Exercice n° 8 : **Gare aux extrapolations**

Le *rameltéon*, un agoniste mélatoninergique, a fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, en Europe, selon la procédure centralisée, pour le traitement médicamenteux de l'insomnie (lire dans ce numéro pages 406-409). Son dossier d'évaluation clinique comprend notamment des études réalisées chez des volontaires sains. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte rendu publié d'une étude réalisée en laboratoire de sommeil, puis de répondre à quelques questions s'y rapportant. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAIT
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ETUDE (1)

Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment

ABSTRACT

Objective: *Evaluate the efficacy of ramelteon, an MT_1/MT_2-receptor agonist, for the treatment of transient insomnia in healthy adults.*
Design: *Randomized, double-blind, placebo-controlled design using a model of transient insomnia related to sleeping in a novel environment.*
Setting: *Fourteen sleep research centers.*
Participants: *Healthy adults (N = 375; 228 women), aged 35 to 60 years, who had never previously slept in a sleep laboratory and had a reported usual sleep duration of 6.5 to 8.5 hours and usual bedtime between 8:30 PM and midnight.*

Interventions: *Single administration of ramelteon (16 or 64 mg) or placebo 30 minutes before bedtime.*

Outcome Measure: *Primary efficacy measure was latency to persistent sleep. (…)*
Results: *Participants in ramelteon-treated groups had significantly shorter latency to persistent sleep relative to placebo. They also were associated with significantly longer total sleep time. Wake after sleep onset and time spent in each sleep stage were not significantly different from placebo. The use of ramelteon (16 mg) was associated with a shorter subjective sleep latency compared to placebo. Other subjective measures of sleep did not differ significantly from placebo. Digit Symbol Substitution Test scores did not differ significantly among the 3 groups, but the use of the 16-mg dose was associated with subjective reports of impairment in the morning.*

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Le rameltéon (TAK-375), un agoniste sélectif des récepteurs MT1/MT2, réduit le délai d'endormissement dans un modèle d'insomnie transitoire liée à un nouvel environnement de sommeil

RÉSUMÉ

Objectif : *Évaluer l'efficacité du rameltéon, un agoniste sélectif des récepteurs MT_1/MT_2, pour le traitement de l'insomnie transitoire des adultes sains.*
Protocole : *Essai avec tirage au sort en double aveugle versus placebo utilisant un modèle d'insomnie transitoire liée à un nouvel environnement de sommeil.*
Cadre : *Quatorze centres de recherche sur le sommeil.*
Participants : *Adultes sains (N = 375 ; 228 femmes) âgés de 35 ans à 60 ans, qui n'avaient jamais dormi auparavant dans un laboratoire de sommeil et avaient déclaré une durée habituelle de sommeil de 6,5 h à 8,5 h avec un horaire habituel de coucher compris entre 20 h 30 et minuit.*
Interventions : *une seule prise de rameltéon (16 mg ou 64 mg) ou de placebo 30 minutes avant le coucher.*
Critère d'efficacité : *le critère principal d'efficacité a été le délai d'apparition du sommeil persistant. (…)*
Résultats : *les participants des groupes rameltéon ont eu un délai d'apparition du sommeil persistant significativement plus court que sous placebo. Cela a été associé avec une durée totale de sommeil significativement plus longue. Les éveils après l'endormissement et la durée de chaque stade du sommeil n'ont pas été significativement différents par rapport au placebo. L'utilisation de rameltéon (16 mg) a été associée à un délai subjectif d'endormissement plus court que sous placebo. Les autres mesures subjectives du sommeil n'ont pas différé significativement par rapport au placebo. Les scores au test Digit Symbol Substitution n'ont pas significativement différé entre les 3 groupes, mais la dose de 16 mg a été associée à des sensations d'inconfort le matin.*

Téléchargé sur prescrire.org le 06/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 8 : **Gare aux extrapolations**

Conclusions: *Ramelteon significantly improved latency to persistent sleep and total sleep time in this model of transient insomnia in healthy adults. No dose-related differences in latency to persistent sleep were observed, and both doses were well tolerated.*

[Extraits du texte principal]

Introduction

(…)

Ramelteon has been shown to decrease wakefulness in freely moving cats and to reduce sleep latency and increase duration of sleep in freely moving monkeys. In rodent studies, ramelteon had no effect on learning, memory, or motor coordination and did not exhibit rewarding properties. Finally, results of early clinical studies indicate that the absorption and elimination characteristics of ramelteon are favorable for its use in the setting of transient insomnia. (…)

