

La lecture critique des essais thérapeutiques

Critical Reading of Therapeutic Trials

Cucherat M (*)

Résumé

La lecture critique des essais thérapeutiques consiste à évaluer s'il existe des preuves que le traitement apportera en pratique un bénéfice suffisant et pertinent. La lecture critique revient donc à s'interroger sur : la réalité du résultat : fiabilité de la méthodologie de l'étude, réalité statistique du résultat, valeur épistémologique ; la reproductibilité du résultat : le résultat est-il confirmé par d'autres et est-il cohérent avec les connaissances fondamentales ? ; la taille de l'effet et la précision de son estimation ; la balance bénéfice-risque ; la pertinence vis-à-vis des questions cliniques se posant en pratique, et la représentativité du résultat et son extrapolabilité.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,2:211-4

Mots clés : essai thérapeutique ; lecture critique ; médecine factuelle.

Summary

Critically reading therapeutic trials consists in determining whether the treatment studied offers a sufficient and relevant benefit to patients in daily medical practice. Thus, critical reading implies that we answer the following questions : are the results reliable? is the trial's methodology dependable? are the statistical results reliable? what is its epistemological value? are the results reproducible? have they been confirmed by other trials and are they consistent with our basic knowledge on the subject? is the effect size large enough and how precise is its estimation? what is the risk-benefit ratio? are the results relevant to daily clinical practice, and how representative are the results and can they be extrapolated?

Rev Med Ass Maladie 2001;32,2:211-4

Key words: clinical trial; critical reading; evidence-based medicine.

(*) Service de biostatistiques et service de pharmacologie clinique, Hôpitaux de Lyon et Université Lyon 1.

Adresse pour correspondance : Dr Michel Cucherat, EA 643, Faculté R.T.H. Laennec, BP 8071, 69376 Lyon cedex 08, e-mail : michel.cucherat@upcl.univ-lyon1.fr

I. INTRODUCTION

Pour la pratique médicale, la finalité de l'interprétation des résultats d'essais thérapeutiques est d'évaluer de manière critique un résultat avant de le mettre en application. C'est pour cette raison que l'interprétation est parfois appelée lecture critique. Pour un praticien, il s'agit de répondre à la question « le bénéfice apporté par ce traitement est-il démontré avec suffisamment de fiabilité et est-il pertinent pour justifier le recours à ce traitement ».

La lecture critique et l'interprétation des résultats des essais consistent à évaluer s'il existe des preuves que le traitement apportera en pratique un bénéfice suffisant et pertinent. En d'autres termes, il s'agit d'évaluer si les données disponibles fournissent une preuve suffisamment fiable que le traitement permettra d'atteindre de manière satisfaisante le bénéfice thérapeutique recherché.

L'essai thérapeutique peut aussi être utilisé avec une autre finalité que la pratique médicale, en particulier comme outil d'élucidation de concepts scientifiques. Les essais de ce type sont appelés essais explicatifs (ou cognitifs) pour les distinguer des essais pragmatiques dont la finalité est la validation d'un traitement en vue de son utilisation en pratique médicale.

II. COMPOSANTES DE L'INTERPRÉTATION

La lecture critique d'un résultat d'essais cliniques porte sur trois axes différents (Tableau I) :

1. **La validité interne** : Est-ce que le résultat est fiable, c'est-à-dire est-il réel et non biaisé ?
2. **La validité externe** : Est-ce que ce résultat est concordant avec les autres connaissances sur le

Tableau I
Information à analyser en lecture critique

L'analyse critique et l'interprétation d'un essai thérapeutique requièrent de s'intéresser aux éléments suivants :

1. la méthode de l'essai ;
2. la qualité de réalisation de l'essai ;
3. la réalité statistique du résultat ;
4. la taille de l'efficacité ;
5. la précision avec laquelle est connue cette taille ;
6. les effets indésirables afin d'étudier la balance bénéfice-risque ;
7. la nature du critère de jugement ;
8. la nature du traitement de référence : placebo, traitement actif validé, non validé ;
9. le type de patients recrutés : stade de la maladie, méthode diagnostique ;
10. le contexte de soins dans lequel s'est déroulé l'essai : traitements concomitants, procédure de surveillance, etc. ;
11. les autres essais du domaine concernant le même traitement ou des traitements concurrents.

Tableau II
Principales composantes des validités interne et externe et de la pertinence clinique d'un résultat

Validité interne	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de biais • Réalité statistique du résultat • Résultat issu d'une démarche hypothético-déductive épistémologiquement valide
Validité externe	<ul style="list-style-type: none"> • Résultat confirmé par au moins un autre • Méta-analyse sans hétérogénéité (cohérence avec les données fondamentales : biologiques, épidémiologiques, physiopathologiques,...)
Pertinence clinique et extrapolabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Taille du bénéfice cliniquement pertinente • Précision de l'estimation suffisante pour éliminer un effet trop petit pour être cliniquement pertinent • Critère pertinent et correspondant à un objectif thérapeutique • Comparateur adapté • Définition de la pathologie et patients représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante • Contexte de soins similaire à celui de la pratique courante

sujet ? Ce résultat n'est pas isolé et il existe tout un faisceau de preuves factuelles concordantes les unes avec les autres.

