

## EDITORIAL

### EVALUATION CLINIQUE DE NOUVEAUX PRODUITS SEDATIFS

LE BUT PRINCIPAL de l'évaluation clinique de l'efficacité de nouveaux produits pharmaceutiques est de fournir au médecin des directives qui le guident dans ses prescriptions.<sup>1</sup> Il y a plusieurs principes d'établis comme cadres de cette évaluation d'agents thérapeutiques. Citons les suivants:

(1) La protection du public en déterminant sans équivoque l'innocuité du produit, d'abord chez l'animal, puis chez l'homme. Tout produit devrait aussi rencontrer des standards uniformes d'identité, de puissance et de pureté, et chaque fabricant devrait avoir à prouver que les standards sont atteints.

(2) La mise en vigueur de contrôles pour déterminer de façon certaine l'efficacité du produit en-deça d'une dose sans danger, en utilisant la technique du double inconnu (en comparant à un autre produit à action connue et à un placebo si possible).

(3) Concernant les *premières utilisations du produit*, la prise de décisions valables basées sur le jugement éclairé d'un jury composé d'experts en recherches cliniques; ces rapports ne doivent pas faire partie du gouvernement et ils doivent avoir prouvé leur expérience dans le domaine de l'évaluation de tels produits et dans les spécialités où ces produits pourraient avoir leur application clinique.

(4) L'interdiction de toute annonce commerciale tant que la sûreté et l'efficacité d'un produit n'ont pas été établies et que des données suffisantes n'ont pas été publiées dans des journaux médicaux sérieux.

(5) Après la mise en marché, l'établissement d'une surveillance pour déterminer si le produit est réellement supérieur à d'autres médicaments accessibles, et pour tenir des registres sur la fréquence d'effets secondaires sérieux qui pourraient exiger le retrait complet du produit dans le but de lui faire subir d'autres épreuves.

Gilder a noté récemment que, bien que la plupart des médecins français fassent la moue au sujet des essais cliniques à double inconnu, et qu'ils n'aient pas à donner des placebos à leurs malades, de nouveaux projets de lois en France suggèrent de telles épreuves contrôlées par le gouvernement, comme cela se pratique en Amérique, en Angleterre et au Canada pour déterminer l'efficacité de nouveaux produits, lorsque celle-ci ne peut être évaluée autrement.<sup>2</sup>

En dépit des règles établies dans plusieurs pays pour éprouver les médicaments, nous n'avons pas encore de bonnes méthodes pour évaluer avec précision un produit quant à ses effets psychiques, pharmacologiques et physiologiques. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'on cherche à établir un standard universel pour un symptôme aussi fréquent que l'anxiété. Les traitements d'essai, les techniques à double inconnu avec placebos et produits à puissance comparable, et les analyses numériques détaillées ne nous aident pas toujours à définir notre but, à savoir l'évaluation du soulagement de l'anxiété, de façon sûre et efficace. Encore est-il plus troublant de décider quand une différence statistiquement significative est-elle significative *cliniquement*. La plupart des épreuves n'indiquent pas si une dif-

férence observée est elle-même significative, et ils ne valident ni ne commentent la signification de la différence minime si elle se présente constamment, ou par une différence insignifiante si l'échantillon est assez considérable. D'un autre côté, si le volume de l'échantillon est trop faible, une différence importante ne sera pas "statistiquement significative".<sup>3</sup>

Les problèmes inhérents à l'usage de la technique à double inconnu ont aussi été examinés en détail. Afin de déterminer l'efficacité de nouveaux produits sédatifs, nous essayons délibérément d'exclure l'action thérapeutique du clinicien. Cette exclusion peut apporter des données scientifiques importantes sur la valeur du produit lorsqu'il est utilisé de cette façon isolée. Cependant, une telle exclusion va à l'encontre de la morale et de l'éthique dans la plupart des aspects de la pratique de la médecine.<sup>3-5</sup>

Nous sommes conscients de ces considérations dans la pratique de l'anesthésie car, dans la plupart des cas, nos malades sont très anxieux et nous n'avons qu'une occasion d'alléger leurs craintes soit par la prémédication, soit en leur inspirant une grande confiance dans l'attention et l'intérêt de l'anesthésiste. Nous espérons que le chirurgien a agi de la même manière.

Le but principal de la prémédication est de permettre une induction agréable. Pour ce faire, il est généralement nécessaire de diminuer les sécrétions digestives et respiratoires, de provoquer de l'amnésie et de la somnolence, de maintenir une certaine tranquillité face aux stimuli mentaux nuisibles, et de diminuer la sensibilité afin que le malade n'éprouve aucune douleur ou trouble psychique tant qu'on n'aura pas atteint le plan de l'anesthésie chirurgicale. L'anesthésiste arrive dans 70 pour cent de cas, simplement en visitant le malade la veille de l'opération, en évaluant avec soin et compassion l'état psychique, en établissant un bon contact avec le malade, et puis, dans la salle d'opération, en évitant toute manœuvre qui pourrait provoquer de la crainte, du malaise ou de la douleur. Savoir créer une ambiance de douceur influence considérablement la sédation psychique.

L'usage de la scopolamine aide ordinairement à produire chez le malade le même état psychique désirable que celui que l'anesthésiste peut produire lui-même. Dans un tel cas, il est difficile de déterminer si l'addition d'un produit sédatif ajoute quelque chose à la réalisation de la tranquillité chez le malade. Il faut sans doute tenir compte de cette observation si l'on considère la réponse favorable qui semble se produire avec le placebo et les avantages apparents de l'addition de produits sédatifs. Ceci s'est produit dans le rapport sur les effets comparés de la doxépine, du diazépam, du sécobarbital et du placebo, rapport publié dans le présent numéro du journal. Ainsi, même si l'anesthésiste n'était pas au courant de la médication prescrite (à l'exception de la scopolamine), on a estimé à moins de 15 pour cent la différence d'efficacité entre les quatre groupes. C'est sur des questions tout au plus secondaires que l'usage des produits a semblé avantageux, et souvent l'anesthésiste ne pouvait pas évaluer les sentiments et la condition psychique présentés par le malade.

Voilà quelques raisons sérieuses pour lesquelles plusieurs anesthésistes évitent de prescrire des sédatifs, à moins d'indications exceptionnelles.

Allen B. Dobkin, M.D.

## REFERENCES

1. LEVINE, J.; SCHIELE, B.C.; & BOUTHLET, L. (editors). Principles and Problems in Establishing the Efficacy of Psychotropic Agents (PHS Publication No. 21389). United States Government Printing Office, Washington, D.C. (1971).
2. GILDER, S.S.B. London Letter. C.M.A.J., 104: 974 (1971).
3. FEINSTEIN, A.R. Clinical Biostatistics. IX. How Do We Measure "Safety and Efficacy?" Clin. Pharmacol. & Therap., 12: 544 (1971).
4. DOBKIN, A.B.; WYANT, G.M.; & DYCK, F. Clinical Evaluation of Methypyrlyon (Noludar®) as a Preanaesthetic Sedative Hypnotic. Canad. Anaesth. Soc. J., 4: 27 (1957).
5. DOBKIN, A.B. & PURKIN, N. Double Blind Study of Phenothiazines Used in Preanaesthetic Medication. Canad. Anaesth. Soc. J., 7: 158 (1960).