Methods

(…)

The primary efficacy measure was mean latency to persistent sleep (LPS) as measured by PSG [NDLR : polysomnography] *(…). Other PSG measures included TST* [NDLR : total sleep time]*, wake time after sleep onset (WASO), percentage of sleep time in each sleep stage, and number of awakenings. Subjective efficacy measures collected from the post-sleep questionnaire were subjective sleep latency, subjective TST, subjective number of awakenings, and subjective sleep quality. Residual drug effects were assessed by DSST* [NDLR : Digit Symbol Substitution Test] *and 7-point categorical scales for level of alertness and ability to concentrate from the postsleep questionnaire.*

(…) »

1- Roth T et coll. "Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment" *Sleep* 2005 ; **28** (3) : 303-307.

Conclusions : *Le rameltéon améliore significativement le délai d'apparition du sommeil persistant et la durée totale du sommeil dans ce modèle d'insomnie transitoire chez des adultes sains. Il n'a pas été observé d'effet dose-dépendant sur le délai d'apparition du sommeil persistant, et les deux doses ont été bien tolérées.*

[Extraits du texte principal]

Introduction

(…)

Il a été démontré que le rameltéon diminue l'éveil de chats libres de leurs mouvements et qu'il réduit le délai d'endormissement et augmente la durée de sommeil de singes libres de leurs mouvements. Dans les études chez les rongeurs, le rameltéon n'a pas eu d'effet sur l'apprentissage, la mémoire ou la coordination motrice et ne présentait pas de propriété gratifiante. Enfin, les résultats des études cliniques préliminaires indiquent que les caractéristiques d'absorption et d'élimination du rameltéon sont adaptées à son utilisation dans le cadre de l'insomnie transitoire. (…)

Méthodes

(…)

Le critère principal d'efficacité était le délai d'apparition du sommeil persistant, mesuré par polysomnographie (…). Les autres mesures polysomnographiques ont notamment été le temps total de sommeil, la durée d'éveil après le début du sommeil, le pourcentage de temps de sommeil au sein de chaque stade de sommeil, et le nombre de réveils. Les critères subjectifs recueillis à partir du questionnaire post-sommeil étaient le délai subjectif d'endormissement, la durée totale subjective de sommeil, le nombre de réveils perçus et la qualité subjective du sommeil. Les effets résiduels du médicament ont été évalués par le test Digit symbol substitution et par les échelles semi-quantitatives à 7 niveaux du questionnaire post-sommeil, portant sur le niveau d'éveil et la capacité de concentration.

(…) »

Traduction ©La revue Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 06/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 8 : **Gare aux extrapolations**

Table 2 [Tableau 2 ; Extraits]
Statistical Results from Polysomnography and Subjective Efficacy Parameters
[Résultats statistiques des paramètres polysomnographiques et subjectifs d'efficacité]

	Placebo n = 123	Ramelteon (16 mg) n = 124	Ramelteon (64 mg) n = 123
Latency to persistent sleep, min [Délai d'apparition du sommeil persistant, min]	24.6±21.9	14.1±15.1 *(P < .001)*	15.5±15.4 *(P < .001)*
Total sleep time, min [Durée totale du sommeil, min]	411.3±41.7	425.4±37.6 *(P = .007)*	422.4±34.8 *(P = .033)*
Wake time after sleep onset, min [Durée d'éveil après le début du sommeil]	42.1±33.3	37.4±28.1	39.5±25.7
Mean number of awakenings [Nombre moyen d'éveils]	6.7±3.69	6.8±4.01	7.0±3.98
Subjective sleep latency, min [Délai subjectif d'endormissement, min]	31.2±26.8	22.2±24.1 *(P = .013)*	25.4±28.3 *(P = .125)*
Subjective total sleep time, min [Durée totale subjective du sommeil]	410.6±56.0	427.8±57.4	419.9±56.7
Subjective sleep quality* [Qualité subjective du sommeil*]	3,3±1.0	3,1±1.2 *(P = .257)*	3.5±1.1 *(P = .211)*
Subjective number of awakenings [Nombre d'éveils perçus]	3.2±2.20	3.1±1.97	3.5±2.74

Results are presented as mean ± SD.
*Rating scale : 1 = excellent, 7 = extremely poor
[Les résultats sont des moyennes ± déviation-standard.
*Échelle de cotation : 1 = excellent, 7 = très médiocre]

Table 3 [Tableau 3 ; Extraits]
Results of the Digit Symbol Substitution Test and Postsleep Questionnaire
[Résultats du test Digit Symbol Substitution et du questionnaire post sommeil]

	Placebo n = 123	Ramelteon (16 mg) n = 126	Ramelteon (64 mg) n = 126
DSST score [Score au DSST]	55.9±13.6	56.7±12.4 *(P = .867)*	55.7±12.1 *(P = .997)*
Subjective level of alertness* [Niveau subjectif d'éveil]	2.8±0.8	2.9±0.9 *(P = .724)*	3.1±1.0 *(P = .020)*
Subjective ability to concentrate* [Capacité subjective à se concentrer*]	2.7±0.8	2.8±0.9 *(P = .966)*	3.0±1.0 *(P = .043)*

Data are presented as mean ± SD. DSST refers to Digit Symbol Substitution Test.
*Rating scale : 1 = excellent, 7 = extremely poor
[Les résultats sont des moyennes ± déviation-standard. DSST = Digit Symbol Substitution Test
*Échelle de cotation : 1 = excellent, 7 = très médiocre]

Téléchargé sur prescrire.org le 06/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 8 : **Gare aux extrapolations**

Questions

Question n° 1

Quel est l'objectif de cette étude ?

Question n° 2

Dans cette étude, on dispose à la fois de critères objectifs évaluant le sommeil par un enregistrement dit polysomnographique et de critères subjectifs perçus par les patients. Lesquels vous semblent les plus pertinents pour la pratique des soignants ?

Question n° 3

Le résumé de l'étude est-il cohérent avec les tableaux des résultats ?

Question n° 4

D'après cette étude, pouvez-vous établir qu'elle est la dose optimale de *rameltéon* pour traiter l'insomnie ?

Question n° 5

En quoi les conclusions du résumé de cette étude sont-elles conformes aux résultats observés ? Quelles discordances relevez-vous ?

Question n° 6

Pourquoi, malgré ses conclusions favorables au *rameltéon*, cette étude n'est-elle pas suffisante pour le proposer à un patient se plaignant d'insomnie transitoire ?

Téléchargé sur prescrire.org le 06/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 8 : **Gare aux extrapolations**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de deux doses différentes de *rameltéon*, sur un critère objectif d'endormissement, dans un modèle expérimental d'insomnie chez des volontaires sains.

Question n° 2

Le *rameltéon* est un médicament à visée symptomatique. L'évaluation subjective des symptômes perçus par les patients eux-mêmes est donc plus pertinente pour la pratique.

Question n° 3

Le résumé est en contradiction avec le tableau 3. Le résumé dit que la dose de 16 mg a été associée à des sensations d'inconfort le lendemain matin. Or dans le tableau 3, ce sont les différences entre la dose de 64 mg et le placebo qui sont statistiquement significatives pour le niveau subjectif d'éveil et la capacité subjective à se concentrer.

Question n° 4

Dans cette étude, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les doses de 16 mg et 64 mg pour l'efficacité, mais la dose de 64 mg a davantage entraîné d'effets indésirables que la dose de 16 mg. Pour autant, cela ne permet pas d'établir que la dose de 16 mg est optimale. Une dose plus faible, par exemple 8 mg, serait peut-être aussi efficace que 16 mg, avec encore moins d'effets indésirables.

Question n° 5

Pour ce qui concerne l'efficacité, les conclusions du résumé sont conformes aux données de l'examen polysomnographique. Cependant, l'allongement de la durée du sommeil n'est pas perçu par les participants. Pour ce qui concerne les effets indésirables, les conclusions du résumé sont conformes aux données du test Digit symbol substitution, mais pas à la perception qu'ont eue les patients de leur niveau d'éveil et de leur capacité de concentration.

Question n° 6

D'une part, les résultats isolés d'une seule étude chez des volontaires sains sont insuffisants pour évaluer correctement la balance bénéfices-risques d'un traitement chez des patients réellement atteints.
D'autre part, l'insomnie provoquée par le cadre inhabituel d'un laboratoire du sommeil n'est qu'un modèle expérimental. Il n'est pas certain que ce modèle soit extrapolable à toutes les insomnies occasionnelles.
Enfin, cette étude n'a pas comparé le *rameltéon* aux autres traitements existants de l'insomnie.

