

Bulletin d'information trimestriel sur l'actualité du **Centre de Recherche Clinique (CRC)**

Thème

Inclure ou ne pas inclure, telle est la question.

Bernard Hirschel

Mettez-vous dans la peau d'un cadre d'une firme pharmaceutique, responsable du développement d'un nouvel antibiotique, une quinolone que nous appellerons X. D'autres quinolones ont été retirées du marché à cause d'hépatotoxicité. Il s'agit maintenant de planifier la phase II, où on cherchera la meilleure dose chez 200 patients. Faut-il exclure de cet essai les patients avec des antécédents hépatiques (p.ex. une consommation d'alcool excessive, une hépatite B ou C préexistante, ou la co-administration d'autres substances hépatotoxiques) ?

Pesant en faveur de la non-inclusion, il y a la volonté de ne pas nuire: on sait très bien que les maladies hépatiques préexistantes sont un facteur de risque pour toute toxicité hépatique médicamenteuse. Qui plus est, une maladie hépatique co-existante grève le pronostic et pourrait occulter un effet favorable de X : facteur confondant à éviter. Mais les partisans de l'inclusion ont également des arguments valables : le clinicien qui s'offusque : « Avec tous ces critères d'exclusion je ne sais pas si je peux recruter pour cet essai. Vous cherchez des malades aux soins intensifs en bonne santé... ». Votre directeur commercial vous fait remarquer que si une hépatotoxicité posait problème, mieux vaudrait le savoir tôt que tard.

L'expérience montre que ceux qui tendent vers l'exclusion gagnent le plus souvent la partie, éliminant presque toujours les femmes enceintes et les patients VIH positifs, très souvent les insuffisants rénaux et hépatiques, les malades psychiatriques et toxicomanes. Est-ce justifié ?

Le rimonabant

Le cannabis, dit-on, rend heureux et stimule l'appétit. Le rimonabant bloque les récepteurs des endocannabinoïdes, coupe l'appétit et fait perdre du poids. Très bien, mais rend-il également malheureux ?

On pourrait le craindre, raison pour laquelle l'étude de phase II exclut « ...substantial

neurological or psychological illness. Patients were also excluded if they had a history of depression necessitating hospitalisation, two or more recurrent episodes of depression, or suicide attempt". Heureusement, ces craintes s'avèrent non-fondées :

	Placebo	Rimonabant 5 mg	Rimonabant 20 mg	p
Mal. psychiques	0.3%	0.3 %	1.5%	NS
Mal. neurologiques	1%	1.2%	0.5%	NS

Les maladies psychiques et neurologiques furent rares, sans différences statistiques avec placebo (Lancet 2005;365:1369).

Sur ces bases, le rimonabant (Acomplia® - Sanofi) fut admis sur le marché européen en 2006, tandis que l'agence américaine FDA demanda des études additionnelles. L'étude publiée dans le Lancet fut donc répétée, mais en contraste avec l'étude précédente, « to assess the safety of rimonabant in a broad population, the study intentionally did not exclude patients with a prior history of psychiatric disorders ». Les résultats furent forts différents (JAMA 2008 ; 299 :1547):

	Pbo	Rbant 20mg	p
Maladies psychiques	28%	43%	<0.001
Anxiété	12%	18%	<0.01
Dépression	11%	17%	<0.02

En août 2008, l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia fut suspendue en Europe. Une perte sèche pour Sanofi, au lieu du blockbuster espéré.

L'efavirenz

En 1996, les inhibiteurs de la protéase virale (IP) transformèrent le pronostic des patients sidéens. Cependant, les IP de l'époque devaient être pris plusieurs fois par jour, sur un estomac vide, avec nausées, vomissements et nombreux autres effets secondaires ; échecs et résistances étaient donc nombreux.

En contraste, l'efavirenz promettait une seule prise par jour, une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires. Un essai de phase III fut donc organisé, comparant l'efavirenz à l'indinavir, l'IP le plus vendu. Mais chez quels

CRC INFO

Bulletin 4
Septembre 2009
<http://crc.hug-ge.ch>

patients ? Devait-on tous les inclure, même les plus malades ? On pouvait prévoir de multiples complications, et des résultats moins propres que chez des patients moins atteints. Par ailleurs, quid de l'éthique de leur donner un nouveau traitement, non encore formellement évalué, tandis qu'un autre traitement, prouvé efficace, existait ? Décision fut donc prise d'exclure les plus immunosupprimés, avec un compte de lymphocytes CD4 < 50/μL, contre l'avis de ceux qui pensaient qu'il fallait plutôt favoriser l'inclusion des patients avancés, car c'était eux qui avaient le plus grand besoin de meilleurs traitements.

Les résultats furent conformes aux attentes : L'efavirenz était plus efficace, et mieux toléré que l'indinavir (NEJM 1999;341:1865-73). Abandon des IP en faveur de l'efavirenz ? Pas si vite ! Car les promoteurs des IP ont fait valoir que la supériorité de l'efavirenz n'était pas établie pour les patients avancés, exclu de l'essai. Les IPs ont donc gardé, pendant des années, leur cachet d'efficacité pour des cas graves – cachet parfaitement injustifié comme l'ont démontré des études ultérieures qui suggèrent que l'efavirenz est supérieure dans toutes les catégories de patients, même les plus immunosupprimés. Les critères d'exclusion ont diminué la portée des résultats de l'essai et privé une partie des patients, pendant des années, du traitement le plus efficace.

Conclusion

Un collectif de patients « propres », - obéissant, sans facteur confondant, sans risque particulier de toxicité, pas trop malades - facilite la conduite d'essais thérapeutiques. C'est cependant un avantage à court terme. La non-inclusion est potentiellement discriminatoire. Elle empêche la découverte précoce d'effets secondaires, et elle limite la portée des résultats. En tant que chercheurs cliniciens, nous devons garder en tête que notre but ultime n'est pas la publication d'une étude avec des résultats statistiquement significatifs, mais l'amélioration des traitements pour le plus grand nombre de patients possible.

Infos Flash

Appel à projets – chercheurs avancés

Date limite de soumission :

30 septembre 2009

Informations : http://crc.hug-ge.ch/soutien_recherche/aide_chercheurs_avances.html

Appel à projets – Projets Recherche et Développement, s'adressant en particulier aux chercheurs débutants

Date limite de soumission :

30 septembre 2009

Informations : http://dirmed.hug-ge.ch/recherche/soumettre_projet.html

Prix de la Recherche Clinique 2009

2 gagnants ex-aequo :

Prix décerné au Dr Pietro Majno pour l'étude :

« *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis* » (Lancet Oncology- 2009)

Prix décerné au Dr Nicolas Vuilleumier pour l'étude :

« *Cardiac biomarkers for risk stratification in non massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study* » (Journal of Thrombosis and Haemostasis- 2009)

Informations : <http://crc.hug-ge.ch/journee2009.html>

Vous souhaitez soumettre un édit !

Vous avez une idée de thème !

Vos suggestions sont les bienvenues...