

Résumé des Travaux de Recherche :

La thématique générale de mes recherches porte sur la thérapeutique, sur l'effet placebo, sur l'efficacité thérapeutique et sa démonstration dans l'ECR ou par les méta-analyses d'ECR.

Recherches dans la thématique « effet placebo » et « essai clinique randomisé » :

La première partie de mes travaux a consisté en une mise en lumière des limites de l'ECR en double-insu contre placebo pour déterminer l'efficacité des remèdes. Guidé par l'intuition que l'ECR n'est qu'un outil de mesure de l'efficacité des traitements et que ses résultats ne peuvent s'ériger en preuves « absolues », j'ai d'abord essayé d'en montrer ses limites afin que l'Evidence Based Medicine (EBM) ne dérive pas vers une sorte de « scientisme » qui prétendrait trouver LA vérité en matière de thérapeutique. En effet, en pratique, il existe une discordance entre ce que rapportent les patients de l'efficacité des remèdes (efficacité « subjective » ou « ressentie ») et les preuves de l'efficacité de ces remèdes dans l'ECR (efficacité « objective »). C'est ce premier constat qui est l'origine de ma thèse d'exercice puis d'université qui interroge la possibilité de séparer chez l'homme l'effet spécifique d'une thérapeutique des autres effets et en particulier ce qu'on appelle aujourd'hui « l'effet placebo ». D'une part, de nombreuses études expérimentales confirment le fait que l'effet placebo peut interagir avec l'effet pharmacologique du médicament : l'effet pharmacologique mesuré dans l'ECR par la différence entre le critère de jugement dans le groupe traité par le médicament et le groupe traité par placebo est dépendante de facteurs impliqués dans ce qu'on appelle « effet placebo ». D'autre part, il est difficile d'assurer que la procédure double-insu, où ni les médecins, ni les malades ne savent quels traitements (verum ou placebo) sont administrés, est respectée quand les malades ressentent une amélioration de leur état ou des effets indésirables (rupture de l'insu).

Pour résoudre le problème de la « non-séparabilité » des effets, il était d'abord nécessaire de définir et comprendre ce que désigne « l'effet placebo », ce qui est rendu difficile par les erreurs de mesures historiques de ce phénomène confondant l'effet placebo et la « réponse placebo » (critère de jugement mesuré dans le groupe placebo).

Cette réflexion est à l'origine d'une demande de PHRC National « Placebo² » qui est un projet d'un essai clinique randomisé en soins primaires en plan factoriel porté par le CUMG de Lyon et par le UMR 5558 - EMET cherchant à prouver solidement certaines hypothèses soutenues dans ma thèse de philosophie, en particulier que la modification des attentes des patients concernant l'effet antalgique du paracétamol influence l'efficacité du paracétamol en soins primaires (douleur de maux de gorge et dorso-lombalgie aiguë commune).

La première partie de notre travail consiste en une critique de l'ECR, de sa validité interne et externe dans les troubles « sensibles à l'effet placebo » (tels que la douleur). Cependant, nous pensons que l'ECR en double-insu et contre placebo est nécessaire pour évaluer les traitements, et particulièrement les traitements potentiellement iatrogènes.

Ce constat est à l'origine de la 2^e partie de mes travaux de recherches portant sur l'évaluation et le niveau de preuve des médicaments utilisés couramment en médecine générale. Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 en est l'exemple emblématique.

Recherches dans la thématique « Mesure de l'efficacité des médicaments par la méta-analyse d'Essai Clinique Randomisé (ECR) »

Les outils que j'ai utilisés dans mes travaux de recherches sont la revue systématique avec méta-analyse des essais cliniques randomisés.

Recherche dans la thématique « Diabète de Type 2 »

Le premier et le principal domaine de mes recherches est celui de l'évaluation des traitements pharmacologiques du diabète de type 2. Une première méta-analyse d'ECR a montré que l'intensification du traitement antidiabétique ne permet pas de réduire le risque de mortalité totale ou cardiovasculaire, mais permettait de réduire significativement le risque d'IDM non fatal de 15% et de microalbuminurie de 10% au prix d'un risque relatif >2 d'hypoglycémies sévères. Le traitement hypoglycémiant intensif ne réduisait aucun autre événement macrovasculaire ou microvasculaire.

Nous avons également montré dans d'autres revues systématiques avec méta-analyse d'ECR que les traitements pharmacologiques comme la metformine, l'insuline ou les inhibiteurs de la DPP4 n'ont pas prouvé d'efficacité sur des critères cliniquement pertinents comme la mortalité totale ou cardiovasculaire, ni sur les événements macrovasculaires. Mais leurs effets sur la glycémie et en conséquence sur les symptômes d'hyperglycémie ou sur les complications microvasculaires du diabète de type 2 rendent leur utilisation légitime en pratique. Nous insistons sur la différence entre les questions de recherche et la pratique clinique qui peut se fonder sur d'autres données (observationnelles) ou d'autres savoirs (expérientiels).

Recherche dans la thématique « Autre Médicament »

Avec l'acquisition de compétences en pharmacologie clinique et en revue systématique avec méta-analyse d'ECR, j'ai dirigé ou collaboré à plusieurs travaux, dont certains issus de l'encadrement de thèse de médecine, concernant l'évaluation de l'efficacité des médicaments : les antidépresseurs dans la dépression, les statines, les antihypertenseurs, les B2 de longue durée d'action dans l'asthme, les traitements du risque cardiovasculaire chez le patient DT2, le nalmefène dans la dépendance à l'alcool, l'acetylleucine dans les vertiges, la e-cigarette dans la dépendance tabagique, ou le paracétamol en soins primaires.

L'expertise acquise avec ces travaux de recherches m'a amené à proposer une évaluation systématique de l'efficacité des médicaments au sein du conseil scientifique du CNGE (projet « Reconstruire l'Evidence Based », cf projet de recherche).