

2007 – une année d’espoirs déçus?

Reto Krapf

Medizinische Universitätsklinik, Bruderholz

Les industries pharmaceutiques et biotechnologiques sont florissantes, même si elles se plaignent toujours plus de l’augmentation constante, si ce n’est exponentielle, des coûts d’investissement nécessaires à la commercialisation de nouveaux produits. Il n’en reste pas moins que les sociétés de cette branche de l’industrie parviennent toujours à convaincre le public, le monde médical et finalement les investisseurs – que cela soit dans le cadre des «initial public offerings» (IPO) ou des choix d’investissement – par des promesses de lendemains encore meilleurs: grâce à des méthodes de traitement plus simples contre des maladies jusqu’ici peu accessibles à la thérapie, ou à l’aide de principes diagnostiques ou thérapeutiques taillés sur mesure, c’est-à-dire personnalisés.

Sommes-nous donc devenus, dans une certaine mesure, victimes – prescripteurs et fabricants – de notre propre succès? La médecine est-elle à ce point développée – pour autant qu’elle ne soit pas rationnée – qu’il va devenir de plus en plus difficile, si ce n’est impossible, de prouver l’intérêt de telle ou telle nouvelle méthode à l’aide des endpoints classiques? Un intérêt qui justifierait des coûts en général plus élevés et qui de plus ne serait pas hypothéqué dans la même mesure par des effets indésirables. L’imatinib (Glivec®) constitue l’une des rares exceptions à la règle et a véritablement révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Dans d’autres domaines, les progrès semblent cependant de plus en plus difficiles à obtenir et surtout à démontrer. Les années 80 et 90 du siècle dernier nous ont, par exemple, valu des avancées considérables dans le traitement de l’infarctus aigu du myocarde, à commencer par la streptokinase, pour aboutir (pour l’instant?) à la dilatation des artères coronaires en urgence. Cela a pu être démontré relativement facilement à l’aide d’un endpoint clinique simple (diminution de la mortalité à 30 jours). Il est par contre devenu très difficile aujourd’hui de prouver l’apport bénéfique de nouveaux médicaments, de nouveaux stents, etc. dans ce type de pathologie. C’est devenu en fait si difficile, que l’on renonce d’avance à se lancer dans le développement de nouvelles méthodes, les coûts et les risques de leur évaluation paraissant tellement élevés.

Cette impression m’a récemment été confirmée de façon on ne peut plus claire à l’occasion d’une lecture de la rubrique «Update» des *Annals of Internal Medicine*. L’auteur d’un article intitulé «Update in Geriatric Medicine» a estimé, sur la base des huit essais cliniques considérés (testant chacun un principe thérapeutique véritablement nouveau), qu’il n’y avait aucune raison d’intro-

duire et d’utiliser les nouvelles approches proposées [1]! La prescription de déhydroépiandrostérone (DHEA) aux femmes âgées et de testostérone aux hommes âgés ne se justifierait donc pas. De même, les effets favorables sur la gonarthrose de la glucosamine ou du sulfate de chondroïtine seraient insuffisamment établis. Les nouveaux antipsychotiques atypiques (quiétapine, rispéridone, olanzépine) ne seraient pas supérieurs aux anciens médicaments dans la maladie d’Alzheimer, etc.

Cet article m’a interloqué et a éveillé ma curiosité. Je me suis donc décidé à effectuer quelques recherches sur les «reportings» négatifs ou positifs de 2007 dans un journal qui est réputé donner le ton dans le domaine de l’introduction de nouveaux traitements au niveau clinique, le *New England Journal of Medicine* (jusqu’à l’édition du 1^{er} novembre). Je me suis concentré sur l’évaluation des endpoints primaires annoncés dans les travaux et je n’ai pas cherché à vérifier dans quelle mesure cet endpoint avait une réelle valeur pour la pratique clinique. Comment se présente le tableau, et que peut-on en déduire? Sur les 40 études consacrées à 33 questions cliniques distinctes, vingt ont abouti à un résultat négatif (pas d’effet ou pas de supériorité en termes d’efficacité). Il y a donc tout de même eu vingt autres essais qui ont donné des résultats positifs (tab. 1 ). Si l’on tient compte du fait que certains de ces essais aux résultats favorables ne présentaient en réalité que des effets marginaux, que l’endpoint n’a ici ou là qu’un intérêt discutable (par ex. calcifications coronariennes moindres sous œstrogénothérapie, en l’absence de données sur les complications de type événements coronariens) et que, dans deux cas, l’intervention n’a été évaluée que par rapport au placebo et n’a pas été confrontée à un traitement efficace ayant déjà fait ses preuves – et il va sans dire qu’il y en a ... –, le résultat reprend des allures nettement moins réjouissantes. Et si l’on songe par ailleurs qu’un journal aussi prestigieux que le *New England Journal of Medicine* attire sans doute plus volontiers des études ayant donné des résultats positifs et que celles-ci survivent plus facilement au filtre du reviewing que des essais aux résultats négatifs, le constat devient encore plus consternant.

