

# Les marqueurs de substitution

Jonathan Jarry

Vous pensez peut-être que la majorité des traitements médicaux ont démontré une réduction des maladies et des décès. Toutefois, un grand nombre n'ont été testés que par voie de « substitution ».

**D**ans le contexte d'une étude clinique, un **marqueur de substitution** est défini comme une mesure intermédiaire qui peut se substituer à un critère **clinique**, telle la présence de maladie cardiovasculaire. On s'attend à ce que ce marqueur substitut prédise un bénéfice ou un préjudice pour l'état clinique du patient. Qu'est-ce que cela veut dire ?

## Rôle ambigu des marqueurs de substitution

Prenons les maladies cardiovasculaires. Les scientifiques se fieront au taux de cholestérol comme marqueur de substitution de ces maladies. S'ils observent qu'un médicament réduit le niveau de cholestérol, ils inféreront que ce médicament réduira aussi le risque de maladie cardiaque. Ils utilisent alors un biomarqueur particulier, le taux de cholestérol dans le sang, pour en inférer l'état actuel de votre cœur ou d'une maladie particulière.

Voici un exemple courant tiré de la mécanique automobile : le nombre de kilomètres inscrits sur l'odomètre d'une voiture peut servir de marqueur de substitution de la probabilité qu'elle cessera de fonctionner demain. Plus le kilométrage sera élevé, plus le risque de bientôt tomber en panne sera grand.

## Un usage en apparence logique

Pourquoi utilisons-nous des marqueurs de substitution en recherche ? Souvent ce que nous voulons vraiment mesurer, comme les maladies du cœur, est trop rare dans la population en général. Il faudrait trouver un trop grand nombre de participants pour obtenir une mesure significative et cela coûterait beaucoup trop cher.

Les biomarqueurs ont aussi tendance à être plus faciles à évaluer. Mesurer la tension artérielle est une procédure rapide et non invasive. Mais vérifier l'état actuel de vos artères se révélera... plutôt incommode.



L'usage de marqueurs de substitution apparaît logique : le marqueur cause la maladie et la

mort. Donc, si une intervention réduit le niveau du marqueur, elle réduira la maladie et la mort. Malheureusement, la vie est beaucoup plus compliquée que cela.

## Deux exemples d'échec troublant

On a déjà pensé qu'un type de drogue appelé « inhibiteurs CETP » diminuait le risque de maladies cardiovasculaires. Et pourquoi ? Parce que les inhibiteurs CETP réduisent le niveau de mauvais cholestérol dans le sang et augmentent celui du bon cholestérol. Et les gens qui ont cette combinaison de facteurs ont des risques réduits de maladie cardiovasculaire.

Assez simple, n'est-ce pas ? Oui, simple, mais faux ! Lorsqu'on a testé ce type de médicament, on a constaté qu'il augmentait effectivement le bon cholestérol, mais aussi qu'il n'avait aucun effet significatif sur l'incidence des maladies cardiovasculaires et même qu'il augmentait le nombre de décès ! Un mauvais calcul.

Deuxième exemple. Un type de rythme cardiaque anormal appelé arythmie ventriculaire peut causer la mort subite. Certains médicaments antiarythmiques préviennent l'arythmie ventriculaire. Préviennent-ils la mort subite ? Durant des essais cliniques sur le sujet, un type particulier de médicament antiarythmique a en fait augmenté la mort subite plutôt que de la réduire. Encore une fausse hypothèse !

## Causes possibles d'échec

Pourquoi les marqueurs de substitution échouent-ils ? Bien sûr, ils n'échouent pas tous. Mais lorsqu'ils échouent, c'est dû à l'incroyable complexité du corps humain. La relation entre le biomarqueur et la maladie est rarement univoque. Plusieurs facteurs peuvent influencer sur le biomarqueur. Et encore un plus grand nombre de facteurs peuvent agir sur la maladie.

