

DISPOSITIFS MÉDICAUX SIMULÉS

Recourir aux *sham devices* dans les investigations cliniques

Les dispositifs médicaux simulés (*sham devices* en anglais) suscitent un intérêt croissant pour les investigations cliniques. En effet, ils permettent de renforcer le niveau de preuve en isolant l'effet spécifique du DM. Cependant, ils soulèvent bon nombre de questions, comme l'explique ici le groupe AFCROs-DM.

Antoine Giraud du groupe AFCROs-DM

La transposition du concept du placebo du médicament au dispositif médical est intéressante mais complexe.



Source : © valiantzin - stock.adobe.com

Dans le cadre du développement d'un médicament, le recours à un placebo lors d'essais cliniques randomisés contrôlés (ERC) constitue depuis longtemps un standard méthodologique. Pour autant, la transposition de ce concept aux dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux numériques (DMN) se révèle complexe car la conception d'un comparateur simulé crédible et la mise en insu sont souvent difficiles. Par ailleurs, cette démarche suscite des questions quant à l'acceptabilité réglementaire, la justification éthique, la faisabilité technique et la pertinence méthodologique.

Qu'est-ce qu'un *sham* ?

Un *sham* peut être défini comme un dispositif simulé ou factice, conçu pour reproduire au plus près l'expérience du dispositif actif (aspect, manipulation, conditions d'utilisation). Par analogie avec les médicaments - où l'on peut également simuler la modalité d'administration (comme une injection) - le *sham* vise, pour les dispositifs, à imiter le fonctionnement apparent mais sans effet thérapeutique actif. Le *sham* peut prendre des formes diverses selon la nature du DM/DMN :

- *Sham* « matériel » : dispositif identique, mais inactif.
- *Sham* « procédure » : reproduction du déroulé et des gestes, mais l'étape thérapeutique n'est pas effectuée (procédure simulée).
- *Sham* « sous-seuil » : dispositif faiblement activé pour reproduire la sensation du traitement, sans atteindre une intensité suffisante pour fournir une efficacité (utilisé pour des dispositifs de stimulation).
- *Sham* « numérique » : expérience utilisateur identique (même dispositif ou application) mais l'action logicielle est neutralisée (algorithme inactif, informations non tracées).

Le terme « *sham* » ne correspond pas à une catégorie réglementaire en soi : il décrit un choix de comparateur au sein du protocole.

Dans quels cas le *sham* est-il utile ?

Le *sham* est pertinent quand l'estimation de l'effet spécifique du DM peut être influencée par des biais : fortes attentes de bénéfice, effet procédure (impact du contexte de l'intervention), difficulté à maintenir l'insu, ou quand un critère principal est rapporté par le patient. Plusieurs



Source : Horiama

Antoine Giraud

investigations cliniques ont montré que des études ouvertes (sans insu) pouvaient surestimer l'efficacité, alors que des investigations *sham*-contrôlées^{1,2} ont conduit à réviser l'intérêt clinique de certaines procédures ou interventions utilisant un DM/DMN.

Acceptabilité éthique

Un *sham* peut exposer des participants à une procédure sans bénéfice direct, ce qui impose une justification éthique solide, surtout en cas de geste invasif. L'acceptabilité repose sur un rapport bénéfice/risque favorable et sur l'absence de risque superflu. Il convient d'éviter toute étape invasive non indispensable, de limiter l'exposition au *sham* et de garantir un consentement réellement éclairé.

Attentes réglementaires : rendre le choix défendable

Alors que l'usage du placebo est bien établi dans les essais médicamenteux, le recours à un *sham* pour une investigation clinique de DM/DMN est moins standardisé et doit être solidement justifié, en s'inspirant de principes méthodologiques éprouvés. Le règlement européen sur les dispositifs médicaux UE 2017/745 (MDR) et les cadres nationaux n'interdisent pas d'utiliser un *sham* ; son acceptabilité dépend surtout de la justification du comparateur, de la maîtrise du risque et de la

INFO

Quand envisager un *sham* ?