Est-ce un bien ou un mal dans la perspective de la force d’innovation de la recherche clinique moderne? Je me garderai de tout jugement de valeur, car je ne pourrais pas le fonder de façon valable. Jugez-en donc par vous-même! Il n’en reste pas moins que mon impression initiale s’est trouvée renforcée: la médecine est probablement déjà très

Tableau 1. Etudes cliniques interventionnelles publiées dans le *New England Journal of Medicine* entre janvier et le 1^{er} novembre 2007.

Domaine	Questions/Intervention	Résultat	Commentaire/Problèmes/ Questions restées ouvertes
Stents en cardiologie: avec ou sans revêtement	Les stents revêtus de sirolimus et de paclitaxel sont-ils meilleurs?	Négatif	Quatre travaux originaux, une revue incluant 14 études
Progression de l'artériosclérose coronarienne et carotidienne	Effet du torcetrapib (augmentation du HDL) sur la progression de l'artériosclérose	Négatif	Deux travaux originaux
Maladie coronarienne stable	Examen invasif et traitement (dilatation) versus traitement médicamenteux initial	Négatif	Aucun avantage pour l'intervention invasive primaire
Protection cardiovasculaire	Effet de la rosiglitazone sur les endpoints cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2	Négatif	Peut-être même une augmentation du taux d'événements cardiovasculaires (morbidité et mortalité)
Artériosclérose coronarienne	Effet de la substitution œstrogénique chez les femmes ménopausées sur la calcification des artères coronaires	Positif	Moins de calcifications, on ne sait pas si d'autres risques cardiovasculaires dus aux œstrogènes remettent en question l'intérêt
Parodontose	Le traitement d'une parodontose améliore-t-il la fonction endothéliale?	Négatif	Effet positif de courte durée, mais non significatif à six mois
Fibrillation auriculaire	Effet de la dronédarone vs placebo sur le contrôle de la fréquence et le maintien du rythme sinusal	Positif	Contrôle par placebo, pas d'autres substances actives
Otite moyenne chez l'enfant	Effet de la paracétamole	Négatif	
Prévention des infections fongiques en cas d'immunosuppression (neutropénie, GVHD)	Le posaconazol comparé aux autres antifongiques	Positif, moins d'aspergilloses invasives, mais pas d'avantages en termes de survie chez les sujets décédés sur une fongémie, mortalité globale apparemment abaissée	Deux études
Vaccination contre l'influenza	Effet d'un vaccin vivant atténué versus un vaccin inactivé	Positif	
Maladie HIV, rôle d'une infection HSV concomitante	Effet d'un traitement actif de l'infection HSV concomitante	Positif (moins de copies du RNA HIV dans les sécrétions corporelles)	Effet non démontré sur la contagiosité
Psoriasis	Effet des anticorps monoclonaux contre les interleukines 12 et 23	Positif	Toxicité?
Maladie de Kawasaki (adénopathies mucocutanées)	Administration intraveineuse de méthylprednisolone	Négatif	
BPCO	Intérêt de l'association salmétérol/fluticasone (topique)	Négatif	Pas d'effets sur la mortalité, efficacité symptomatique
Asthme bronchique	Effet de la thermoplastie bronchique endoscopique sur le contrôle de l'asthme	Positif, amélioration du contrôle des symptômes d'asthme sur une période de 12 mois	Asthme bronchique
Bronchiolite chez l'enfant	Effet de la dexaméthasone sur l'évolution	Négatif	
Diabète de type 2	Effet bloquant des anticorps de l'interleukine-1	Positif	Amélioration de la glycémie après 13 semaines. Résultats à long terme?
Dépression bipolaire	Effet des antidépresseurs donnés en plus des stabilisateurs de l'humeur (par ex. lithium, valproate, carbamazépine)	Négatif	
HPV et cancers intra-épithéliaux du col, ainsi que maladies anogénitales	Effet d'un vaccin anti-HPV quadrivalent	Positif	Deux études
Carcinome rénal métastatique	Effet du sunitinib, du sorafénib ou du temsirolimus sur la survie	Tous les trois essais positifs	Bénéfice en termes de survie jusqu'à 6 mois, problèmes de toxicité, coûts
Cancer bronchique à petites cellules (maladie extensive)	Effet d'une irradiation préventive de l'encéphale	Positif	
Cancer inopérable de l'épipharynx	Docétaxel versus cisplatine/5-FU	Positif	Cancer inopérable de l'épipharynx

