

UE 10 épidémiologie

GAULT

07/03/12 à 10h30

ronéotypeur : Julie Gauthey

ronéolecteur : Bastien Garnier

### Cours 3 Évaluation thérapeutique

Ce cours devait être traité en dernier (initialement prévu le 21/03), la prof n'a fait aucun commentaire à ce sujet.

## SOMMAIRE

Etudes quasi-expérimentales (avant-après)

Essais cliniques contrôlés randomisés

- validité interne

  - biais de sélection

  - biais de performance / détection

  - biais d'attrition

- validité externe

- nombre de sujets nécessaire

**L'évaluation thérapeutique** a pour but d'évaluer l'efficacité ou la tolérance d'un traitement médicamenteux ou d'une stratégie de prise en charge (on parle d'une intervention plus généralement). Différent d'une évaluation diagnostique qui évalue un test diagnostique et non une thérapeutique.

Une intervention thérapeutique est ce qui est prescrit par un médecin à un malade pour améliorer son état de santé. Ce n'est pas forcément un médicament ( par exemple : dispositif médical, chirurgie, conseils hygiénodététiques, acupuncture, rééducation ).

## I / Etudes quasi-expérimentales ( ou études avant-après )

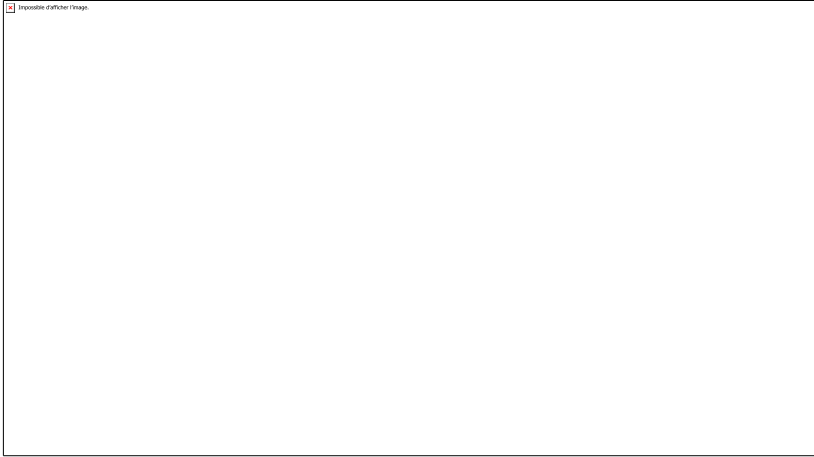
Consistent à évaluer un **critère de jugement principal** sur une **population d'étude** (échantillon de la population générale), **avant et après l'intervention**.

Ex : On fait des injections intradiscales de dextrose (= intervention) chez des patients lombalgiques chroniques (=population d'étude). Le seuil de douleur (=critère de jugement) passe alors de 9 à 2 en deux mois.

La réponse à un traitement (comme l'évolution du seuil de douleur de l'exemple), peut s'expliquer par différents facteurs:

- **L'histoire naturelle de la maladie** (en l'absence de traitement, une maladie chronique ou aiguë s'intensifie, disparaît, se stabilise ...). Il faut pouvoir distinguer l'évolution naturelle de la maladie et l'effet du traitement.
- **L'effet Hawthorne** : C'est l' amélioration de la maladie liée à des modifications du comportement d'un patient, du fait qu'il participe à une étude. On apporte une attention particulière au malade, on s'occupe plus de lui, il va mieux.
- **L'effet placebo** : c'est un effet thérapeutique non spécifique associé l'administration d'un placebo (qui n'a aucune propriété pharmacologique mais qui est perçu par le patient comme un médicament).
- **Effet réel du traitement** : Pour évaluer l'efficacité réelle du traitement, il faut contrôler les trois autres facteurs (cités au-dessus).

A chaque ajout d'un effet, la réponse au traitement est meilleure.



