

LES PATIENTS DOIVENT PRENDRE LA PLACE QUI LEUR REVIENT EN RECHERCHE

En hypertension pulmonaire (HTP), le but ultime des médicaments est évidemment de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients. Or, dans le cadre d'un essai clinique, il est difficile de démontrer qu'un nouveau traitement diminue le risque de mortalité. En effet, en raison des possibilités d'avoir accès à des traitements de secours ou même de recourir à une transplantation en cas de détérioration clinique, les décès sont heureusement peu fréquents dans les essais cliniques. Conséquemment, il est pratiquement impossible de démontrer que le nombre de décès est moindre dans le groupe de patients chez qui on ajoute un nouveau traitement comparativement au groupe de patients recevant uniquement le traitement standard. De même, les outils pour évaluer la qualité de vie ont été peu efficaces pour détecter des changements significatifs dans les essais cliniques en HTP jusqu'à présent. Ainsi, pendant plusieurs années, les essais cliniques ont visé à démontrer que le nouveau traitement à l'étude améliorerait davantage la distance parcourue lors du test de marche que son comparateur comme mesure indirecte du bien-être des patients. Plus récemment, afin de prendre en compte d'autres conséquences de l'HTP sur la vie des patients, l'effet des nouveaux traitements sur la survenue d'un groupe d'évènements (appelé critère composite) a été évalué. On compare ainsi la proportion de patients chez qui l'un de ces évènements est survenu parmi les participants traités avec le nouveau médicament versus son comparateur.

Contrairement à une étude qui comparerait la survenue de décès uniquement, l'utilisation d'un critère « composite » tient compte d'un plus grand nombre d'évènements survenant en cours d'étude et donc la puissance de l'étude (i.e. sa capacité à démontrer que le traitement est efficace s'il l'est vraiment). Cette façon de faire peut cependant complexifier l'interprétation des résultats. Prenons un exemple concret pour bien en comprendre les enjeux. Lors du magasinage d'un bien, l'acheteur avisé s'attardera à plusieurs caractéristiques qui lui semblent importantes. À l'achat d'un véhicule, par exemple, il sera susceptible de s'intéresser à la sécurité, aux économies d'énergie, à l'espace pour les passagers, au prix et à la couleur du véhicule. L'acheteur rationnel portera son choix sur le véhicule qui correspond le plus à l'ensemble de ses besoins. Une façon simple de faire serait de comparer, parmi les véhicules possibles, celui qui remplit le plus grand nombre de caractéristiques souhaitées. Cependant, parmi les critères de sélection, il est possible que certains aspects soient plus importants que d'autres, et que ces priorités diffèrent de celles d'un autre client. Ainsi, les parents de jeunes enfants privilégieront peut-être la sécurité et l'espace alors que l'écologiste célibataire accordera davantage d'importance à l'achat un véhicule électrique. En comparant uniquement le nombre de caractéristiques satisfaites par chacun des véhicules, la couleur du véhicule, qui a une importance moindre dans leur choix final, comptera autant que la sécurité ou l'économie d'énergie.

Cette problématique peut aussi survenir lors de l'utilisation d'un du critère d'efficacité composite dans un essai clinique. En HTP, ce critère composite est communément appelé « détérioration clinique » (« clinical worsening » en anglais). Il a généralement inclus la survenue soit d'un décès ou d'une hospitalisation, la nécessité d'une transplantation, la progression des symptômes ou la nécessité de débiter un nouveau traitement. On compare ainsi la proportion des participants chez qui l'un de ces évènements survient parmi ceux recevant le nouveau traitement comparativement à ceux ne le recevant pas. L'utilisation d'un critère composite ne pose pas de problème si le nouveau traitement prévient de façon comparable l'ensemble de ces évènements, et que ceux-ci sont considérés d'une importance similaire pour les participants. Or, un peu comme les

caractéristiques du véhicule, il est probable que de prévenir certains de ces événements soit jugé plus importants que d'autres.