Il est possible de recourir à un *sham* dans les cas de figure suivants :

- Le critère principal est rapporté par le patient (douleur, qualité de vie...);
- Un effet lié aux attentes du patient ou à la procédure peut se produire, notamment lorsque le dispositif est innovant, le geste invasif ou visible pour le patient ;
- L'insu patient et/ou évaluateur est réaliste et vérifiable ;
- Le *sham* n'ajoute pas de risque inutile : la procédure simulée est réduite au strict nécessaire et la plus sûre possible ;
- Il existe une incertitude sur le bénéfice du DM/DMN et il n'y a aucun comparateur de référence ;
- Les alternatives moins complexes ne suffisent pas à répondre à la question clinique.

Les bonnes pratiques consistent à définir, si cela se révèle pertinent, des règles de sortie anticipée avec un passage au traitement actif et à mesurer le succès de l'insu.

qualité du dossier. En France, l'évaluation CPP/ANSM porte sur la description du bras *sham*, et notamment du risque additionnel lié à la procédure simulée, des moda-

lités de vigilance, ainsi que de l'information et du consentement des participants. Aux États-Unis, la FDA met fortement l'accent sur le contrôle des biais et le choix d'un comparateur adéquat, ce qui rend un sham particulièrement pertinent lorsqu'il est éthiquement acceptable et réalisable en pratique.

Méthodologie : quels designs, quelles précautions ?

L'ERC comparant dispositif actif et sham constitue le design de référence, idéalement avec patient et évaluateur en insu (aucun des deux ne connaît le dispositif reçu, actif ou non). La standardisation de la procédure (notamment pour les DM opérateur-dépendants) et une randomisation rigoureuse (allocation imprévisible) sont essentielles.

Il existe des alternatives lorsque le sham n'est pas possible : comparateur actif (prise en charge de référence, le cas échéant), évaluation en insu par un comité indépendant, choix de critères objectivables (mesures instrumentales, imagerie...), ou exposition différée avec possibilité de passage au traitement actif selon des règles prédéfinies. L'analyse doit anticiper les déviations au protocole et l'éventuelle levée de l'insu, avec des analyses de sensibilité adaptées.

La crédibilité du sham conditionne l'interprétation. Il est recommandé, en fin de suivi, de demander au patient - et/ou à l'évaluateur/l'investigateur - d'indiquer quel traitement il pense avoir reçu (actif ou sham) et d'identifier les facteurs pouvant rompre l'insu (sensations, effets indésirables distinctifs, réglages), afin de limiter ces situations et d'en tenir compte dans l'analyse.

Conception et mise en œuvre d'un sham

Concevoir un sham crédible est un enjeu à part entière : il s'agit d'assurer une équivalence d'expérience, sans activer de mécanisme thérapeutique, et de conserver une

logistique proche du dispositif actif. Cela implique souvent des spécifications techniques (par exemple un mode inactif), des tests de sécurité confirmant l'absence d'effet non intentionnel, des procédures opératoires standardisées et une formation des évaluateurs/investigateurs. Un point d'attention réglementaire est d'anticiper le statut du sham : s'il s'agit d'une version modifiée du dispositif actif, ses caractéristiques, sa fabrication et la gestion des risques doivent être décrites dans le dossier d'investigation, indépendamment du marquage CE du dispositif commercial. Même en l'absence d'effet attendu, la vigilance à l'égard des événements indésirables doit être adaptée, et le coût de développement et de production du sham - souvent sous-estimé - peut constituer un frein, notamment pour les structures aux ressources limitées.

En conclusion...

Le sham constitue un levier méthodologique puissant pour établir l'effet propre d'un DM/DMN lorsque l'effet placebo et/ou l'effet procédure peuvent biaiser l'évaluation. Son usage doit rester ciblé : justifié scientifiquement, défendable éthiquement et maîtrisé sur le plan opérationnel. Plutôt qu'une solution universelle, le sham doit être envisagé comme un comparateur méthodologique parmi d'autres ; lorsqu'il peut être mis en œuvre, il permet souvent d'obtenir le niveau de preuve le plus convaincant. (eg)

www.afcros.com

- [1] Bhatt DL, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension (SYMPPLICITY HTN-3). *N Engl J Med*. 2014.
- [2] Buchbinder R, et al. Vertebroplasty vs sham procedure for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009.



Abonnez-vous gratuitement à notre newsletter pour ne manquer aucune de nos actualités !



