

## Critères intermédiaires et critères d'évènements cliniques pertinents : ampleur d'effet différente

Pierre Chevalier,  
Centre  
Académique  
de Médecine  
Générale,  
Université  
Catholique de  
Louvain

Nous avons souligné en 2014 dans la revue *Minerva*<sup>1</sup> la fiabilité limitée de résultats pour des critères intermédiaires (surrogate endpoints) par rapport à des critères de jugement concernant la survenue d'évènements cliniques, que le lien entre le critère intermédiaire et l'évènement clinique soit causal ou que le premier soit un indicateur subclinique ou un facteur corrélé.

### Ampleur de la différence

Ciani et coll.<sup>2</sup> nous offrent une analyse complémentaire : ils tentent de comparer et de quantifier l'efficacité thérapeutique et le risque de biais entre des études rapportant des résultats pour des marqueurs biologiques ou des critères intermédiaires (surrogate endpoints) et des recherches évaluant comme critères primaires la survenue d'évènements cliniques pertinents. Ces auteurs utilisent dans cette étude « méta-épidémiologique », la technique de la méta-régression, technique explorant la relation entre les caractéristiques de l'étude (par exemple l'ampleur d'effet et la revue qui publie) et l'ampleur d'effet observée. Grâce à des modèles de méta-régression logistique des effets observés, ils établissent un rapport des rapports de cotes (OR avec intervalle de confiance à 95%), rapport de cotes pour les études avec critères intermédiaires d'une part et études avec évènements patients pertinents d'autre part. Un rapport de rapports de cotes (ROR) > 1 implique une plus grande efficacité constatée dans les études ayant recours à des critères intermédiaires. Afin d'éviter des **facteurs confondants** potentiels, les auteurs ont tenu compte dans leur analyse primaire de différentes co-variables : contexte de soins, population incluse, type d'intervention, sponsor, journal, taille de l'échantillon, durée moyenne de suivi. Ils ont également eu recours à plusieurs analyses de sensibilité et tenu compte de l'effet 'petites études' et d'un **biais de publication** potentiel.

Dans leur méta-analyse, les auteurs ont inclus les RCTs publiés en 2005 et 2006 dans 6 revues à Impact Factor important : les big five classiques (*Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*) plus *PLoS Medicine*. 511 publications ont été retenues dont 27% utilisaient des critères intermédiaires. Finalement, 185 études ont permis de réaliser une analyse quantitative. Les études mentionnant des critères d'évènements cliniques pertinents ont en médiane de plus larges échantillons, sont plus fréquemment multicentriques, de plus longue durée (pour les pathologies chroniques).

Les OR sommés pour les études rapportant des critères binaires (134 études) sont respectivement de 0,51 (IC à 95% de 0,42 à 0,60 avec I<sup>2</sup> de 91,2% et

valeur p < 0,001) pour les études avec des critères intermédiaires et de 0,76 (IC à 95% de 0,70 à 0,82 avec I<sup>2</sup> de 89,8% et valeur p < 0,001) pour les études avec critères cliniques pertinents, soit un ROR de 1,47 avec IC à 95% de 1,07 à 2,01 (p = 0,02). Nous pouvons exprimer ce résultat par une estimation d'efficacité thérapeutique de 47% supérieure dans les études avec critères intermédiaires, différence persistant après un ajustement pour les caractéristiques d'étude. Ces études avec critères intermédiaires ont une probabilité de mention d'effets thérapeutiques positifs deux fois plus fréquente.

Cette différence est comparable à celle qui est observée entre des études avec secret d'attribution inadéquat et celle avec un secret d'attribution correct<sup>3</sup>. Une autre comparaison entre études publiées dans des revues renommées, mais uniquement dans le domaine cardiovasculaire<sup>4</sup>, a également montré une efficacité thérapeutique positive plus fréquemment rapportée dans les études avec critères intermédiaires (67%) que dans celles avec des critères cliniques pertinents (54%, p = 0,02 pour la différence).

### Explication ?

Les auteurs n'observent pas de différence significative en termes de risque de biais entre les deux types d'étude. La différence observée entre les deux types d'étude ne peut donc être expliquée par des différences entre risques de biais ni par d'autres caractéristiques des études (taille d'échantillon, biais de publication par exemple).

Ils font l'hypothèse que cette différence entre études est peut-être réelle et qu'elle est liée au fait que le critère intermédiaire est dans la chaîne causale entre le début de la pathologie et la survenue de l'évènement pertinent chez le malade, proportionnellement plus proche de la pathologie, et pour cette raison plus sensible à l'effet d'une intervention à objectif thérapeutique.

### Références

- Chevalier P. Fiabilité limitée des résultats sur des critères intermédiaires. *Minerva* 2014;13(7):90.
- Ciani O, Buyse M, Carside R, et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f457.
- Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:609-13.
- Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA* 2006;295:2270-4.