C'est dans ce contexte que notre équipe a évalué la pertinence des critères « composite » utilisés dans les essais cliniques en HTP. Notre équipe a d'abord répertorié par une recherche exhaustive de la littérature (ce qu'on appelle une revue systématique) l'ensemble des études en HTP ayant utilisé un critère d'efficacité « composite » au cours des dernières décennies. Dans les 35 études répertoriées, alors que la survenue d'un décès ou d'une hospitalisation était communément incluse dans la définition du critère composite utilisé, la façon de définir la progression des symptômes ou le besoin d'ajout d'une thérapie était très hétérogène entre les études. Ainsi, il devenait difficile de comparer les résultats des différentes études entre elles. Sans surprise, la grande majorité des événements de « détérioration clinique » étaient en lien avec une hospitalisation ou une progression des symptômes alors que les décès et les transplantations, qui sont des événements majeurs, étaient rares. De plus, pour chacun des patients, seul le premier événement de « détérioration clinique » est documenté en cours d'étude, et les événements subséquents sont rarement rapportés. Ainsi, pour un patient étant hospitalisé pour une détérioration de sa maladie, une nouvelle hospitalisation, une transplantation éventuelle ou même un décès ultérieur ne seront pas nécessairement répertoriés. Nos analyses ont également démontré que l'effet du nouveau traitement sur la survenue d'une « détérioration clinique » était un mauvais prédicteur de son effet sur la mortalité future des patients à l'étude. De même, dans chacune des études, l'effet du nouveau médicament sur chacun des événements définissant une « détérioration clinique » n'était pas nécessairement similaire. Dans certains cas, le nouveau traitement pouvait prévenir une dégradation des symptômes tout en ayant tendance à augmenter les hospitalisations.

Dans le cadre d'un large sondage réalisé auprès de patients canadiens souffrant d'HTP et de leurs soignants concernant l'importance qu'ils accordaient à la prévention des divers événements servant à définir une « détérioration clinique », plusieurs constats intéressants ont été faits. D'abord, environ le tiers des événements utilisés dans les essais cliniques pour définir une « détérioration clinique » étaient considérés comme d'une importance limitée par les patients. Ainsi, dans plusieurs essais cliniques, prévenir la survenue d'événements d'importance limitée avait un poids similaire à la prévention d'événements jugés critiques par les patients (comme la couleur du véhicule qui aurait une influence similaire à la sécurité dans l'achat d'un véhicule décrit dans l'exemple précédent). Parmi les patients avec HTP, l'importance accordée à la prévention de ces événements était également variable. Par exemple, les patients âgés avaient tendance à accorder moins d'importance à prévenir le décès que les plus jeunes. Finalement, les soignants surestimaient généralement l'importance accordée par les patients à la prévention de nombreux événements définissant une « détérioration clinique ». Par exemple, la prévention d'une hospitalisation était jugée primordiale pour une majorité de soignants alors que son importance apparaissait significative mais dans une moindre mesure pour les patients. Ce phénomène n'est pas unique à l'HTP et a été remarqué dans diverses maladies. Néanmoins, cette observation nous rappelle que les patients souffrant d'HTP sont vraisemblablement les plus à même de définir ce qui importe pour eux et comment devrait être défini le succès d'une approche pharmacologique.

Ainsi, bien que l'utilisation de critères « composite » dans les essais cliniques en HTP a permis de démontrer l'efficacité de plusieurs traitements afin de permettre leur mise en marché et les rendre disponibles pour les patients, il apparaît primordial d'impliquer des patients représentatifs des divers stades de la maladie dans l'élaboration et la mise en place des essais cliniques afin de

s'assurer que la recherche en HTP réponde aux besoins des patients. Plus largement, les patients et leurs associations ont un rôle à jouer afin de guider les chercheurs quant aux priorités en recherche.