Dans les études avant-après, il n'y a pas de contrôle de l'histoire naturelle de la maladie, de l'effet Hawthorne ni de l'effet placebo. Les **conclusions sont biaisées** (erronées). De plus, il n'y a pas de groupe contrôle, on évalue l'amélioration sur un seul groupe de patients, c'est une **évaluation absolue**.

=>Ce type d'étude **ne permet pas de conclure à l'efficacité du produit** (pas de lien de causalité entre le traitement et l'amélioration).

## II / Essais cliniques contrôlés randomisés ( ECR)

Ces essais comparent amélioration dans un **groupe traité**, avec un **groupe contrôle** (témoin) ,comparable au groupe traité, qui n'a pas reçu l'intervention. On contrôle les facteurs d'amélioration de la maladie autres que l'effet traitement.

On administre le traitement (l'intervention) à un groupe et le groupe contrôle reçoit un placebo. On compare ensuite le résultat de l'évaluation du critère de jugement.

Si on trouve une différence entre les deux groupes, on se demande si elle est réelle ou dû « à la chance » (imputable aux seules fluctuations d'échantillonnage du pourcentage de succès que l'on observerait même si les deux traitements étaient identiques).

Pour cela, on réalise un **test statistique** qui donne la probabilité d'obtenir une différence au moins égale à celle observée avec pour seule cause le hasard ( par exemple si le placebo et le traitement avaient le même effet). Si le test donne une probabilité de 5% ou moins (seuil arbitraire) on dit que les deux pourcentages diffèrent significativement de 5%.

Attention ! Une différence significative ne veut pas dire que le traitement est efficace.

Pour prouver une causalité entre amélioration et effet traitement, il faut :

- une différence d'amélioration statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe contrôle.
- Un essai clinique sans biais, avec une bonne validité interne.

### A) Validité interne

C'est la **qualité méthodologique** d'une étude. On évalue à quel point les résultats de l'étude

sont corrects pour la population étudiée.

Dépend de la méthodologie d'étude utilisée, elle est menacée par les biais.

Biais : c'est la différence systématique entre l'effet mesuré et l'effet réel.

### 1) *biais de sélection*

S'observe quand les deux groupes constitués ne sont pas comparables ( les caractéristiques des patients ne sont pas réparties uniformément).

Ces caractéristiques peuvent être le sexe, l'âge, la sédentarité, l'obésité etc et peuvent rendre les patients d'un groupe plus vulnérables.

Pour assurer la **comparativité initiale** des groupes, on limite le biais de sélection par :

La **randomisation** : répartition aléatoire du traitement par tirage au sort. Assure l'équilibre des caractéristiques connues et inconnues dans chacun des groupes. D'autant plus efficace que l'effectif est important.

-Le **principe de l'assignation secrète** qui consiste à dissimuler la liste de la répartition des interventions (= la séquence d'allocation) au médecin. Il permet d'éviter que le médecin ne veuille décider de diriger un patient vers un groupe d'intervention (pour qu'il puisse bénéficier du traitement plutôt que du placebo par exemple). Seul le hasard doit décider de l'administration du traitement.

-La **clause d'ambivalence** précise que tout patient inclus dans une étude doit pouvoir recevoir indifféremment l'un des deux traitements. Il ne doit pas y avoir de contre indication à l'un des deux. Par exemple, les injections intradiscales sont contre indiquées pour les patients sous anti-coagulants, il n'y aura donc pas ce type de patient inclus dans l'étude.

Il faut donc que les deux groupes ne diffèrent initialement que par la nature du traitement reçu.

=>La randomisation garantit que les facteurs déterminants de l'évolution soient également répartis entre les deux groupes (traité et contrôle). Elle assure la **comparabilité initiale** des deux groupes.

Elle n'assure pas que les deux groupes soient identiques mais qu'ils se ressemblent.

### 2) *biais de performance / mesure (ou détection)*

**Biais de performance** : différence systématique lors de l'administration des soins en dehors du traitement à l'étude ( par exemple lors de la réalisation de l'intervention, de l'intensité du suivi, de la prescription et utilisation des co-interventions, de la compliance au traitement, de l'adhésion au protocole d'étude).

**Biais de mesure** : différence lors de l'évaluation des critères de jugement.

Afin de maintenir une comparativité initiale, et limiter ces deux biais, on met en place :

**L'insu** : Tentative de ne pas informer les participants de l'étude (malade, équipe soignante, évaluateur) du type de traitement reçu depuis le début jusqu'au recueil du critère de jugement. Permet d'éviter les modifications de comportement pouvant biaiser les résultats.

On conserve l'égalité dans le suivi des patients, indépendamment des effets du traitement. (c'est à peu près le double aveugle).

-Si le malade connaît la nature de son traitement :

il peut modifier son comportement, son mode de vie, son observance, fausser son propre jugement sur l'effet ressenti ; s'il appartient au groupe contrôle, il peut minimiser les effets ressentis.

-Si le médecin connaît la nature du traitement :

Influe sur le cours de la maladie, sur la qualité des soins, sur l'écoute, sur les conseils, peut modifier la surveillance des effets indésirables et l'évaluation du traitement.

-Si l'évaluateur connaît la nature du traitement :

modifie sa façon de poser des questions, influence la mesure de l'efficacité.

Importance du type de critère de jugement :

– critères durs ou objectifs : on les choisit idéalement, surtout quand l'insu n'est pas respecté ou n'est pas possible (ex de critères : décès, nombre de jour d'arrêt de travail, consommation d'AINS...)

- critères mous ou subjectifs : déclarés par le patient (ex : symptômes déclarés)

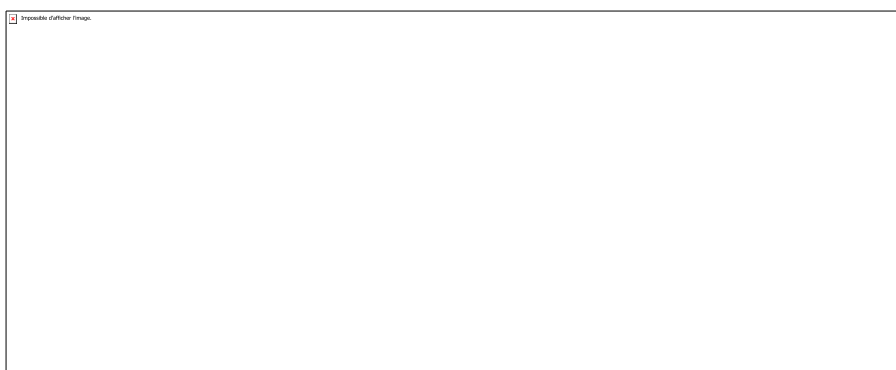
Pour obtenir l'insu, le placebo doit être indiscernable du traitement actif (si l'utilisation d'un placebo n'est pas éthique, on administre le traitement de référence).

Pour être identique, il doit avoir :

-similarité des caractéristiques physiques : pour un comprimé : même goût, même couleur/forme/consistance... ; si injection : sérum physiologique, poche et tubulure masquées...

-similarité des effets indésirables : exemple : rifadine et urines rouges

-similarité du schéma posologique : on peut utiliser un double placebo : si un traitement de référence n'a pas le même nombre d'administrations que le traitement à tester, on complète avec des placebos afin que les deux groupes aient l'impression de recevoir la même chose, au même moment.



Pour les traitements non médicamenteux, il est difficile d'avoir des placebos ( pour la chirurgie, la rééducation ...). L'insu n'est pas toujours possible. (en acupuncture, on utilise des aiguilles superficielles, pour les dispositifs médicaux, on laisse les appareils éteints ...). On choisit idéalement un critère de jugement objectif.

