LES CINQ "TROP" DES ESSAIS CLINIQUES : PLAIDOYER POUR UNE PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE POUR TOUS

La mise au point d'une méthodologie rigoureuse des essais cliniques des médicaments a marqué la naissance de la pharmacologie clinique (**a**). Cette période reste une date importante de l'Histoire contemporaine de la médecine, car elle a rendu possible l'évaluation rigoureuse des médicaments et des autres pratiques thérapeutiques. Elle a permis l'identification en médecine humaine (comme en médecine vétérinaire) des médicaments véritablement efficaces.

Une insuffisance obligée des essais cliniques. Ces données vraies, classiques et enseignées désormais à juste raison sur les bancs des facultés de médecine, méritent cependant d'être discutées et relativisées. Le professionnel de santé doit en effet connaître l'insuffisance obligée des essais cliniques pour tout médicament. En effet, même réalisés selon les standards scientifiques rigoureux (tirage au sort, double insu, comparaison par rapport au médicament de référence et non pas comme trop souvent aujourd'hui par rapport au placebo, essais multicentriques, puissance suffisante, etc.) et publiés de façon scrupuleuse selon les objectifs du protocole défini avant le début de l'essai (ce qui n'est pas toujours le cas !), les essais cliniques souffrent nécessairement de cinq lacunes :

– 1°, ils incluent un trop petit nombre de patients, en moyenne au total 1 500, ce qui, si on retient ce nombre, ne permet pas de repérer avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) les effets indésirables d'incidence inférieure à 1 pour 1 000 (schématiquement) ;

– 2°, ils sont trop simples. Ils ne prennent pas en compte les patients souffrant d'autres pathologies que celle concernée par le médicament à l'étude, ou, encore, les patients recevant plusieurs autres médicaments (la polymédication, si importante en pratique !) ;

– 3°, ils concernent trop souvent les patients d'âge moyen, excluant systématiquement les personnes âgées ou encore les enfants ;

– 4°, ils sont trop « étroits », n'incluant que les patients correspondant à la stricte indication future du médicament étudié (selon les fameux critères d'inclusion et de non-inclusion). Dans la réalité, au contraire, les médicaments seront prescrits à toutes sortes de malades, aux pathologies bien souvent éloignées de l'indication "officielle" selon l'AMM ;

– 5°, ils ont enfin une durée trop courte, n'excédant pas quelques semaines, voire quelques mois, pour des médicaments qui seront utilisés, en pratique, des années durant.

Ces données fondamentales (on parle des "cinq trop" des essais clinique), évidentes mais trop souvent oubliées de nous tous, expliquent la prudence à respecter obligatoirement devant tout nouveau médicament, nécessairement mal connu car encore insuffisamment étudié au moment de sa mise sur le marché. Dans ce contexte on pourrait proposer cette comparaison d'actualité : les essais cliniques s'apparentent à « Loft Story », « Nice People » ou « Star Academy », ces émissions de télé-réalité dont raffole (paraît-il) notre jeunesse. Dans ces productions télévisées, les participants (comme les patients des essais cliniques), sont soigneusement sélectionnés (critères d'inclusion, de non-inclusion) et surveillés, dirigés de l'extérieur (protocole qu'il ne s'agit pas de violer sous peine d'exclusion !). « Loft Story », « Nice People » ou « Star Academy » ne sont en fait que des caricatures grossières de la vraie vie. Pour beaucoup des camarades de Loana (la blonde pulpeuse du Loft 1), le retour "sur terre" s'est accompagné de nombreux effets indésirables inattendus !

La nécessité d'études de pharmacoépidémiologie. Ces constatations justifient aussi le développement nécessaire des études de pharmacoépidémiologie après l'AMM. Sur ces bases, la pharmacoépidémiologie étudiera l'efficacité, le risque et l'utilisation en situation réelle du médicament, loin des contraintes obligées des essais cliniques. Avec ses méthodes propres, la pharmacoépidémiologie déterminera les effets (favorables ou fâcheux) du médicament sur les populations réellement utilisatrices. Elle s'attachera à préciser ses effets cliniquement pertinents (qualité de vie, morbidité, mortalité) en oubliant les critères intermédiaires des essais cliniques (paramètres biologiques, radiologiques ou autres, non obligatoirement prédictifs d'une amélioration clinique). Les pharmacoépidémiologistes, soucieux de cette évaluation "populationnelle" du médicament, définiront ensuite les populations véritablement utilisatrices du médicament, sur le plan quantitatif comme qualitatif.

À l'évidence, l'approche pharmacoépidémiologique complète en "situation" les données parcellaires des essais cliniques (et de leurs "cinq trop"). La pharmacoépidémiologie doit absolument se voir reconnue, officialisée, développée, enseignée et étudiée en France pour une amélioration certaine de nos évaluations et donc in fine de nos pratiques du médicament.

Finalement, même si certains considèrent cette attitude comme frileuse, rétrograde voire systématiquement "anti-progrès", restons prudents devant les seules données des essais cliniques pré-AMM, en rappelant à tous leurs "cinq trop". Sachons attendre les données complémentaires de la pharmacoépidémiologie. Ne nous précipitons pas pour prescrire systématiquement le dernier médicament né, trop souvent pseudo-nouveauté sans réel apport innovant cliniquement signifiant. Les malades nous en seront les premiers reconnaissants.

Jean-Louis Montastruc
Pharmacologue (31)

*a- Une analyse historique montre que ces préceptes ont été édictés pour la première fois par Claude Bernard. Dès 1865, Claude Bernard écrivait dans son "Introduction à la Méthode Expérimentale" : « un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades, est porté à croire que la guérison est due à son traitement. Tous les jours on peut se faire les plus grandes illusions sur la valeur d'un traitement si on n'a pas recours à l'expérience comparative. L'expérience comparative exige, pour être valable, d'être faite dans le même temps et sur des malades aussi comparables que possible » (lire aussi : "non à la scolastique" Rev Prescrire 1989 ; **9** (81) : 21).*

Téléchargé sur prescrire.org le 20/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement