

Les règles méthodologiques des essais cliniques

Les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés lors des essais déterminent la représentativité du groupe testé par rapport à la population globale. Les résultats d'une étude seront, en toute rigueur, uniquement applicables aux patients présentant les mêmes caractéristiques que ceux de l'échantillon étudié. Il existe deux types d'essais, pour lesquels les critères d'inclusion diffèrent : l'un vise à définir les bénéfices apportés par un médicament à des personnes qui présentent un risque précis, et l'autre évalue l'efficacité du médicament dans un contexte plus proche de la vie réelle. Dans le premier cas, on choisit une population où le facteur de risque qui fait l'objet du traitement est facile à isoler. Dans le second cas, d'autres facteurs de complication sont présents.

Puis, lors de l'interprétation, on doit tenir compte du respect du traitement par les patients. L'observation scrupuleuse des recommandations relatives à l'utilisation du médicament expérimental autorise un jugement ciblé sur ce produit ; une interprétation plus souple de ces indications (admettant, par exemple, des oublis des participants ou la suspension provisoire du traitement) fournit des informations importantes sur les possibilités de généralisation dans la pratique clinique, et à un grand nombre de malades, du bénéfice éventuel procuré par le produit testé.

On sépare la population de l'essai en deux groupes par tirage au sort. On ne pourrait pas répartir équitablement d'une autre manière toutes les variables contribuant à déterminer le bénéfice ou le risque d'un traitement, pour la simple raison qu'elles ne sont pas connues. En outre, les médecins pourraient, même inconsciemment, sur la base d'un préjugé favorable ou défavorable au traitement expérimenté, surcharger l'un des groupes de variables qui, à leur connaissance, aggravent le pronostic.

Souvent, on administre au groupe témoin un placebo, qui cache au patient, ou au patient et au médecin, la nature réelle du traitement. Cette précaution élimine des erreurs dues à l'attention différente que le médecin pourrait porter à chacun des groupes suivis, ou à l'interprétation différente d'événements constatés dans les groupes. Cette procédure évite aussi que le patient ne soit influencé par sa connaissance de la nature du traitement. L'utilisation du placebo n'est toutefois pas une règle intangible, notamment pour les traitements d'urgence pour éviter la mort : en aucun cas, la vie d'un patient de l'un ou de l'autre groupe ne doit être mise en danger par l'essai.

On évalue l'efficacité du traitement expérimental en comptant des améliorations cliniques et biologiques (diminution de la pression sanguine, contrôle de la glycémie) déterminées avant l'essai. Parmi les améliorations cliniques, la pertinence et la mesure de la mortalité générale, de la mortalité due à une cause donnée ou des incidents sans caractère fatal sont indiscutables. L'évolution de la douleur ou la cicatrisation laissent plus de place aux erreurs d'évaluation subjectives de la part du malade ou du médecin. L'observation d'améliorations biologiques seules est insuffisante pour prouver l'efficacité d'un traitement. Généralement, on ne retient qu'une amélioration clinique et une ou deux améliorations biologiques pour un essai, afin d'être certain que le traitement expérimental est bien à l'origine des effets mesurés.

Fiabilité et signification statistique

Deux types d'erreurs peuvent entacher les résultats d'un essai clinique : les résultats faussement positifs (l'amélioration de la santé du patient n'est pas due au traitement testé), qui conduisent à surestimer l'efficacité réelle du traitement ; les résultats faussement négatifs, échecs à reconnaître une efficacité que le traitement

possède. Pour déterminer la taille minimale des groupes testés avec laquelle on obtiendra des résultats acceptables, on doit tenir compte de plusieurs paramètres. On choisit généralement la taille des groupes de façon que la probabilité des faux positifs soit comprise entre un et cinq pour cent. Cette valeur est la signification statistique de l'essai. D'autre part, on choisit les groupes afin qu'il y ait moins de 10 à 20 chances sur 100 que le hasard fasse apparaître un avantage relatif au traitement expérimental. On dit alors que la fiabilité de l'essai est, selon le cas, de 90 ou de 80 pour cent.

La taille minimale de l'échantillon dépend aussi de la fréquence, au sein du groupe témoin, des événements cliniques caractéristiques définis pour l'essai et de la réduction relative de cette fréquence au sein du groupe expérimental. Plus ces deux variables sont grandes, plus un échantillon de petite taille pourra identifier une différence statistiquement significative : pour vérifier la réduction de 50 à 40 pour cent en six mois de la mortalité ou du handicap liés à un infarctus, un groupe de 1 500 patients suffit si l'on recherche un niveau de signification statistique de 0,05 et un niveau de fiabilité de 80 pour cent, par exemple. En revanche, pour établir la validité statistique d'un abaissement de la seule mortalité de 20 à 18 pour cent, on devra constituer un échantillon de plus de 24 000 personnes.