Téléchargé sur prescrire.org le 06/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Quand on lit le compte rendu d'une étude, il est important de rechercher quel était son objectif. Ici, il ne s'agit pas de soigner des patients ayant une plainte d'insomnie et d'évaluer leur satisfaction. C'est une étude réalisée chez des volontaires sains, pour vérifier chez l'Homme, dans des conditions expérimentales, que le *rameltéon* a un effet objectif sur le délai d'endormissement. Cela correspond à un stade précoce de développement d'un nouveau médicament, après l'expérimentation animale.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Concernant l'évaluation de l'efficacité dans un essai, il est important de se poser deux questions : qui évalue : le patient, son entourage, un soignant, un investigateur ? Quels sont les critères d'évaluation utilisés ?
Le patient est le mieux placé pour évaluer l'efficacité d'un traitement symptomatique et les critères subjectifs sont alors les plus pertinents.
Ici, le choix du critère principal de jugement est cohérent avec l'objectif de l'étude (cf. commentaire sur la question 1), mais ne permet pas de répondre aux questions que se posent les patients et les soignants.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Lire le résumé d'une étude suffit parfois pour éliminer des articles qui ne présentent pas d'intérêt pour sa pratique. Si l'étude semble pertinente, il ne faut pas se contenter de lire le résumé, mais bien examiner l'ensemble du texte, y compris les tableaux. Il est fréquent de constater des différences, parfois importantes, entre résumé et corps du texte.
Par ailleurs, il n'est pas rare qu'il se glisse des erreurs dans le compte rendu d'une étude. Il est donc utile de rechercher d'éventuels errata dans les numéros suivants, ce qui a été le cas pour cet essai ("Erratum" *Sleep* 2006 ; **29** (4) : 417), ou des courriers de lecteurs qui nuancent ou contredisent l'interprétation des résultats.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Les études de doses sont une étape importante du développement d'un nouveau médicament. Le choix d'une ou plusieurs doses considérées comme optimales est délicat. Il est fonction de l'importance qu'on accorde à l'efficacité et aux effets indésirables. Si on recherche à augmenter la durée de survie chez des malades atteints d'une maladie mortelle, il est cohérent de rechercher l'effet maximal, quitte à provoquer davantage d'effets indésirables non mortels. Par contre, dans le cadre du traitement symptomatique d'une affection bénigne, il est préférable de choisir la dose minimale efficace, pour limiter le risque de survenue d'éventuels effets indésirables dose-dépendants.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 5 et 6. Lues isolément, les conclusions du résumé semblent très favorables au *rameltéon*. En fait, elles privilégient les mesures objectives par rapport aux perceptions subjectives des patients, ce qui est cohérent avec l'objectif de l'étude. Mais cela peut être trompeur si une lecture rapide du résumé conduit à croire que l'objectif est d'évaluer les effets ressentis par des patients se plaignant d'insomnie.
Cette étude ne permet pas de se prononcer sur la pertinence clinique des résultats observés et les bénéfices apportés par le *rameltéon* dans des situations réelles d'insomnie.
Il est encore plus difficile d'évaluer les risques d'un traitement par *rameltéon* à partir de cette seule étude, alors que les effets indésirables d'un médicament peuvent ne survenir qu'après plusieurs prises, ou à long terme, ou en présence d'autres pathologies ou d'autres traitements, ou à une fréquence telle qu'il

Téléchargé sur prescrire.org le 06/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

serait peu probable de les constater parmi quelques centaines de patients.
D'une manière générale, l'évaluation de la balance bénéfices-risques d'un traitement ne peut se faire à partir d'une seule étude. Elle doit prendre en compte l'ensemble des données existantes : données précliniques (dont l'expérimentation animale), essais cliniques, données de la pharmacovigilance, etc., y compris les données non publiées. Elle doit comporter une comparaison aux traitements déjà existants : mesures non médicamenteuses ou médicaments (lire dans ce numéro pages 406-409).
Il serait hasardeux d'extrapoler à une situation réelle de soins ce qui n'est que la conclusion d'une étude de pharmacologie clinique.

Pour aller plus loin

Prescrire Rédaction "Plaintes de mauvais sommeil. Autant que possible, éviter les somnifères" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (292) : 111-118.

©La revue Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1-11-13-17-18-19.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 06/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement