

Pertinence de résultats pour une pratique clinique précise

P. Chevalier

Différence statistiquement significative mais non cliniquement pertinente

Une méta-analyse évaluant l'efficacité des nouveaux antidépresseurs en fonction de la sévérité de la dépression¹ montre une différence statistiquement significative en faveur de ceux-ci versus placebo. L'ampleur de la différence sur le score d'Hamilton (DMS 0,32) entre le groupe traité par antidépresseurs et le groupe traité par placebo est cependant sous la barre d'une différence estimée, par les auteurs, pertinente au point de vue clinique (DMS d'au moins 0,50). Comme mentionné dans Minerva², ce choix arbitraire peut être sujet à discussion.

Cet exemple illustre bien la nécessité, au terme de l'analyse de validité statistique des résultats d'une étude (valeur p, intervalle de confiance, RAR, NST) d'en évaluer la pertinence clinique. L'analyse de l'ampleur de l'effet (taille d'effet dans une méta-analyse) est le premier élément à analyser : cet effet est-il cliniquement pertinent ? Un seuil minimal doit être fixé dans le protocole d'étude pour des critères continus, indiquant que cette valeur représente la différence minimale qui doit être observée pour que le médicament évalué représente un avantage réel pour les patients au point de vue clinique (si les résultats sont statistiquement significatifs).

D'autres éléments sont cependant également importants pour juger de la pertinence clinique de résultats^{3,4}.

L'étude 4S⁵ évalue l'efficacité de la simvastatine versus placebo chez 4444 patients avec angor ou antécédent d'infarctus du myocarde et cholestérolémie située entre 215 et 300 mg/dl malgré un régime. Sur 5,4 ans de suivi, pour le critère de jugement primaire, les décès, les résultats sont : 12% dans le groupe placebo, 8% dans le groupe simvastatine, RR 0,70 ; IC à 95% de 0,58 à 0,85 ; p = 0,0003. Ce résultat est statistiquement significatif. Est-il cliniquement pertinent ?

L'**objectif** de cette étude 4S est pertinent : cette RCT évalue l'efficacité d'une statine versus placebo chez des patients avec angor ou antécédent d'infarctus du myocarde, en termes de prévention de décès. Cette étude protocole un **critère de jugement** cliniquement pertinent et correspondant à un objectif thérapeutique, la prévention des décès.

Les résultats de cette étude montrent une ampleur d'effet clinique suffisamment importante : la RAR est de 4% et le NST peut être estimé à 30 pour la prévention des décès (RAR de 8% et NST de 13 pour le critère secondaire décès et infarctus du myocarde).

L'analyse de l'**intervalle de confiance** permet d'apprécier la précision de l'ampleur de l'effet, ce qui est utile pour pouvoir raisonnablement exclure un effet trop peu important, c'est-à-dire sans intérêt pour la pratique. Dans cette étude 4S, l'intervalle de confiance pour le critère primaire est relativement étroit, de 0,58 à 0,85, donc de précision suffisante. Pour le sous-groupe (prédéfini) des femmes, le risque relatif de décès est de 0,65 avec un IC à 95% de 0,47 à 0,90. La précision du résultat est moins bonne pour ce groupe. Il faut également souligner qu'au plus la limite supérieure de l'intervalle de confiance (d'un risque relatif) se rapproche de la valeur 1 qui signifie une absence de différence d'efficacité entre les deux traitements, au moins il est probable que les patients bénéficient réellement du traitement. Par exemple, un IC à 95% de 0,25 à 0,99 n'est pas suffisamment précis (trop large), mais aussi, la limite de 0,99 est très proche de l'absence de différence (pour un risque relatif) et la pertinence clinique de ce résultat diminue, la probabilité d'efficacité pour un grand nombre de patients étant moins grande.

L'effet clinique doit également être déterminé par rapport à un **comparateur adéquat**. Les comparateurs adéquats pour montrer l'efficacité d'un médicament sont soit un placebo, soit un médicament de référence dont l'efficacité est bien validée dans d'autres études versus placebo.

Il est également important que la **population de l'étude** soit similaire à la population dans laquelle le traitement est envisagé. Si la population de l'étude n'est pas représentative de la population qui me consulte ou pourrait me consulter, les résultats de cette étude ne sont pas **extrapolables** comme tels pour le patient qui est assis en face de moi. La pertinence clinique des résultats de cette étude pour la patientèle du médecin généraliste belge doit, pour ce point de la représentativité de la population, faire l'objet d'une analyse précise. Minerva vous propose, pour chaque étude analysée, des réflexions à ce propos dans la rubrique « interprétation des résultats » : contexte géographique de l'étude, contexte de niveau de soins (première ligne ou non), mode de sélection des patients, etc.

Le fait que l'intervention soit effectivement **praticable** pour les patients suivis (disponibilité, coût, accessibilité) est aussi un élément important dans l'estimation de la pertinence des résultats de l'étude pour la pratique quotidienne.

Différents éléments sont à prendre en considération pour évaluer la pertinence clinique de résultats d'une étude dans une pratique donnée : son objectif, les critères de jugement, l'ampleur de l'effet, la précision de l'effet, le comparateur utilisé, la représentativité de la population, la praticabilité du traitement.

Références

1. Kirsch I, Deacon B, Huedo-Medina T, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:260-7.
2. De Meyere M. Un lien entre l'efficacité des nouveaux antidépresseurs et la sévérité de la dépression ? *MinervaF* 2008;7(9):134-5.
3. Cauchon M, Labrecque M. Traduction et adaptation des grilles créées par le Evidence-Based Medicine Working Group (Université McMaster) et l'Information Mastery Working Group (Université de Virginie). Département de médecine familiale de l'Université Laval. Février 2000.
4. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.