



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe de Travail Méthodologie

Livre blanc SFPT

De la nécessité de la méthodologie
dans l'évaluation des médicaments

Document compagnon

Dossier 21 – Le cas des essais « négatifs »

14 février 2022

Comité de rédaction et relecture (par ordre alphabétique)

Jean Luc Cracowski

Michel Cucherat

Dominique Deplanque

Behrouz Kassai

Charles Khouri

Silvy Laporte

Clara Locher

Florian Naudet

Edouard Ollier

Matthieu Roustit



[Licence Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

Table des matières

1	Introduction.....	7
2	Lecture critique	8
3	Décision	9

1 Introduction

La lecture critique des essais négatifs n'est souvent pas une problématique clinique (car un essai négatif ne pose pas la question de l'adoption d'un nouveau traitement) mais concerne plutôt les développeurs. Cependant dans quelque cas il peut y avoir un questionnement de « *medical reversal* » [1, 2].

2 Lecture critique

Pour les essais négatifs, la lecture critique est complètement inversée par rapport à celle des essais positifs : il ne s'agit plus d'écarter la possibilité d'un résultat faussement positif, mais celle d'un résultat faussement négatif. Au niveau des erreurs statistiques, il s'agit d'un questionnement sur la puissance et la largeur de l'intervalle de confiance et non d'une problématique de risque alpha. Au niveau des biais il s'agit d'aborder les « bias toward the null » qui ne sont absolument pas évités avec les principes méthodologiques (qui par principe sont conservateurs en créant justement un « bias toward the null »).

Les résultats d'essais randomisés « négatifs », non concluants, car non statistiquement significatifs, ne permettent pas de conclure, évidemment, à l'intérêt du traitement et ne peuvent pas justifier un changement de pratique.

Ils ne permettent pas, non plus, de conclure à l'absence formelle d'intérêt, car un résultat non statistiquement significatif ne permet pas de conclure à l'absence d'effet (« l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence »).

La formulation de la conclusion doit être du type : l'essai a échoué à mettre en évidence le bénéfice du traitement ou l'essai n'a pas permis de mettre en évidence le bénéfice. À la rigueur : aucun bénéfice n'a été montré dans cet essai ou l'étude ne montre pas de bénéfice du traitement.

Dans de rares cas, il est cependant possible de conclure à l'absence d'intérêt du traitement, quand l'intervalle de confiance est très étroit autour de l'absence d'effet (RR=0.99, IC 95% entre 0.96 et 1.02 par exemple) ou que le résultat montre une tendance non significative à un effet délétère (RR=1.9, IC 95% entre 0.98 et 2.82 par exemple).

La non-signification statistique peut provenir d'un manque de puissance qui ferait que l'essai est faussement négatif (risque beta). Cependant, même s'il est possible d'expliquer la négativité d'un résultat par un manque de puissance, cela ne permet pas néanmoins de conclure à l'intérêt du traitement. Cela peut seulement laisser penser qu'un nouvel essai, suffisamment puissant cette fois-ci, pourrait être concluant. Mais en attendant ce résultat, aucune preuve n'est disponible.

3 Décision

De manière générale, les essais négatifs n'intéressent pas le médecin, car ces résultats ne l'amènent pas à se poser la question de s'il doit utiliser ou non le nouveau traitement. Pour ce type de résultats, le raisonnement de l'interprétation des résultats est complètement inversé par rapport aux résultats positifs. La question qui se pose avec les résultats négatifs est celle d'un résultat faussement négatif, pour savoir s'il faut faire un autre essai ou abandonner définitivement la molécule. Les biais recherchés ne sont donc plus du tous les mêmes. Ce ne sont plus les circonstances qui peuvent faire apparaître une différence à tort qui entraînent un biais, mais bien celles qui auraient pu faire disparaître la différence existante entre les 2 produits. De même, au niveau statistique ce n'est plus une question d'erreur alpha, mais d'erreur beta.

Références

- 1 Prasad V, Gall V, Cifu A. The frequency of medical reversal. *Arch Intern Med* 2011;171:1675–76 doi:10.1001/archinternmed.2011.295; PMID:21747003;
- 2 Prasad V, Cifu A, Ioannidis JPA. Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship. *JAMA* 2012;307:37–38 doi:10.1001/jama.2011.1960; PMID:22215160;