

Une bonne cohorte vaut mieux qu'un mauvais essai randomisé...

L'objectif de cet article est de mettre en lumière les spécificités de deux approches de l'évaluation des médicaments (les essais randomisés contrôlés et les études observationnelles), et de montrer qu'elles ne sont en rien opposées mais bien complémentaires, et que la très grande place accordée aux essais randomisés, souvent au détriment des études observationnelles, n'est en rien justifiée.

Problèmes méthodologiques rencontrés lors des essais randomisés

L'essai clinique randomisé reste la référence (le fameux « *gold standard* ») pour l'évaluation de l'efficacité d'un médicament en particulier pour les autorités réglementaires mais aussi pour les cliniciens lorsqu'ils évaluent la littérature. Chaque année, des dizaines d'articles paraissent sur les médicaments que nous utilisons au quotidien, que ce soient les antidépresseurs, les régulateurs de l'humeur ou les antipsychotiques. La multiplicité des schémas d'études, des variables utilisées pour mesurer l'efficacité ou la tolérance, des types de résultats, ne permettent pas de comparer ces résultats les uns aux autres lors de la simple lecture. La compréhension de la section des méthodes statistiques dans les articles dépend de plus en plus d'un niveau scientifique qui ne correspond pas aux connaissances de la plupart des médecins dans ce domaine. Ce qui est vrai pour les essais cliniques l'est malheureusement aussi pour les méta-analyses qui sont pourtant censées nous éclairer de façon plus large sur les effets des médicaments.

De plus, ces essais ne sont pas exempts de biais de sélection et la généralisation de leurs résultats est bien souvent discutable.

Quelques exemples de biais...

Sélection des médecins investigateurs

Les médecins qui participent aux essais randomisés sont souvent différents de la population générale des praticiens. Ils peuvent en effet manifester un intérêt marqué pour la recherche, exercer dans des conditions spécifiques (hôpitaux universitaires, centres spécialisés), et parfois même consacrer la majeure partie de leur temps à l'activité de recherche, cette dernière nécessitant de plus en plus de se former aux procédures des essais dans un contexte très internationalisé et réglementé (harmonisation des cotations d'échelles, technique de collecte des données).

Sélection des patients

Si nous prenons à titre d'exemple le cas des antipsychotiques, les critères d'inclusion sont en général tellement stricts, afin de diminuer la variabilité interindividuelle, qu'ils excluent les patients ayant des abus de substance ou d'alcool, des maladies somatiques, parfois même des antécédents suicidaires, alors que ces troubles sont très largement représentés dans la population de patients utilisant des antipsychotiques. Les prendre en compte obligerait à constituer de nombreux sous-groupes afin de stratifier correctement l'échantillon en fonction du ou des médicaments comparateurs.

Une autre question présente dans la sélection à l'inclusion est celle du consentement éclairé, les patients ayant les formes les plus graves de la maladie étant souvent incapables de donner leur consentement à un essai thérapeutique, et s'en trouvant de facto exclus.

Il en est de même des patients bénéficiant de mesures de protection, qui, dans les essais où ils pourraient en théorie être inclus, ne le sont que très rarement compte tenu de la lourdeur de la procédure faisant appel à la famille ou au représentant légal.

Cette sélection spécifique des patients est le plus important facteur altérant la généralisation des résultats des essais randomisés, avec comme autre facteur les faibles effectifs inclus en moyenne par essai. On peut également s'interroger sur la pertinence de résultats extrapolés d'un pays à l'autre, souvent même d'une région du monde à l'autre, alors que la psychopathologie, l'évolution, la représentation sociale ou encore la prise en charge de la maladie (notamment pour des raisons d'organisation du système de santé) peuvent être très différentes.

Temporalité

Si nous prenons le cas de la schizophrénie, qui est une maladie chronique durant laquelle surviennent des épisodes d'exacerbation, on ne peut que s'étonner de voir la durée moyenne des essais randomisés dépasser rarement une période de six à huit semaines.

De la même façon, il n'est pas rare de voir des patients souffrant de schizophrénie depuis plus de 10 ans, inclus dans des essais thérapeutiques évaluant l'efficacité d'un traitement antipsychotique sur l'exacerbation de la maladie. Il faut à ce sujet souligner l'absence de consensus sur ce qu'est réellement une exacerbation aiguë et comment mesurer l'évolution de la schizophrénie, tout en sachant que ce problème se pose autant pour les essais randomisés que pour les

études observationnelles.

