

Efficacité médicamenteuse : l'exigence

Disposant de traitements efficaces pour la plupart des troubles mentaux, il sera de plus en plus difficile d'accepter la participation de patients à des essais cliniques comportant un traitement placebo. Dorénavant l'essai de « non-infériorité » s'impose. Cette méthodologie innovante ne cherche pas à démontrer que deux traitements sont équivalents ou identiques, mais plutôt qu'une nouvelle thérapeutique n'est pas significativement moins efficace qu'un traitement de référence.

■ Démontrer scientifiquement l'efficacité d'un traitement a été l'enjeu essentiel de la médecine depuis le milieu du XX^e siècle. Cette nécessité s'appuyait d'une part sur les précédents historiques de traitements répandus ayant une efficacité absente (voire des effets délétères majeurs, par exemple comme la « saignée ») et d'autre part devant l'émergence de thérapeutiques visiblement efficaces, au moins pour une partie des patients (traitements antituberculeux). Cette exigence de démonstration de l'efficacité d'un traitement médicamenteux s'est développée, affinée et a pris la forme d'essais randomisés contrôlés (voir encadré) dès la fin des années 1950.

LES ESSAIS RANDOMISÉS CONTRÔLÉS

Dans la forme la plus classique de ces effets, l'efficacité d'un médicament est comparée à celle d'un placebo de même forme galénique (même nombre de comprimés, même couleur, donnés aux mêmes heures). Le traitement est administré de façon aléatoire à une fraction de la population traitée et le placebo à l'autre. Ce tirage au sort, appelé randomisation (voir encadré), permet de contrôler de nombreux paramètres susceptibles d'expliquer la sélection d'individus par le prescripteur. Enfin, ni le prescripteur ni le patient participant à l'essai randomisé ne savent si le patient évalué a reçu le traitement réel ou le placebo. C'est la notion de « double aveugle » (ou double insu), qui permet de s'assurer que cette connaissance n'influence pas la réponse thérapeutique. Elle est d'autant plus importante que l'évaluation est subjective (exemple : intensité d'une symptomatologie dépressive ou délirante).

BASES STATISTIQUES

Ces essais randomisés contrôlés cherchent à démontrer que, statistiquement, le traitement est significativement supérieur au placebo. L'hypothèse nulle, au sens statistique du terme, est que traitement et placebo ont un effet identique. L'analyse d'un essai clinique examinera donc la vraisemblance de cette hypothèse, mènera à son éventuel rejet et ainsi à la conclusion qu'il existe une différence significative entre le traitement et le placebo, et que cette différence est en faveur du traitement. On parle dans ce cas d'essai de « supériorité ».

L'ESSAI DE « NON-INFÉRIORITÉ »

Dans certains cas, par exemple pour des raisons éthiques, la comparaison à un traitement par placebo n'est pas possible. Prenons le cas (hypothétique) d'une nouvelle technique de réanimation cardiorespiratoire, associant une fréquence de massage et d'insufflation différentes (et supposée mieux tolérée par les patients, avec moins de risque de fractures de côtes par exemple) de celle des recommandations actuelles. Pour démontrer la

pertinence de cette nouvelle méthode, la mise en œuvre d'un essai clinique comparant des patients bénéficiant de cette nouvelle technique à d'autres recevant un placebo (pas de réanimation) serait éthiquement inacceptable. La comparaison devra donc se faire avec la technique actuelle de réanimation. Le but de cette étude, dans ce cas précis, ne serait pas de rechercher une technique plus efficace mais plutôt une technique mieux tolérée. Mais cette meilleure tolérance ne serait pas acceptable si les taux de survie étaient inférieurs avec la nouvelle technique comparée à l'ancienne. L'essai clinique répondant à ce type d'exigence est l'essai de « non-infériorité ». Cette méthodologie innovante ne cherche pas à démontrer que deux traitements sont équivalents ou identiques, mais plutôt qu'une nouvelle thérapeutique n'est pas significativement moins efficace qu'un traitement de référence, avec une marge déterminée à l'avance.

LA MARGE D'INFÉRIORITÉ

Le calcul de cette marge (dite delta, ou Δ) est un des éléments cruciaux des essais

De quoi parle-t-on ?

Méta-analyse : Une méta-analyse est une approche statistique permettant de tenir compte du résultat d'études différentes sur un domaine donné. Par exemple, lorsqu'un traitement a montré qu'il était efficace dans 9 études et inefficace dans une dixième étude, une méta-analyse permettant de regrouper les résultats de ces travaux permettra de répondre de façon plus définitive quant à l'efficacité (ou l'inefficacité) de ce traitement.

Intervalle de confiance : Lorsqu'on estime l'efficacité d'un traitement, son estimation moyenne est associée à un intervalle dit « intervalle de confiance », dans lequel, si on répétait l'estimation, elle aurait de grande chance de se trouver. Par exemple, un intervalle de confiance à 95 % signifie que si on répétait 100 fois une expérience, son résultat moyen se trouverait dans l'intervalle dans 95 cas sur 100.