3. La pertinence clinique et la représentativité : Ce résultat représente-t-il un bénéfice intéressant en pratique et est-il extrapolable à mes patients ? Quelle est la taille de l'effet ? L'estimation de la taille de l'effet est-elle précise ? L'effet observé correspond-il à un effet cliniquement pertinent ? et finalement les patients de l'essai sont-ils représentatifs des patients rencontrés couramment en pratique médicale ?

La lecture critique consiste donc à analyser s'il est licite de répondre par l'affirmative à ces trois groupes de questions ou si, au contraire, il existe des points conduisant à émettre des réserves sur la réalité et/ou la pertinence du résultat considéré. Toute réponse négative à ces questions génère autant de doutes vis-à-vis de la réalité du résultat de l'essai qui peuvent conduire, après analyse approfondie, à le rejeter.

Le Tableau II liste les éléments qui permettent de faire cette évaluation et qui doivent donc être rapportés dans le compte rendu de l'essai thérapeutique.

III. VALIDITÉ INTERNE

La validité interne permet de s'assurer que le résultat obtenu reflète bien la réalité et qu'il n'est pas dû à un biais ou au hasard. De plus, le résultat doit être issu d'une démarche hypothético-déductive pour

être valide sur un plan épistémologique (essai de confirmation). Ce point de l'analyse a pour but d'éliminer la possibilité qu'un résultat positif soit en fait produit par un biais ou qui est le reflet du hasard.

L'absence de biais dépend de la méthode utilisée, de sa capacité à éviter les différents biais et de la qualité de réalisation de l'essai. Seul l'essai contrôlé, randomisé, en double insu et correctement réalisé permet de garantir l'absence de biais. Dans un essai thérapeutique, il existe un biais quand un autre facteur que le traitement étudié peut expliquer le résultat observé. Les principaux biais qui peuvent affecter un essai thérapeutique sont les suivants :

1. le **biais de confusion** correspond au biais introduit par les facteurs de confusion dans les études sans groupe contrôle. Le risque de biais de confusion est supprimé par l'utilisation d'un groupe contrôle ;
2. le **biais de sélection** survient quand les deux groupes ne sont pas comparables initialement. La randomisation permet d'empêcher la survenue d'un biais de sélection ;
3. le **biais de suivi** (appelé aussi biais de réalisation) provient d'une destruction de la comparabilité des groupes au cours du suivi (ou de la réalisation de l'essai). Ce biais est évité par l'utilisation du double insu ;
4. le **biais d'attrition** apparaît à la faveur du retrait de certains patients de l'analyse. Le biais d'attrition est contrôlé par l'analyse en intention de traiter ;
5. le **biais d'évaluation** survient lorsque le critère de jugement n'est pas recherché de la même manière entre les groupes de traitement. Le double insu supprime le risque de ce biais.

Les principales questions à se poser pour évaluer l'absence de biais sont les suivantes :

1. Existe-t-il un groupe contrôle pour la prise en compte des facteurs de confusion ?
2. L'allocation des traitements est-elle aléatoire afin de produire des groupes comparables ?
3. La procédure d'allocation est-elle imprévisible afin d'éviter toute possibilité d'influencer la composition des groupes ?
4. Les groupes obtenus sont-ils comparables au début de l'essai (démographie, comorbidité, gravité de la maladie, autres facteurs de confusion connus) ?
5. L'essai s'est-il déroulé en double insu afin de maintenir la comparabilité initiale ?
6. Mis à part le traitement testé, les groupes ont-ils été traités et suivis de manière identique (traitements concomitants, observance, etc.) ?
7. Le taux de perdus de vue est-il faible ? Les résultats sont-ils robustes vis-à-vis du biais maximum ?
8. L'analyse est-elle en intention de traiter ?

Une différence entre deux groupes peut ne pas être réelle mais simplement due au hasard et aux

fluctuations aléatoires. Le test statistique permet de répondre à cette interrogation. Les questions à se poser pour apprécier la réalité statistique d'un résultat sont les suivantes :

1. Est-il raisonnable de penser que la différence observée est réelle et non pas due au hasard (la différence est-elle statistiquement significative) ?
2. Un critère de jugement principal et un seul a-t-il été préalablement défini ?
3. Le résultat avancé pour démontrer l'efficacité a-t-il été obtenu sur le critère principal ?
4. Le résultat n'est pas issu d'une analyse en sous-groupe ?
5. Les intervalles de confiance rattachés aux principaux résultats sont-ils donnés ?