Voilà pourquoi une bonne communication scientifique ne généralisera jamais au-delà de ce que la recherche a réellement démontré. S'il est établi qu'un médicament réduit le cholestérol sanguin, nous ne devrions jamais dire qu'il réduit *de facto* les maladies cardiaques.

La régression vers la moyenne <sup>1</sup> est une autre bonne raison pour laquelle les marqueurs de substitution échouent. Si vous entreprenez une étude clinique et que vous voulez recruter des candidats qui ont un haut taux du biomarqueur substitut, vous aurez tendance à choisir des sujets qui auront *aujourd'hui* un haut niveau de ce substitut à comparer à la semaine précédente.

Il est probable que ce haut niveau du substitut retournera à la normale durant la période de l'essai clinique – de la même façon que les symptômes de la grippe diminuent par eux-mêmes avec le temps. Ces patients feront en sorte que le médicament apparaîtra avoir eu un effet positif. Mais une partie de cet effet est attribuable à un processus naturel de retour à la normale.

### Pistes de solution

Il n'est pas facile de diminuer l'usage des marqueurs de substitution dans les études cliniques. Les scientifiques et les firmes pharmaceutiques veulent des mesures faciles et de petits échantillons. Ils veulent des essais gérables. Actuellement, les essais cliniques randomisés conçus par l'industrie, telle l'industrie pharmaceutique, utilisent ces biomarqueurs substitués la moitié du temps, alors que ceux conçus sans l'apport de l'industrie le font seulement d'un sixième à un cinquième du temps.

Comme solution, on a proposé des règles plus strictes pour l'approbation des médicaments, des règles qui valorisent un critère clinique majeur, comme la réduction des décès. Et cela, beaucoup plus qu'on ne le fait maintenant. Car trop d'importance est actuellement accordée aux biomarqueurs substitués. On peut aussi discuter plus souvent de ce problème.

Plus les scientifiques le mentionneront dans leurs publications, plus nous serons conscients des questions liées aux marqueurs de substitution.

Dans un article intitulé « *Surrogate End Points in Heart Failure* » (Marqueurs de substitution dans l'insuffisance cardiaque) les auteurs résument brillamment la façon d'approcher les biomarqueurs substitués :

« Utiliser seulement un critère substitut signifie accepter comme preuve expérimentale d'une pratique clinique une hypothèse jamais testée quant aux bénéfices qu'elle aurait pour la santé <sup>2</sup>. »

L'usage de biomarqueurs substitués représente une limite importante de la recherche clinique. Lorsque vous entendez parler d'une nouvelle intervention médicale, posez-vous les questions suivantes :

1. Améliore-t-elle la qualité de vie ?
2. A-t-elle démontré qu'elle réduit les décès ?
3. Diminue-t-elle la durée de la maladie ?

Ou encore :

1. A-t-on démontré qu'elle n'influe que sur des marqueurs de substitution ?
2. Réduit-elle seulement le taux de cholestérol ou la tension artérielle ?
3. Améliore-t-elle la survie sans progression de la maladie ?

Faisons-nous un acte de foi inconsidéré en acceptant comme probants les résultats cliniques issus de marqueurs de substitution ? 🤔

### Notes

1. Québec sceptique no 92 page 10 : <http://www.sceptiques.qc.ca/assets/docs/Qs92p10.pdf>
2. ARNAND, I.S., V.G. FLOREA et L. FISHER, *Journal of the American College of Cardiology* (2002).

### Source

The Body of Evidence : <http://www.bodyofevidence.ca>  
Surrogates : <https://www.youtube.com/watch?v=G1DbtJKCwmg>

Traduction de Louis Dubé

**Jonathan Jarry** a une maîtrise en biologie moléculaire. Il a, notamment, passé plusieurs années en laboratoire à mettre au point des tests diagnostiques pour le cancer. En tant que rationaliste et communicateur scientifique, il estime que toute personne devrait posséder des connaissances suffisantes pour faire des choix éclairés au sujet de sa santé et du monde qui l'entoure.