera réalisée permettant ainsi d'évaluer la durée du recrutement et le besoin ou non d'augmenter le nombre de pays ou centres participants à l'étude.

Il existe de nombreux paramètres limitant le recrutement de participant dans une étude pédiatrique dans l'autisme. Ces facteurs limitants seront identifiés lors des études de faisabilité d'où l'importance de cette étape dans le développement clinique d'un médicament. Certains paramètres décrits précédemment tels que l'âge du diagnostic ou la prise en charge standard dans le pays sont extrinsèques à l'étude. Le promoteur ne pourra pas supprimer ces facteurs mais devra les anticiper afin de limiter leur impact sur le recrutement. Au contraire, d'autres paramètres sont intrinsèques à l'étude (nombre de visites, nombre d'exams, FIC trop complexe...) et le promoteur devra mettre en place des solutions pour que ces facteurs ne ralentissent pas le recrutement.

Nous nous sommes aperçus dès la mise en place de ces études que la complexité du protocole sera le facteur limitant le plus important au recrutement de participant car les enfants autistes sont réfractaires aux changements et peuvent être agités dans un environnement qui ne leur est pas familier. Participer à une étude clinique nécessitant de nombreux déplacements au centre investigateur, la réalisation de nombreux exams invasifs ou encore des visites très longues sera impensable pour les parents de l'enfant car trop contraignant. Bien que ces études aient été conçues avec comme objectif d'optimiser et simplifier au maximum le protocole de l'étude, et malgré l'implication d'experts dans l'autisme (pédiatres, des psychologues et des associations de patients), le recrutement des participants à tout de même été difficile.

Dans ce contexte, quelles solutions ont été envisagées ?

Nous avons alors mis en place des méthodes de communication adéquates de manière à rendre visible l'étude clinique auprès des acteurs clés : les professionnels de santé, les associations de patients et les familles. L'objectif du plan de communication est de faire connaître l'étude aux familles afin qu'elles puissent se référer aux centres investigateurs dans lesquels l'étude est conduite. Les canaux de communications pouvant être utilisés sont donc les professionnels de santé, les associations de patients et les familles.

- Professionnels de santé

Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de l'autisme (psychologue, pédiatre, orthophoniste...) sont une source d'information importante pour les familles. En effet, les familles vont généralement se tourner vers ces interlocuteurs en cas de questions ou pour obtenir plus d'informations sur un sujet donné. Cela est notamment dû à la relation soignant-soigné et à la confiance des familles en leur médecin traitant et l'équipe clinique spécialisée dans l'autisme.

Les études cliniques évaluant l'efficacité du bumétanide n'ont pas été mises en place dans l'ensemble des structures spécialisées dans l'autisme. C'est pourquoi il est important que l'ensemble des spécialistes du pays ait connaissance de l'étude et de la possibilité pour les enfants d'avoir accès à un nouveau traitement afin qu'ils puissent orienter les familles intéressées par l'étude aux centres investigateurs participants à l'étude.

Comment informer l'ensemble des professionnels de santé de la conduite de l'étude ?

Tout d'abord, nous avons pu compter sur les réseaux des professionnels de santé. Les réseaux professionnels permettent aux centres investigateurs participants à l'étude

clinique d'informer leurs confrères de leur participation et de la possibilité de leur référer les familles qui seraient intéressées par celle-ci.

L'information sur la conduite de l'étude ne s'est pas limitée aux spécialistes de l'autisme puisque les premiers signes évocateurs d'un TSA sont généralement détectés par le pédiatre ou le médecin généraliste chargé du suivi de l'enfant. Il est donc indispensable que les pédiatres et médecins généralistes soient également informés, c'est pourquoi nous avons élargi la visibilité de l'étude à ces acteurs. Pour ce faire, nous avons participé à des conférences, des congrès... et fait intervenir des investigateurs participants à l'étude afin de présenter l'étude et son avancée. Les professionnels de santé présents à ces événements ont alors pu poser des questions à leurs confrères et s'informer davantage sur l'étude. Cette méthode a également permis de développer des relations de travail entre les spécialistes et les pédiatres et médecins généralistes.

Le choix des investigateurs et des centres participants est une étape clé puisque des investigateurs motivés par l'étude et ayant confiance dans le produit en développement seront plus convaincant et auront plus de facilité de communication auprès des autres acteurs. Tout au long de l'étude, nous avons donc essayé de maintenir la motivation des centres grâce à une information continue sur l'état d'avancement de l'étude, des newsletters, le suivi du recrutement etc. Il faut néanmoins faire attention de ne pas trop solliciter les centres avec les communications écrites au risque d'obtenir l'effet inverse car il ne faut pas oublier que l'équipe clinique participe aux études cliniques en plus de leurs activités quotidiennes.

Outre les professionnels de santé, les associations de patients représentent également un point de contact important.

- Associations de patients

Les associations de patients sont fortement sollicitées par les familles des enfants autistes car elles représentent une source d'information importante sur les méthodes de prises en charge, les traitements disponibles, les structures spécialisées etc. Les familles s'identifient également plus facilement à ces associations puisqu'elles sont composées de personnes dans la même situation et ayant traversé les mêmes difficultés.

Les associations de patients sont très présentes que ce soit sur internet, dans les revues/journaux ou dans les congrès. Leurs opinions sur un projet, une réglementation ou toute autre situation ont un impact très important sur la population cible c'est pourquoi leurs sites internet sont très fortement visités.

Avec l'essor du Patient centrality, les associations de patients sont de plus en plus sollicitées par les promoteurs pour les aider à mettre en place des études cliniques répondant aux attentes de la population cible. Les relations entre promoteurs et groupes de patients sont donc amenées à évoluer. Le promoteur doit entretenir ces relations de manière à faire connaître les études cliniques mises en place. Si les groupes de patients sont impliqués dès le début dans une étude clinique, ils pourront plus facilement communiquer sur celles-ci. Le promoteur pourra ainsi faire passer des messages clés aux participants potentiels par l'intermédiaire de ces groupes.

Ce moyen de communication présente également un avantage pour le promoteur : les associations de patients peuvent aider à créer le contenu des informations à destination des participants et proposer de nouveaux moyens de communication.

Bien que les professionnels de santé et les associations de patients puissent aider au recrutement des participants de par leurs interactions avec les professionnels de santé et les familles, le promoteur doit avant tout communiquer directement avec les investigateurs ou les familles.

- Les participants

Dans une étude clinique pédiatrique dans les TSA, le participant est l'enfant présentant des troubles autistiques. Cependant, la communication faite par le promoteur au sujet de l'étude ne sera pas à destination de l'enfant mais de ses parents puisque l'enfant n'est pas en mesure de comprendre le contenu des communications.

Aujourd'hui, les personnes sont proactives dans la prise en charge de leur santé. Elles recherchent énormément d'informations sur la prise en charge d'un handicap, d'une pathologie, les avancées de la recherche etc. Cette recherche d'information est d'autant plus facile qu'avec internet, l'information est disponible rapidement dans toutes les régions du monde. En s'adressant directement aux familles des enfants autistes, nous plaçons les parents comme un acteur central de la prise en charge de leur enfant. Il faut tout de même faire attention dans notre manière de communiquer car celle-ci ne doit pas être perçue comme de la publicité.

La réglementation applicable aux études cliniques restreint le contenu des communications et l'ensemble des communications à destination des participants ou de la population cible de l'étude doit être approuvé par les comités d'éthiques préalablement à leur utilisation et distribution. Les supports de communication utilisés ne doivent pas inciter à la participation à une étude clinique et ne doivent en aucun cas affirmer que le traitement évalué est efficace et sans risque. Au contraire, ils doivent contenir des éléments d'information sur l'étude clinique plus ou moins identique à ceux présents dans le FIC tels que le schéma de l'étude, le produit évalué, les bénéfices potentiels et les risques et décrire de manière objective pourquoi l'étude est réalisée. De plus, l'ensemble de ces communications doit être rédigée dans un langage courant, compréhensible par tous (le langage scientifique doit être évité).

Nous avons alors décidé de créer des supports de communication contenant les informations essentielles de l'étude sans promouvoir la participation aux études cliniques et d'informer les potentiels participants sur les risques encourus sans pour autant les effrayer.

Nous avons choisi d'utiliser des méthodes de communication traditionnelles telles que les posters, les brochures ou encore les dépliants. Ces supports papiers ont été distribués aux établissements de santé afin qu'ils puissent les afficher dans les salles d'attente, couloir, salle de consultation etc. Les parents ont ainsi pu prendre connaissance qu'une étude clinique était conduite chez les enfants présentant des TSA et/ou demander plus d'information au médecin généraliste ou au pédiatre et/ou appeler ou envoyer un mail au contact présent sur ces supports. Ce type de communication a permis une diffusion large de l'information mais a présenté des inconvénients. Nous avons reçu de nombreux refus par des professionnels ne participant pas à l'étude et

n'approuvant pas ce type de communication car ils ne souhaitaient pas « promouvoir » les essais cliniques.