Tableau 1. Continuation.

Domaine	Questions/Intervention	Résultat	Commentaire/Problèmes/ Questions restées ouvertes
Hernie discale lombaire	Intervention chirurgicale précoce versus traitement primaire conservateur	Négatif	Pas de différence en termes de résultats à un an
Canal lombaire étroit	Effet de l'intervention chirurgicale sur la fonction neuromusculaire et l'intensité des douleurs	Positif après une période d'observation de deux ans	Cave: critères de sélection extrêmement sévères pour l'opération
Amyloïdose rénale	Effet de l'éprodisate sur la progression de l'insuffisance rénale dans l'amyloïdose AL	Positif	
Amyloïdose systémique	Effet du melphalan fortement dosé versus l'association classique melphalan/dexamétasone	Négatif	
Maladie de Crohn	Effet d'un anticorps anti-TNF pégylé sur l'activité de la maladie	Négatif/positif	Petite amélioration au niveau de l'induction de la rémission, pas d'effet sur le taux de maintien des rémissions
Neuroprotection en cas d'accident vasculaire cérébral aigu	Effet du NXY-059 (capteur de radicaux libres) sur le devenir neurologique	Négatif	
Chirurgie de bypass dans l'obésité morbide	Effet de l'intervention sur la mortalité globale	Positif	2 études
Thrombose veineuse des membres inférieurs	Idraparinux versus héparine/antagonistes par voie orale de la vitamine K	Négatif	
Naissances prématurées, ARDS	Effet de doses répétées de dexamétasone sur le devenir clinique des deux premières années de vie	Négatif	
Agitation dans la maladie d'Alzheimer	Influence du donépépil sur les états d'agitation	Positif, meilleur contrôle à 12 semaines	Comparaison uniquement versus placebo et non versus d'autres principes actifs efficaces!
Parésie faciale idiopathique	Effet de l'acyclovir ajouté à la prednisolone	Négatif	

bonne, du moins dans les pays occidentaux déjà largement privilégiés sur ce plan, et il sera très difficile de parvenir à des améliorations supplémentaires sans un petit coup de pouce de la chance, comme cela a été le cas avec le médicament de rêve que représente l'imatinib de Glivec®. Alors quoi? Pourquoi cette sombre réflexion juste avant les jours de fêtes, se demandera peut-être le lecteur. «Je le savais déjà», va-t-il peut-être se dire. Jamais encore la santé biologique et l'espérance

de vie n'ont été aussi grandes qu'aujourd'hui. Que voulons-nous donc de plus, et pourquoi? Et surtout quel est le prix que nous voulons et pouvons nous permettre? Chacune et chacun d'entre vous aura sans aucun doute sa propre idée sur le sujet, alors passons. Que le tableau ci-dessous soit un petit rappel, en cette fin d'année, pour vous remémorer l'une ou l'autre étude que vous aviez oubliée (il reste là certainement encore une marge d'amélioration)!

Correspondance:
Prof. Reto Krapf
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
reto.krapf@ksbh.ch

Référence

1 Reuben DB. Update in Geriatrics. Ann Int Med. 2007;147:470-7.