



# Faut-il encore se fier aux essais cliniques ?

A propos de l'article de J.-Y. Nau: En marge – Sombres impasses du savoir contemporain. *Rev Med Suisse* 2008; 4: 812.

Monsieur le rédacteur,

J'aimerais revenir sur le commentaire du livre de P. Abastado par J.-Y. Nau et y apporter quelques remarques supplémentaires. Bien que n'ayant pas encore lu cet ouvrage, j'en conclus que son auteur considère que l'essai clinique ne peut plus rien prouver ou, du moins, est au bout des possibilités d'explications des phénomènes amenant à la guérison ou à l'amélioration des symptômes d'une maladie. Après avoir été mêlé pendant près de vingt ans à la mise sur pied, au suivi et à l'analyse de nombreux essais cliniques, je suis d'avis que cet outil peut être utile, mais que l'on y a apporté une trop grande importance quand à son utilisation comme moyen de *preuve*. Cet intérêt a ainsi amené à la fameuse constitution de la bibliothèque «Cochrane» du nom de son fondateur, qui est à la base de l'EBM ou médecine basée sur les preuves (et non pas sur l'*évidence*, comme trop de personnes traduisent). Or qu'est-ce qu'une preuve, sinon un phénomène qui n'a rien d'évident (malgré sa traduction anglaise). Tout juge sait qu'une preuve, même de laboratoire peut être sujette à caution, surtout si elle est rapportée de façon subjective. Dans son ouvrage *The limits of evidence-based medicine*, Tonelli écrit: *the knowledge gained from clinical research does not directly answer the primary clinical question of what is best for the patient at hand*. Tonelli suggère que les affirmations (*proponents* ?) de l'EBM diminuent la valeur de l'expérience clinique (Wikipedia).

En fait, il n'est pas surprenant que beaucoup de médecins praticiens ne s'occupent pas trop des résultats d'essais cliniques, préférant se baser sur leur propre pratique. Il faut aussi remarquer que la méfiance est toujours présente lorsque les résultats positifs de l'essai clinique sont utilisés comme matériel de promotion. L'essai clinique comparatif avec groupe de contrôle soumis à un placebo ou un ancien produit de référence, est une invention relativement récente. A ce propos, son introduction en Europe dans les années 70, sous la pression de la FDA, provoqua, surtout en Allemagne, une levée de boucliers de la part des médecins, qui trouvaient qu'il n'était pas du tout

éthique de laisser des malades sans thérapie (placebo) ou sous un traitement qui pouvait s'avérer inefficace.

Mais, il y a un autre aspect qui est intéressant à relever dans l'utilisation de l'essai clinique comparatif. Tout d'abord, on ne se pose pas toujours la question de savoir pourquoi un certain nombre de malades sous placebo s'améliorent ou voient leurs symptômes diminuer. Certes, la dimension psychologique de la prise du médicament ou du conseil médical a été souvent évoquée, mais on n'a pas toujours pris en considération le cours «naturel» de la maladie qui peut aussi évoluer favorablement. Ensuite, notion à mon avis encore plus intéressante, on ne se pose pas non plus toujours la question de savoir pourquoi un certain nombre de patients ne réagissent pas du tout ou se péjorent, aussi bien sous placebo que sous le produit actif. En fait, le sponsor de l'essai a tout intérêt à mettre seulement en évidence la différence statistique positive par rapport au placebo (ou au produit de référence) et d'occulter les 10,15 ou 20% de cas qui n'ont pas répondu ou se sont péjorés !

Il faudrait donc chercher à savoir pourquoi ces personnes n'ont pas réagi. Certes, les hypothèses de manque de disciplines thérapeutiques, l'influence de la pharmacogénomique, les interactions avec d'autres substances ont été prises en compte, mais, à ma connaissance, pas systématiquement étudiées dans les essais cliniques de nouveaux médicaments et, le plus souvent, pas prises en considération dans le protocole.

Un autre aspect de l'incertitude amenée par les résultats d'essais cliniques, même dans les méta-analyses, est déterminé par le fait qu'un essai clinique est toujours limité à une catégorie de personne et que ses conclusions ne pourront presque jamais être appliquées à l'ensemble de la population. Cet aspect n'est pas vraiment mis en évidence dans la publicité des firmes pharmaceutiques, car les chiffres publiés ne mentionnent pas les critères d'exclusion (ou d'inclusion) des malades dans l'essai en question. A titre d'exemple, il n'y a que quelques années que les cardiologues se sont inquiétés du très faible nombre de femmes traitées dans les essais cliniques, du fait de l'exclusion presque systématique des femmes en état de procréer. Un autre biais vient aussi de l'exclusion habituelles des patient(e)s âgé(e)s de plus de 60-65 ans alors qu'ils/elles représentent bientôt la

moitié des clients des cabinets médicaux; enfin, les critères excluent le plus souvent les personnes atteintes de maladies concomitantes qui pourraient interférer avec les résultats. Or, ce sont ces populations que le praticien soigne tous les jours !

On pourrait donc multiplier les exemples des résultats précaires apportés par les essais cliniques même très bien échaudés. On se rend donc bien compte des limites de l'EBM, qui peut rester un guide général, mais surtout ne pas devenir, comme c'est semble-t-il le cas outre-Atlantique, la référence absolue pour juger d'une faute médicale. L'expérience clinique, peut-être basée au départ sur l'EBM – qui doit être revue et corrigée constamment en fonction de nouveaux résultats – doit rester le seul vrai guide du médecin conscient de ses responsabilités. Il faut espérer que, de plus en plus, l'enseignement aux étudiants en médecine les orientera à nouveau vers cette vieille *évidence*.

**Dr Raymond C. Benoit**  
Vogelacher 12  
8166 Niederweningen  
rcbenoit@datacomm.ch