Nous nous sommes alors dirigés sur un autre moyen de communication, très utilisé de nos jours, internet. Internet est une source d'information importante et donne accès à divers registres d'essais cliniques en ligne tel que *clinicaltrial.gov*. Ce site internet est très connu des promoteurs et des professionnels de santé, cependant, il reste assez méconnu dans la population générale. Nous avons donc imaginé d'autres solutions.

Nous avons créé un site internet dédié à l'étude (67). Ce site web contient des informations sur l'étude, les pays et les centres participants et également des informations sur le promoteur. L'avantage de cette solution est que le site web a pu être traduit en différentes langues et est accessible à tous depuis un moteur de recherche. Les parents, lors de leur recherche sur internet, ont pu alors prendre connaissance des modalités de l'étude et contacter si besoin le centre investigateur le plus proche de chez eux. Cette solution a augmenté la visibilité de l'étude auprès de la population cible.

Une autre solution mise en place a été d'utiliser les pages web des centres investigateurs participants pour faire passer un message sur la conduite de l'étude. Nous avons rédigé un court texte à propos de l'étude et proposer aux centres investigateurs qui le souhaitaient, d'ajouter ce texte sur leur page web. De cette façon, les parents ont pu obtenir des informations en visitant les sites internet et contacter si besoin le centre investigateur pour plus d'informations.

L'affichage de poster dans les salles d'attente des centres investigateurs et le texte publié sur les pages web des centres participants ont été les deux méthodes ayant eu le plus de retours positifs et ayant augmenté le recrutement dans notre cas. Nous pouvons ainsi constater que les centres investigateurs restent la principale source d'information pour les familles.

Nous avons également envisagé l'utilisation des réseaux sociaux comme moyen de communication, cependant son utilisation dans les essais cliniques est assez controversée. En effet, les réseaux sociaux sont une source de partage d'information importante de nos jours mais le contrôle de la diffusion de l'information est plus difficile. Le promoteur étant responsable de la communication faite sur son étude, l'utilisation des réseaux sociaux peut présenter un danger si la diffusion n'est pas rigoureusement contrôlée. Avec l'évolution des réglementations, il peut être envisageable que dans le futur, les réseaux sociaux participent à l'amélioration du recrutement dans les études cliniques.

Lors de la réalisation d'une étude pédiatrique dans l'autisme, deux points importants devront donc être anticipés par le promoteur pour remédier aux difficultés du recrutement : le protocole de l'étude et le plan de communication.

Il existe bien d'autres méthodes pour améliorer le recrutement dans le cadre d'une étude clinique (comme le e-recrutement ou recrutement digital) que nous ne détaillerons pas volontairement dans le cadre de cette thèse car les difficultés de recrutement dans les essais cliniques peuvent faire l'objet d'une thèse entière.

Du fait de la confidentialité autour des essais cliniques, il m'est impossible de déterminer si l'ensemble des problématiques exposées dans cette partie ont été également rencontrées par d'autres promoteurs lors de la conception d'une étude clinique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un médicament sur les symptômes centraux des TSA. Cependant, il me paraît difficilement envisageable pour un promoteur de ne pas faire face à ces situations car bon nombre d'entre elles sont liées à la population cible. Ces difficultés seront responsables d'un développement clinique long et coûteux c'est pourquoi il est indispensable d'anticiper et d'identifier ces facteurs limitants dès le début d'une étude clinique grâce à la réalisation d'une étude faisabilité.

## CONCLUSION

Depuis plusieurs années, les connaissances sur les TSA n'ont cessé d'évoluer mais de nombreuses interrogations persistent sur ce handicap c'est pourquoi de nombreuses recherches sont en cours. Diverses prises en charge sont mises à disposition des familles et des personnes présentant des TSA pour améliorer leur quotidien et leur insertion sociale et professionnelle. Cependant l'absence de consensus international concernant la prise en charge de ce handicap reste une source d'inégalité. Certains pays peuvent proposer des alternatives thérapeutiques que d'autres n'ont pas soit par manque de connaissance soit parce que la prise en charge en question n'a pas été approuvée dans le pays. Les familles sont donc à la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques pour élargir la prise en charge de leur(s) enfant(s).

Le développement clinique d'un médicament efficace sur les symptômes centraux des TSA chez les enfants se heurte à des problématiques pour lesquelles les promoteurs recherchent et proposent des solutions. Certaines de ces problématiques sont récurrentes dans les études pédiatriques (recrutement, recueil du consentement) alors que d'autres sont spécifiques de la population cible (âge de l'enfant au diagnostic, organisation des centres, évaluation du critère d'efficacité...). L'analyse des problématiques rencontrées lors de la conduite de nos études montre l'importance des études de faisabilité avant la mise en place de l'étude. En effet les études de faisabilité, lorsqu'elles sont bien menées, vont permettre d'identifier les problématiques, de les anticiper et de modifier autant que possible les facteurs limitants du protocole de l'étude.