Pour que l'évaluation soit comparable, il faut :

- insu du traitement reçu
- standardiser conditions et techniques de mesure
- centraliser la mesure du critère de jugement ( améliore la reproductibilité)

### 3) *Biais d'attrition*

(Selon la définition du dictionnaire : usure destinée à éliminer les parties anguleuses)  
C'est le contraire de rétention : cela concerne donc les patients qui sortent de l'étude.

C'est une différence systématique survenant au moment de l'analyse statistique, quand on écarte certains patients randomisés (l'analyse élimine par exemple les patients perdus de vue, ou conserve uniquement un groupe précis au sein de l'échantillon - uniquement les femmes de plus de 40 ans etc-).

L'exclusion des patients qui arrêtent le traitement entraîne un **biais d'attrition** ; les raisons de l'arrêt du traitement sont en rapport avec le pronostic, l'évolution de la maladie. Cet arrêt n'est pas dû au hasard.

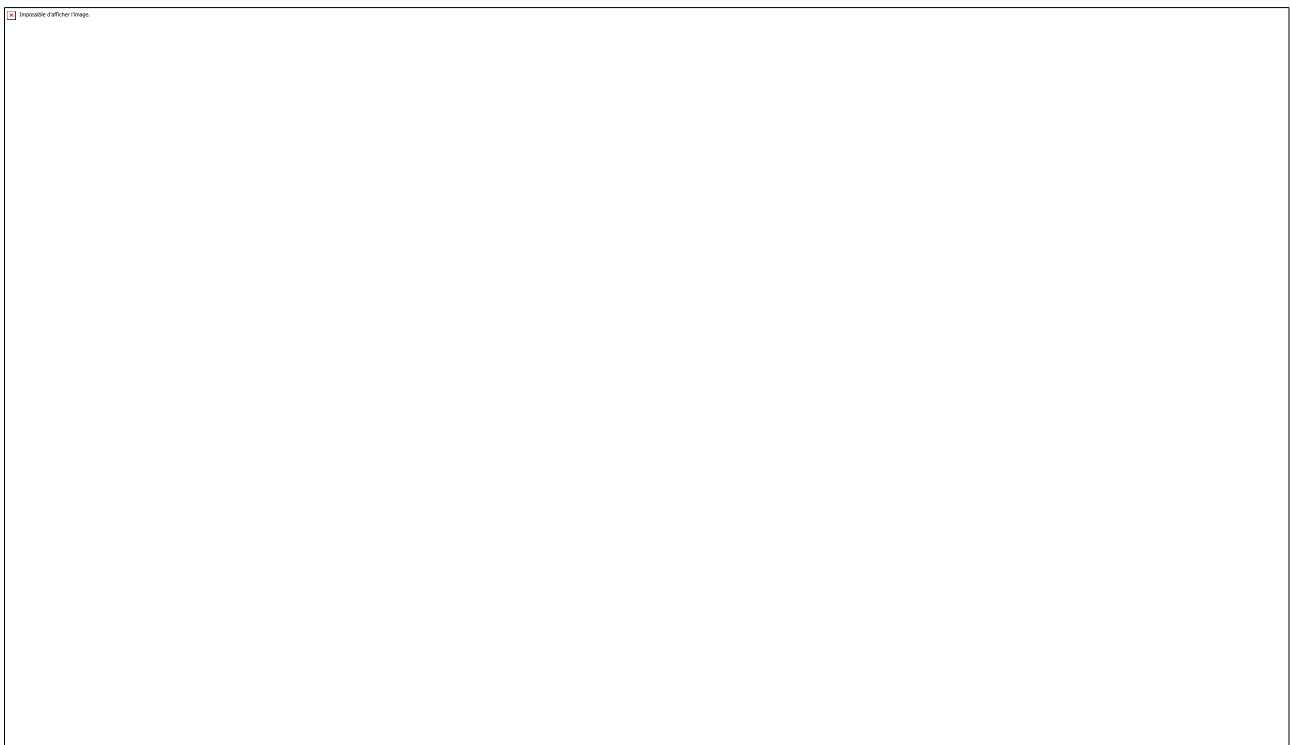
Les patients compliants, que l'on suit tout au long de l'étude ont un meilleur pronostic que des patients perdus de vue/qui ne peuvent pas recevoir leur traitement/non observants.