Randomisation : tirage au sort. Limite les biais de sélection dans un essai clinique et permet de s'assurer que les facteurs de bons et de mauvais pronostics, connus ou non, sont distribués de façon équivalente dans les deux groupes (traitement et placebo).



méthodologique des essais cliniques

de non-infériorité. Une première marge possible est la limite inférieure de l'intervalle de confiance issue des méta-analyses (voir encadré) du traitement de référence. On choisit alors l'effet minimal démontré par le traitement de référence au cours des essais cliniques comme étant le minimum acceptable pour un nouveau traitement. Au sein de cette marge, une nouvelle limite, associant jugement clinique et raisonnement statistique est souvent définie. Cette nouvelle marge, plus stringente, c'est-à-dire plus restrictive, est une exigence supplémentaire de démonstration de l'efficacité du nouveau traitement par rapport au traitement de référence. Enfin, l'essai clinique proprement dit est conduit. L'interprétation des résultats peut être déstabilisante par rapport à celle des essais de supériorité. Dans ces derniers, soit le nouveau traitement a montré qu'il était statistiquement supérieur au placebo, soit aucune différence n'a pu être mise en évidence. Pour les essais de non-infériorité, les choses sont plus subtiles...

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Plusieurs résultats sont possibles (voir figure).

– **Dans les deux premiers résultats de la figure**, la non-infériorité est démontrée. On conclut alors que le nouveau traitement n'est pas significativement moins efficace que celui de référence, dans la limite d'une marge Δ définie à l'avance. Plus spécifiquement, sur la première ligne de la figure, l'intervalle de confiance concernant la nouvelle molécule ne passe pas par zéro, et, même si ce n'était pas le but de l'essai clinique, on conclut alors, non seulement à la non-infériorité du nouveau traitement, mais même à sa supériorité!

– **Dans le troisième cas de la figure**, l'intervalle de confiance pour le nouveau traitement dépasse la marge Δ définie à l'avance. Il n'a pas été possible, dans cet essai, de mettre en évidence la non-infériorité du traitement par rapport au traitement de référence. De nombreux paramètres peuvent expliquer ce résultat (infériorité du nouveau traitement, mais aussi effectifs insuffisants pour mettre en évidence cette non-infériorité).

– **Enfin, dans le dernier cas de figure**,

l'intervalle de confiance est entièrement au-delà de la marge Δ prédéfinie. On conclut alors à l'infériorité du nouveau traitement par rapport au traitement de référence.

MONTRER LA SENSIBILITÉ DE L'ESSAI

Dans certains cas, le design de l'étude (sélection des patients, dosages des traitements) conduit à une absence de réponse alors même que le traitement est reconnu pour son efficacité. Ce peut être le cas par exemple d'études sur le traitement d'épisodes dépressifs d'intensité faible, pour lesquels on sait que les antidépresseurs sont peu ou pas efficaces, par opposition aux formes plus sévères de dépression. Dans le cas d'un essai de non-infériorité, le risque est alors de conclure à une non-infériorité d'un nouveau traitement par rapport au traitement de référence alors que ni l'un ni l'autre ne sont en réalité efficaces! Pour éviter cet écueil, l'inclusion d'un groupe contrôle traité par placebo permet de mettre en évidence la « sensibilité » de l'étude. L'essai de non-infériorité comporte alors trois bras, l'un bénéficiant du nouveau traitement, le deuxième du traitement de référence pour le trouble considéré, le troisième traité par placebo. Dans le cadre des essais de non-infériorité, le traitement de référence doit d'abord montrer qu'il est plus efficace que le traitement par placebo avant que la comparaison entre nouveau traitement et référence ne soit faite.

L'AVENIR

Des exigences éthiques, mais également administratives rendent les essais de non-infériorité incontournables. Disposant de traitements efficaces pour la plupart des troubles mentaux, il sera de plus en plus difficile d'accepter la participation de patients à des essais cliniques comportant un traitement placebo. La complexité de l'interprétation des résultats de ces essais de non-infériorité (une molécule peut-être soit « non inférieure » soit « non non-inférieure »!) rend la mise à jour de nos connaissances méthodologiques impérative.

Yann LE STRAT

Service de psychiatrie,
Hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Colombes,
Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité,
Faculté de médecine, Paris
INSERM U894, Team 1,
Université Paris Descartes, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- Head SJ, Kaul S, Bogers AJ, Kappetein AP. Non-inferiority study design : lessons to be learned from cardiovascular trials. *Eur Heart J.* 2012 Jun; 33(11):1318-24
- Streiner DL. Alternatives to placebo-controlled trials. *Can J Neurol Sci.* 2007, Mar;34.

Essais cliniques de non-infériorité : résultats possibles