Utilisation des résultats dans la pratique quotidienne

Les essais randomisés permettent, dans le système actuel, la mise sur le marché d'un traitement en jugeant de son efficacité et des principaux effets secondaires.

Mais il reste de nombreuses questions, auxquelles les essais n'ont pas apporté de réponse :

- Quel profil de patient correspond à un médicament donné ?
- Quelle est la dose optimale en fonction du stade de la maladie ?
- Quand changer de médicament ?
- Quel est l'intérêt des médicaments retardés, et à quels types de patients peuvent-ils être le plus utile ?
- Quelle est l'évolution de la maladie au long cours sous l'effet des traitements ?
- Par qui et comment sont pris en charge les patients ?

Intérêt comparé des études observationnelles

Certaines de ces questions peuvent trouver des éléments de réponse dans la conduite d'études observationnelles, qui peuvent, sur le plan méthodologique, être réalisées sous forme d'essais non randomisés, de cohortes (prospectives, rétrospectives ou historico-prospectives) ou de « *cas-témoins* » (plus précisément de cas-contrôles, réalisés d'emblée ou bien secondairement, au sein d'une cohorte).

Représentativité

La représentativité des études observationnelles est assurée par les techniques de tirage au sort et de stratification (géographique, par spécialité médicale, etc.) lors de l'échantillonnage de la population. Ces techniques permettent de contrôler les biais de sélection des médecins et des patients participants, dans la mesure de ce qui est possible, et d'estimer ce qui n'a pu être contrôlé. Par exemple l'estimation, à l'aide de données nationales, de la prévalence des patients souffrant de schizophrénie dans la population des sans domiciles fixes permet d'avoir une idée de la population sous représentée dans les études conduites en milieu hospitalier. De même, décrire les médecins contactés mais non participant à une étude permet de mieux estimer les biais de sélection de la population. Décrire les médecins participant permet par ailleurs de savoir qui prend en charge les patients, dans quelles structures, à quelle fréquence de consultation, sur quelle durée d'hospitalisation, etc.

Description de la population rejointe

L'essai randomisé se déroule, nous l'avons vu plus haut, dans une population très sélectionnée, qui paraît a priori la plus apte à recevoir et bénéficier des effets

attendus du médicament. Dans la pratique clinique, après la mise sur le marché d'un traitement, les médecins cherchent à en faire bénéficier ceux qui, au vue de leur expérience personnelle et de leur connaissance intime de la psychopathologie du patient, seraient les plus à même d'en tirer profit. Peu à peu, en quelques années ou parfois en quelques mois, se dessinent les contours de la population qui va réellement bénéficier du traitement.

C'est cette même population qui va pouvoir être décrite dans les études observationnelles, telle qu'elle est en pratique : co-prescriptions, changements fréquents de médicaments, oublis de prise, modification parfois journalière des doses sont alors la règle.

Méthodes d'analyses de l'utilisation des médicaments

Les méthodes utilisées dans les études observationnelles sont diverses et ne peuvent être résumées dans cet article. Utiliser une approche observationnelle ne veut pas dire, bien au contraire, s'abstenir de comparer les effets des médicaments. On peut à titre d'exemple estimer l'effet d'un médicament comparativement à un autre en utilisant une simple régression linéaire, mais des modèles plus sophistiqués permettant de prendre en compte le « poids » de facteurs spécifiquement associés à l'utilisation des médicaments (scores de propension par exemple) peuvent être utilisés dans des approches plus novatrices.

Prise en compte du temps

L'avantage considérable des études observationnelles tient en grande partie au fait qu'étant généralement moins coûteuses que les essais randomisés interventionnels, il est possible de les conduire sur des périodes de temps dépassant bien souvent l'année, contre quelques semaines dans les essais. Cette même raison économique permet également de constituer des cohortes dépassant le millier de patients, contre bien souvent des effectifs très réduits dans les essais cliniques. Par ailleurs, en dehors de l'aspect économique, observer sur deux ou trois ans de façon naturaliste l'évolution d'une pathologie telle que la schizophrénie ou la dépression récurrente permet de considérer suffisamment de périodes de rémission et de rechutes pour réduire le biais de sélection décrit précédemment et se rapprocher ainsi de la pratique clinique.