Lors de l'interprétation des résultats, on peut chercher à connaître l'efficacité potentielle du médicament ou bien l'efficacité dans la pratique clinique réelle, où il arrive, par exemple, qu'un produit particulièrement efficace soit peu ou mal toléré, d'où son abandon par les patients. L'analyse qui s'attache à déterminer l'efficacité médicamenteuse stricte laisse de côté les cas qui ne respectent pas le protocole du traitement expérimental. En revanche, celle qui s'intéresse à la pratique clinique considère l'ensemble des patients dans le groupe que leur a assigné le tirage au sort, indépendamment du fait que certains des sujets du groupe expérimental ont interrompu le traitement ou, à l'inverse, que le traitement a été administré en cours d'essai à certains sujets du groupe témoin. Bien qu'il sous-estime l'efficacité potentielle du traitement expérimental, le second mode d'analyse est préférable : il respecte mieux les conditions d'application réelles d'un traitement.

La méta-analyse

Même si l'essai clinique constitue la preuve la plus sûre de l'efficacité et de la fiabilité des produits pharmaceutiques, les analyses statistiques ne répondent pas toujours de façon absolue aux questions cliniques posées : elles sont entachées d'incertitude. Pour lever le doute, il faut recourir à la méta-analyse : en additionnant les avantages et les inconvénients d'un traitement enregistrés par plusieurs essais, cette méthode fournit une estimation plus sûre de son efficacité et de ses dangers potentiels.

Les grandes méta-analyses entreprises au cours des dix dernières années ont contribué à la clarification de questions aussi controversées qu'importantes, entre autres l'efficacité des médicaments antiplaquettaires dans les maladies cardio-vasculaires, l'efficacité relative de différents thrombolytiques dans l'infarctus aigu, l'efficacité de l'héparine dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux.

Les méta-analyses guident les médecins, dans l'attente de preuves plus directes, qui seront apportées par des essais cliniques contrôlés. Ces derniers y trouveront de surcroît des indications précieuses : la méta-analyse permet, par exemple, de réorienter une hypothèse émise au départ sur l'efficacité généralisée d'un traitement vers un sous-groupe particulier de patients qui en tire un plus grand bénéfice.

compte de la qualité de vie dans l'évaluation de l'efficacité, par exemple.

L'équivalence des traitements

Le critère de moindre coût pose peu de difficultés quand on sait que deux traitements sont équivalents. Toutefois, bien que les études cliniques détectent les différences entre deux traitements, l'égalité des efficacités cliniques de deux traitements n'implique pas forcément leur équivalence. Malgré les précautions prises, l'interprétation des résultats d'une étude d'équivalence laisse souvent subsister bien des interrogations.

Ainsi, l'essai international INJECT, publié en 1995, a comparé deux stratégies antithrombose dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde : le traitement habituel à la streptokinase et le traitement avec un activateur tissulaire du plasminogène, nommé tPA. Les organisateurs de l'étude voulaient vérifier si le traitement expérimental était au moins aussi efficace que le traitement classique : ils avaient décidé de chercher si la différence de mortalité était inférieure à un pour cent.

La mortalité au cours du premier mois a atteint 9,5 pour cent dans le groupe traité à la streptokinase et 9 pour cent dans le groupe traité au tPA, soit une diminution moyenne de 0,5 pour cent. Toutefois, ces mesures sont incertaines (les décès peuvent être dus à d'autres causes que l'infarctus, par exemple), et l'on a mesuré le degré d'incertitude : on sait seulement que la différence de mortalité est comprise entre une diminution de deux pour cent et une augmentation de un pour cent. Le plus mauvais résultat possible est donc inférieur à l'augmentation de un pour cent de la mortalité prise comme critère d'équivalence dans le protocole de l'étude. Ce résultat est encore meilleur si l'on ne considère que les patients à qui le traitement a effectivement été administré : l'excédent maximum de la mortalité du groupe traité au tPA par rapport au groupe traité à la streptokinase n'est plus alors que de 0,7 pour cent. Les auteurs concluent à l'équivalence des deux traitements.

Un risque supplémentaire de un pour cent (voire de 0,7 pour cent) est toutefois considérable et difficilement acceptable, parce qu'il concerne un événement dont l'incidence est de neuf pour cent et une maladie largement