Avec l'essor de l'intelligence artificielle, le développement de base de données et la digitalisation des essais cliniques, ces problématiques pourraient être amenées à se réduire considérablement à l'avenir. Le recrutement digital, le recueil de consentement digital (e-consent) et les données de vie réelle (Real World Evidence) sont des alternatives qui se développent de plus en plus et qui intéressent de nombreux promoteurs. En effet, elles permettraient de réduire la complexité des essais cliniques et la charge que représente une participation à un essai clinique pour les participants. Il est donc très intéressant de suivre l'évolution de ces nouvelles technologies et de s'interroger sur la façon de les intégrer aux essais cliniques « traditionnels » tout en respectant les réglementations qui seront surement amenées à évoluer également.

Les résultats des études évaluant l'efficacité du bumétanide sur les symptômes centraux des TSA ne sont pas encore disponibles mais devraient être publiés d'ici fin 2021. Les efforts réalisés par les centres investigateurs durant l'ensemble de l'étude ainsi que l'étroite collaboration avec le promoteur ont permis de terminer le recrutement avec un léger retard (quelques mois uniquement) ce qui est une véritable réussite au vu des difficultés de recrutement auxquels nous avons dû faire face. Il est pour l'heure difficile de déterminer si le choix du critère d'évaluation principal (échelle CARS) a été un choix judicieux et si cette échelle était la meilleure pour mettre en évidence l'amélioration ou non des symptômes centraux des TSA chez les enfants. Il existe donc un réel besoin de développement d'une méthode fiable d'évaluation de l'efficacité des traitements sur les symptômes centraux des TSA car sans méthode fiable, le risque d'obtenir un résultat non significatif à la fin des études reste élevé.



De nombreux essais cliniques sont en cours afin de rechercher de nouvelles alternatives de prise en charge des TSA. Nous pouvons cependant nous interroger sur l'impact de la découverte d'un traitement de fond améliorant les symptômes centraux des TSA sur les enfants. En effet, les enfants verront leurs comportements changer et le monde qui les entoure différemment. Il est important de se demander quelles conséquences psychologiques cela pourrait avoir sur les enfants c'est pourquoi le suivi à long terme de ces enfants est indispensable afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Cohmer, Sean.** Autistic Disturbances of Affective Contact (1943), by Leo Kanner. 4 juillet 2018;4.
2. **Flavigny V.** Histoire de l'autisme de Jacques Hochmann. Revue française de psychanalyse. 26 avril 2012; Vol. 76(1):211-22.
3. **Mintz M.** Evolution in the Understanding of Autism Spectrum Disorder: Historical Perspective. Indian J Pediatr. 1 janvier 2017; 84(1):44-52.
4. **Organisation Mondiale de la Santé.** CIM-10 Version 2008 [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://icd.who.int/browse10/2008/fr>
5. **American Psychiatric Association.** Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2013.
6. **Organisation Mondiale de la Santé.** CIM- 11 version 2019 [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
7. **Fombonne E.** Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. Pediatric Research. juin 2009; 65(6):591-8.
8. **Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al.** Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. Autism Res. juin 2012; 5(3):160-79.
9. **Organisation Mondiale de la Santé.** Principaux repères sur l'autisme, [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
10. **Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I.** The Genetics of Autism. Pediatrics. 1 mai 2004; 113(5):e472-86.
11. **Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A.** Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Molecular Autism. décembre 2017; 8(1):13.
12. **Sanchack KE, Thomas CA.** Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. Autism Spectrum Disorder. 2016; 94(12):9.
13. **Haute Autorité de Santé.** Trouble du spectre de l'autisme : des signes d'alerte à la consultation dédiée en soins primaires 1er ligne-synthèse [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa\\_des\\_signes\\_dalerte\\_a\\_la\\_consultation\\_dediee\\_en\\_soins\\_primaires\\_1er\\_ligne\\_-\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa_des_signes_dalerte_a_la_consultation_dediee_en_soins_primaires_1er_ligne_-_synthese.pdf)

14. **Robins D, Fein D, Barton M.** M-CHAT. 2001; 2.
15. **Robins et al.** M-CHAT-R/F. 2009.
16. **Allison C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Charman T, Richler J, Pasco G, et al.** Q-CHAT. 2011;5.
17. **M.Rutter, A.Bailey and C.Lord.** Social Communication Questionnaire (SCQ). 2003.
18. **Comprendre l'autisme.** L'ADOS-2 : Echelle d'observation du diagnostic de l'autisme [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://comprendrelautisme.com/les-tests/lados-2/>
19. **Comprendre l'autisme.** L'ADI-R (entretien du diagnostic de l'autisme) : outil diagnostic de l'autisme [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://comprendrelautisme.com/les-tests/ladi-r/>
20. **Comprendre l'autisme.** La CARS : échelle d'évaluation de l'autisme chez l'enfant [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://comprendrelautisme.com/les-tests/la-cars/>
21. **Center for Disease Control and Prevention.** Treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD) [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/treatment.html>
22. **Dionisi J-P.** Le programme TEACCH : des principes à la pratique. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. juillet 2013;61(4):236-42.
23. **Flippin M, Reszka S, Watson LR.** Effectiveness of the Picture Exchange Communication System (PECS) on Communication and Speech for Children With Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. Am J Speech Lang Pathol. mai 2010; 19(2):178-95.
24. **Blanc R, Malvy J, Dansart P, Bataille M, Bonnet-Brilhault F, Barthélémy C.** La thérapie d'échange et de développement, une rééducation neurofonctionnelle de la communication sociale. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. août 2013; 61(5):288-94.
25. **LeClerc S, Easley D.** Pharmacological Therapies for Autism Spectrum Disorder: A Review. Juin 2015.
26. **A. Fagot-largeault.** Opinion on the management of autistic persons in France [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://www.ccneethique.fr/sites/default/files/publications/avis047en.pdf>
27. **Autisme France.** Plan autisme 2005-2007 [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
[http://www.autisme-france.fr/offres/file\\_inline\\_src/577/577\\_P\\_21075\\_1.pdf](http://www.autisme-france.fr/offres/file_inline_src/577/577_P_21075_1.pdf)
28. **Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie.** Plan autisme 2008-2010 [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
[https://www.cnsa.fr/documentation/plan\\_autisme\\_2008.pdf](https://www.cnsa.fr/documentation/plan_autisme_2008.pdf)

29. **Ministère des solidarités et de la santé.** Plan autisme 2013-2017 [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan-autisme2013-2.pdf>
30. **Secrétariat d'état chargé des personnes handicapées.** Stratégie national autisme 2018 [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
[https://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_autisme\\_2018.pdf](https://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_autisme_2018.pdf)
31. **Haute Autorité de Santé.** Autisme - travaux de la HAS [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2829216/fr/autisme-travaux-de-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2829216/fr/autisme-travaux-de-la-has)
32. **Autisme France.** Enquête de satisfaction CMP\_CMPP\_CAMSP-Analyse\_2020\_08\_20 [Internet]. [cité 18 avr 2021].  
[http://www.autisme-france.fr/offres/doc\\_inline\\_src/577/Enquete-CMP\\_CMPP\\_CAMSP-Analyse\\_2020\\_08\\_20.pdf](http://www.autisme-france.fr/offres/doc_inline_src/577/Enquete-CMP_CMPP_CAMSP-Analyse_2020_08_20.pdf)
33. **Les entreprises du médicament.** Recherche et développement [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
34. **Collège national de pharmacologie médicale.** Essais pré-cliniques des futurs médicaments [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>
35. **Ministère des Solidarités et de la Santé.** Le développement du médicament [Internet]. [cité 23 sept 2020].  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
36. **Le Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne.** Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. [cité 6 oct 2020].  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=fr>
37. **Le Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne** Directive 2001/20/CE relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. [cité 25 sept 2020].  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0020>
38. **International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.** ICH E8 General Considerations for Clinical Trials. mars 1998; 14.
39. **Académie européenne des patients.** Les phases du développement clinique d'un médicament [Internet]. [cité 27 sept 2020].  
<https://eupati.eu/fr/glossary/essais-de-phase-iv/>

40. **Légifrance.** Journal officiel n° 0277 du 30/11/2006 [Internet]. [cité 28 sept 2020]. [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=REqL9dEa6zHzO\\_9B-g8NfXy\\_5j9RBhfoFzUoFVjb4G4=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=REqL9dEa6zHzO_9B-g8NfXy_5j9RBhfoFzUoFVjb4G4=)
41. **Institut national de la santé et de la recherche médicale.** Être volontaire à un essai clinique [Internet]. [cité 28 sept 2020]. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/etre-volontaire-essai-clinique>
42. **Académie européenne des patients.** Droits et responsabilités des sujets d'étude [Internet]. [cité 28 sept 2020]. <https://eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/droits-et-responsabilites-des-sujets-detude-associations-de-patients/ai-clinique>
43. **Beaumont W.** Experiments and Observations on the Gastric Juice, and the Physiology of Digestion. MacLachland & Stewart ; 1838. 356 p.
44. **Société de médecine.** Gazette médicale de Lyon, Tome XII [Internet]. [cité 24 janv 2021]. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k200760m>
45. **Mehra A.** Politics of Participation: Walter Reed's Yellow-Fever Experiments. AMA Journal of Ethics. 1 avril 2009;11(4):326-30.
46. **Ed. Warren.** German guidelines on human experimentation 1931 [Internet]. [cité 24 janv 2021]. [https://artandersonmd.com/1931\\_german\\_hu\\_guidelines.html](https://artandersonmd.com/1931_german_hu_guidelines.html)
47. **Tribunal militaire américain.** Jugement pénal - Code de Nuremberg. 1947.
48. **World Medical Association.** Declaration of Helsinki : Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 27 novembre 2013;310(20):2191.
49. **Economidès CP.** La déclaration de Manille sur le règlement des différends internationaux. Annuaire Français de Droit International. 1982;28(1):613-33.
50. **International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use.** ICH E6 (R2) Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice. 2016.
51. **Conseil de l'Europe.** Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine. [Internet]. [cité 5 oct 2020]. <https://rm.coe.int/090000168007cf99>
52. **Senate and House of Representatives of the United States of America.** Public Law 107-109, Best Pharmaceuticals for Children Act. [Internet]. [cité 9 oct 2020]. <https://www.congress.gov/107/plaws/publ109/PLAW-107publ109.pdf>
53. **Senate and House of Representatives of the United States of America.** Public Law 108-155, Pediatric Research Equity Act. [Internet]. [cité 9 oct 2020]. <https://www.congress.gov/108/plaws/publ155/PLAW-108publ155.pdf>

54. **Senate and House of Representatives of the United States of America.** Public Law 110-85, FDA Amendments Act of 2007. 27 sept 2007;866-90.
55. **Senate and House of Representatives of the United States of America.** Public Law 112-144, Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. 9 juillet 2012;1039-51.
56. **Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne.** Règlement n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. [Internet]. [cité 6 oct 2020].  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=fr>
57. **Académie européenne des patients.** Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique [Internet]. [cité 8 oct 2020].  
<https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/?lang=fr>
58. **European Medicines Agency.** Questions and answers on the procedure of PIP compliance verification at EMA, and on paediatric rewards. 15 décembre 2014;10.
59. **European Medicines Agency.** Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD). 9 novembre 2017;13.
60. **Chappuy H.** Compréhension et lisibilité d'un protocole de recherche clinique. 2011;67.
61. **Transcelerate.** Historical Trial Data Sharing [Internet]. [cité 13 nov 2020].  
<https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/historical-trial-data-sharing/>
62. **Pérez-Crespo L, Prats-Urbe A, Tobias A, Duran-Tauleria E, Coronado R, Hervás A, et al.** Temporal and Geographical Variability of Prevalence and Incidence of Autism Spectrum Disorder Diagnoses in Children in Catalonia, Spain. *Autism Research*. 2019;12(11):1693-705.
63. **Centre de Ressources Autisme Ile-de-France.** Qu'est-ce que l'autisme ? [Internet]. [cité 23 oct 2020].  
<https://www.craif.org/quest-ce-que-lautisme-44>
64. **Centre de Ressources Autisme Languedoc-Roussillon.** Supports visuels domicile [Internet]. [cité 29 oct 2020].  
<http://www.autisme-ressources-lr.fr/IMG/pdf/armande-perrier-supports-visuels-domicile-2012.pdf>
65. **Inan OT, Tenaerts P, Prindiville SA, Reynolds HR, Dizon DS, Cooper-Arnold K, et al.** Digitizing clinical trials. *npj Digit Med*. déc 2020;3(1):101.
66. **Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne.** Règlement 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des

données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/ 46/ CE (règlement général sur la protection des données). [Internet]. [cité 14 déc 2020].

[https://eur-lex.europa.eu/legal-](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)

[content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)

67. **Sharma NS.** Patient centric approach for clinical trials: Current trend and new opportunities. Perspectives in Clinical Research. sept 2015;6(3):134.
68. **Comprendre l'autisme.** Les échelles de Vineland : évaluation des comportements adaptatifs [Internet]. [cité 7 févr 2021].  
<https://comprendrelautisme.com/les-tests/les-echelles-de-vineland/>

**Annexe 1 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5<sup>ème</sup>  
édition (DSM-V) – les troubles du spectre de l'autisme**

**Diagnostic Criteria**

A. Persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts, as manifested by the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive, see text):

- ☐ 1. Deficits in social-emotional reciprocity, ranging, for example, from abnormal social approach and failure of normal back-and-forth conversation; to reduced sharing of interests, emotions, or affect; to failure to initiate or respond to social interactions.
- ☐ 2. Deficits in nonverbal communicative behaviors used for social interaction, ranging, for example, from poorly integrated verbal and nonverbal communication; to abnormalities in eye contact and body language or deficits in understanding and use of gestures; to a total lack of facial expressions and nonverbal communication.
- ☐ 3. Deficits in developing, maintaining, and understanding relationships, ranging, for example, from difficulties adjusting behavior to suit various social contexts; to difficulties in sharing imaginative play or in making friends; to absence of interest in peers.

*Specify current severity - Level :1 ☐ 2 ☐ 3 ☐*

**Severity is based on social communication impairments and restricted repetitive patterns of behavior**

B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities, as manifested by at least two of the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive; see text):

- ☐ 1. Stereotyped or repetitive motor movements, use of objects, or speech (e.g., simple motor stereotypies, lining up toys or flipping objects, echolalia, idiosyncratic phrases).
- ☐ 2. Insistence on sameness, inflexible adherence to routines, or ritualized patterns or verbal nonverbal behavior (e.g., extreme distress at small changes, difficulties with transitions, rigid thinking patterns, greeting rituals, need to take same route or eat food every day).
- ☐ 3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus (e.g., strong attachment to or preoccupation with unusual objects, excessively circumscribed or perseverative interest).



- ☐ 4. Hyper or hyporeactivity to sensory input or unusual interests in sensory aspects of the environment (e.g., apparent indifference to pain/temperature, adverse response to specific sounds or textures, excessive smelling or touching of objects, visual fascination with lights or movement).

*Specify current severity - Level :1 ☐ 2 ☐ 3 ☐*

**Severity is based on social communication impairments and restricted, repetitive patterns of behavior**

- ☐ C. Symptoms must be present in the early developmental period (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities, or may be masked by learned strategies in later life).
- ☐ D. Symptoms cause clinically significant impairment in social, occupational, or other important areas of current functioning.
- ☐ E. These disturbances are not better explained by intellectual disability (intellectual developmental disorder) or global developmental delay. Intellectual disability and autism spectrum disorder frequently co-occur; to make comorbid diagnoses of autism spectrum

## **Annexe 2 : Définition des TSA selon la classification internationale des maladies 11<sup>ème</sup> édition**

### **06 Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders**

#### **○ Neurodevelopmental disorders**

**6A00** Disorders of intellectual development

**6A01** Developmental speech or language disorders

#### **6A02 Autism spectrum disorder**

##### **Description**

Autism spectrum disorder is characterized by persistent deficits in the ability to initiate and to sustain reciprocal social interaction and social communication, and by a range of restricted, repetitive, and inflexible patterns of behaviour and interests. The onset of the disorder occurs during the developmental period, typically in early childhood, but symptoms may not become fully manifest until later, when social demands exceed limited capacities. Deficits are sufficiently severe to cause impairment in personal, family, social, educational, occupational or other important areas of functioning and are usually a pervasive feature of the individual's functioning observable in all settings, although they may vary according to social, educational, or other context. Individuals along the spectrum exhibit a full range of intellectual functioning and language abilities.

##### **Inclusions**

- Autistic disorder
- Pervasive developmental delay

##### **Exclusions**

- Developmental language disorder
- Schizophrenia or other primary psychotic disorders

**6A02.0** Autism spectrum disorder without disorder of intellectual development and with mild or no impairment of functional language

##### **Description**

All definitional requirements for autism spectrum disorder are met, intellectual functioning and adaptive behaviour are found to be at least within the average range (approximately greater than the 2.3rd percentile), and there is only mild or no impairment in the individual's capacity to use functional language (spoken or signed) for instrumental purposes, such as to express personal needs and desires.

**6A02.1** Autism spectrum disorder with disorder of intellectual development and with mild or no impairment of functional language

##### **Description**

All definitional requirements for both autism spectrum disorder and disorder of intellectual development are met and there is only mild or no impairment in the individual's capacity to use functional language (spoken or signed) for instrumental purposes, such as to express personal needs

and desires.

**6A02.2** Autism spectrum disorder without disorder of intellectual development and with impaired functional language

**Description**

All definitional requirements for autism spectrum disorder are met, intellectual functioning and adaptive behaviour are found to be at least within the average range (approximately greater than the 2.3rd percentile), and there is marked impairment in functional language (spoken or signed) relative to the individual's age, with the individual not able to use more than single words or simple phrases for instrumental purposes, such as to express personal needs and desires.

**6A02.3** Autism spectrum disorder with disorder of intellectual development and with impaired functional language

**Description**

All definitional requirements for both autism spectrum disorder and disorder of intellectual development are met and there is marked impairment in functional language (spoken or signed) relative to the individual's age, with the individual not able to use more than single words or simple phrases for instrumental purposes, such as to express personal needs and desires.

**6A02.4** Autism spectrum disorder without disorder of intellectual development and with absence of functional language

**Description**

All definitional requirements for autism spectrum disorder are met, intellectual functioning and adaptive behaviour are found to be at least within the average range (approximately greater than the 2.3rd percentile), and there is complete, or almost complete, absence of ability relative to the individual's age to use functional language (spoken or signed) for instrumental purposes, such as to express personal needs and desires.

**6A02.5** Autism spectrum disorder with disorder of intellectual development and with absence of functional language

**Description**

All definitional requirements for both autism spectrum disorder and disorder of intellectual development are met and there is complete, or almost complete, absence of ability relative to the individual's age to use functional language (spoken or signed) for instrumental purposes, such as to express personal needs and desires

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) BOUDET Emilie

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21202706

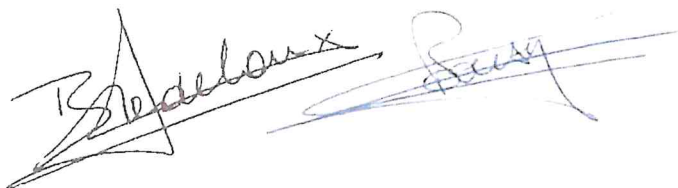
N° Thèse : 72

Nom et Prénom : Emilie Boudet

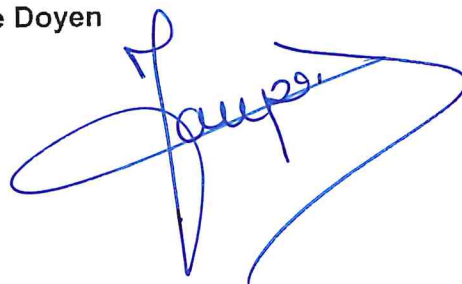
Sujet : conduite d'essais cliniques pédiatriques dans les troubles du spectre de l'autisme:  
problématiques rencontrées

Tours, le : 09/09/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



BOUDET Emilie

N°72

TITRE DE LA THÈSE

Conduite d'essais cliniques pédiatriques dans les troubles du spectre de l'autisme :  
Problématiques rencontrées

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont des troubles d'origine neurodéveloppementaux caractérisés par un déficit de la communication et des interactions sociales et par le caractère restreint et répétitif des comportements et des centres d'intérêts. Ce handicap touche environ 1% de la population mondiale, apparaît durant la petite enfance et se présente sous différentes formes cliniques. Du fait de la diversité des formes cliniques, la prise en charge des personnes présentant ce trouble est personnalisée et s'articule autour de thérapies comportementales, développementales et éducatives ainsi que de traitements médicamenteux pour le management des symptômes associés aux TSA.

L'origine multifactorielle de ce trouble représente une difficulté dans le développement de traitements médicamenteux, c'est pourquoi aucun traitement de fond n'est disponible à ce jour. Cependant, un enjeu majeur des promoteurs d'essais cliniques est le développement d'un traitement permettant une amélioration de la sociabilisation, l'apprentissage et le quotidien de ces personnes. Néanmoins, le développement clinique d'un médicament dans l'autisme se heurte à des problématiques. Les difficultés rencontrées peuvent être le fruit des réglementations applicables aux essais cliniques, de la pathologie ou bien des différences culturelles entre les pays. Les promoteurs doivent donc anticiper ces problématiques et mettre en place des solutions, qui sont le plus souvent le fruit d'une collaboration entre associations de patients, centres investigateurs et promoteurs.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE  
UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Troubles du spectre de l'autisme, essais cliniques pédiatriques, réglementations des essais cliniques,  
bonnes pratiques cliniques, « patient centricity », challenge des études cliniques.

JURY

PRÉSIDENT : Mme. MAUPOIL Véronique, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS

MEMBRES : Mme. PLICHON Chloé, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU TOURS

Mr. BREDELOUX Pierre, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

Dr. MALVY Joëlle, Pédiopsychiatre, Praticien hospitalier, CHRU TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 3 Septembre 2021 - Tours