Limites des études observationnelles

La réduction des biais d'observation ne signifie pas leur suppression, et il est nécessaire de rester très vigilant lors de la lecture des résultats des études observationnelles, et particulièrement en ce qui concerne la constitution de l'échantillon et sa repré-

sentativité. Les limites inhérentes à la méthode sont essentiellement celles concernant l'obtention d'un niveau de preuves suffisant pour permettre la mise sur le marché d'un médicament (voir tableau).

Cette limite, en grande partie due à l'absence de groupe contrôle, ne signifie pas pour autant que le groupe contrôle à lui seul puisse permettre, comme nous l'avons vu plus haut, de supprimer les biais. On ne peut donc pas considérer cette absence de groupe contrôle comme une limite stricto sensu.

Conclusion

Le tableau ci-dessous résume les grands domaines de comparaison entre essais cliniques et études observationnelles. Au delà des polémiques stériles et des faux conflits entre ceux qui opposent une approche à une autre, il est nécessaire de comprendre et de délimiter les champs d'application de l'une et de l'autre.

Ces approches sont en effet complémentaires et ne sont que les deux faces d'une même réalité, qui est bien évidemment difficile à appréhender. Des articles récents de la littérature internationale offrent une perspective innovante en proposant de constituer de larges cohortes de patients suivis sur plusieurs années, au sein desquelles pourraient être conduits des essais randomisés, l'information de la cohorte étant utilisée pour identifier tous les patients éligibles.

Cette approche novatrice permettrait défi-

nitivement d'oublier les oppositions et d'apporter des informations complètes et reflétant plus précisément l'utilisation, l'efficacité et l'efficience des traitements médicamenteux. ■

Bernard ASTRUC*,
Pierre-Michel LLORCA**

*Hôpital Bichat Claude Bernard, Service alcoologie tabacologie, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris

**Psychiatre des Hôpitaux, Chef de service, CHU Clermond Ferrand, 58 rue Montalembert, BP69, 63003 Clermont Ferrand cedex 1

Notes

(1) C'est le nombre d'événements susceptibles d'être évité grâce à un traitement (morbidité, mortalité, qualité de vie) et l'impact sur le système de soins (hospitalisation, chronicisation, accidents, chutes, soins ambulatoires, etc.)

(2) Les études observationnelles doivent, pour estimer le lien de causalité en épidémiologie, remplir les critères suivants : l'association doit être reproductible, spécifique, forte, il doit exister une temporalité, une relation dose-effet, une plausibilité biologique, des données expérimentales allant dans le même sens (A.B. Hill, 1965).

(3) Le CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) a établi les critères permettant, à partir d'une cohorte isolée, de valider l'enregistrement d'une nouvelle molécule, dans les cas où l'on ne peut pas faire autrement qu'avec un essai non comparatif (maladie grave, absence de comparateur, etc.)

(4) Population rejointe : population qui bénéficie réellement du traitement dans la pratique courante, après commercialisation.

Tableau résumant les intérêts comparés des essais randomisés et des études observationnelles

Essais randomisés	Etudes observationnelles
<i>Objectifs généraux</i> Évaluation de l'efficacité avant mise sur le marché	Confirmation de l'efficacité et évaluation de la sécurité d'emploi en conditions réelles
<i>Tolérance</i> Identification des effets indésirables fréquents et comparaison au traitement de référence	Cohortes non comparatives : calcul d'incidence Cohortes comparatives et études cas-témoin : mesure de l'existence d'une association et d'une fréquence ⁽²⁾
<i>Efficacité</i> Estimation la moins biaisée possible et la plus robuste de la relation causale entre le médicament et son effet thérapeutique	Dans de rares cas, niveau de preuve suffisant pour évaluer l'efficacité d'un traitement
<i>Intérêt de Santé Publique</i> ⁽¹⁾ Non applicable	Avant commercialisation : études avec recours à une modélisation pour estimer l'effet attendu Après commercialisation : définition de la population rejointe