Le résultat avancé doit aussi correspondre directement à l'hypothèse formulée a priori et dont le test était l'objet spécifique de l'essai, afin de respecter le principe de la méthode expérimentale. Cette condition est indispensable pour garantir la valeur « épistémologique » du résultat.

Il convient, tout particulièrement, d'éliminer la possibilité que l'hypothèse ait pu être formulée après la prise de connaissance des résultats de l'essai. Dans ce cas, « l'expérience » ne peut que confirmer l'hypothèse puisque celle-ci a été formulée à partir de ces résultats. Cette situation tautologique enlève toute valeur au résultat.

Afin de permettre d'éliminer une génération *post-hoc* de l'hypothèse, l'introduction doit justifier de manière prospective l'hypothèse de l'essai, ses objectifs cliniques et les analyses en sous-groupes prévues. L'introduction doit démontrer que l'hypothèse testée découle naturellement des connaissances et des données disponibles avant le début de l'essai et que celui-ci a été spécifiquement entrepris pour la tester.

IV. VALIDITÉ EXTERNE

La **validité externe** (« *external validity* ») permet de s'assurer que le résultat pris en considération n'est pas unique en son genre mais qu'il s'intègre dans un cadre logique : le résultat est-il confirmé par d'autres et est-il cohérent avec les connaissances fondamentales, épidémiologiques, etc. ? En général, un résultat n'est pas interprété de manière isolée, mais mis en perspective par rapport aux autres de même nature, par exemple par une méta-analyse.

V. PERTINENCE CLINIQUE

La **pertinence clinique** (« *clinical relevance* ») permet de s'assurer que le résultat de l'essai correspond à un effet suffisamment important et concernant un critère cliniquement pertinent.

L'estimation de la taille de l'effet doit être suffisamment précise pour pouvoir raisonnablement éliminer le fait que l'effet serait petit, et donc sans intérêt en pratique. Cette évaluation repose sur l'emploi des indices d'efficacité (risque relatif, nombre de sujets nécessaires de traiter pour éviter un événement, NNT) et des intervalles de confiance.

L'effet a été déterminé par rapport à un comparateur adapté, placebo ou traitement de référence validé. Les patients de l'essai doivent être représentatifs des patients vus en pratique médicale courante afin d'assurer **l'extrapolabilité** (« *extrapolability* ») du résultat à la pratique : même définition de la maladie, pas de sélection excessive sur le sexe, l'âge, les comorbidités, etc. Le but est d'obtenir un échantillon relativement représentatif de la population ciblée. En particulier, ils ne doivent pas avoir été sur-sélectionnés.

Pour être représentative de la pratique médicale de tous les jours, l'inclusion des patients doit être basée sur des critères larges, peu sélectifs tels qu'utilisés en pratique pour définir la maladie cible. L'essai est alors centré sur la pratique, avec comme but de documenter l'utilisation du traitement telle qu'elle sera faite avec ce traitement. C'est un essai pragmatique dont le but est de savoir si l'utilisation du traitement permettra en pratique d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Bouvenot G, Eschwege E. *Therapeutic trial. Principles of interpretation. Rev Prat (Paris) 1991;41(19):1853-7.*
- Bouvenot G, Vray M. *Internal validity and impact of the results of clinical trials (editorial). Rev Med Interne 1994;15(1):9-12.*
- Bouvenot G, Vray M. *Essais cliniques : théorie, pratique et critique. Paris : Médecines-Sciences Flammarion ; 1996.*
- Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A. *La méta-analyse des essais thérapeutiques. Paris : Masson ; 1997.*
- Landrivoon G, Delahaye F. *La recherche clinique. De l'idée à la publication. Paris : Masson ; 1995.*
- Moher D. *Assessing the quality of randomized controlled trials : an annotated bibliography of scales and checklists. Control Clin Trials 1995;16:62-73.*
- Peto R, Pike MC, Armitage P et al. *Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. Br J Cancer 1976;34:585-612.*
- Pocock SJ. *Clinical trials. A practical approach. Chichester : John Wiley and Sons ; 1983.*
- Poynard T. *Evaluation de la qualité méthodologique des essais thérapeutiques randomisés. Presse Med 1988;17:315-8.*
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. *Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273:408-12.*
- Boissel JP, Bossard N, Cucherat M, Haugh MC, Fardeheb M, Rachez F, et al. *L'information thérapeutique. Paris : Masson ; 2000.*
- Buyse M. *Analysis of clinical trial outcomes: some comments on subgroup analyses. Control Clin Trials 1989;10:187S-194S.*
- Chalmers TC, Smith SJ, Blackburn B. *A method for assessing the quality of a randomized clinical trial. Control Clin Trials 1981;2:31-49.*