Pour conserver la comparabilité initiale, conserver l'avantage de la randomisation et éviter les biais d'attrition, il faut :

**L'analyse en intention de traiter (ITT)** : Il faut analyser tous les patients randomisés et les analyser dans leur bras de randomisation (c'est à dire, s'ils ont changé de traitement au cours de l'étude, on fait comme s'ils avaient conservé le traitement qui leur était attribué par tirage au sort au début).

Chaque patient inclus dans l'étude doit être pris en compte dans l'analyse statistique ( même s'il a arrêté son traitement), il faut mesurer le critère de jugement chez tous les participants.

Schéma général pour avoir une bonne validité interne :



## B) Validité externe (généralisabilité)

Permet de juger de l'applicabilité des résultats à la population générale (= permet de voir si on peut généraliser les résultats ). Pour cela, on a différents critères :

- critères d'éligibilité ( ce sont les critères d'inclusion/exclusion de l'étude)
- mode de recrutement des patients (par une campagne, au cours d'une consultation ...)
- centres dans lesquels l'étude est réalisée (unicentrique/polycentrique et type-CHU etc-)
- prise en charge et adhérence au traitement
- co-intervention (les traitements suivis à côté sont-ils autorisés, sont-ils les mêmes dans les deux groupes?)

Il y a souvent une **hypersélection** dans les essais cliniques ( les critères d'éligibilité sont très stricts). L'hypersélection permet d'avoir plus de chance de montrer l'effet du produit quand il existe, mais pose un problème pour la généralisabilité ultérieure.

=> Pour avoir une bonne étude, il faut avoir un équilibre entre une bonne validité interne (qui permet de bien évaluer l'effet du produit) et une bonne validité externe (qui permet à l'étude d'être plus généralisable). Si on a une bonne validité interne, on perd en validité externe et inversement.

## C) Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets dépend de plusieurs paramètres :

- risques consentis
- effet du produit de référence (on appelle ce produit B)
- différence escomptée ou attendue entre l'effet de A (le produit testé) et l'effet de B

### *1) Les risques consentis*

#### **• Le risque de première espèce ( $\alpha$ )**

C'est le risque de conclure à une supériorité de A sur B alors qu'elle n'existe pas. (on définit le seuil à 5% )

ex : si on dit que  $A > B$  , on a 95% de chance de dire vrai.

#### **• Le risque de deuxième espèce ( $\beta$ )**

C'est le risque de conclure à tort qu'il n'y a pas de différence entre A et B.

Ce risque varie entre 5 et 20%.

Si  $\beta=20\%$ , alors  $1-\beta=80\%$  (c'est la **puissance** de l'étude)

Si l'étude n'est pas concluante quant à la supériorité de A sur B, alors on a 20% de chance de se tromper.

### *2) effet du traitement de référence (ou absence de traitement)*

C'est l'effet connu antérieurement du produit de référence ( qu'on a grâce à la littérature, à l'expérience clinique ...).

### *3) Différence escomptée entre A et B*

À combien estime-t-on l'effet de l'intervention pour que le traitement testé soit cliniquement plus utile que B ?



Quelle différence souhaite-t-on mettre en évidence dans l'étude ?

Ex : Si on teste un traitement anti-hypertenseur, de combien devra-t-il faire baisser la pression artérielle diastolique pour être plus efficace que le traitement de référence ?

=> Plus le nombre de sujets est important plus il est facile de mettre en évidence une différence d'efficacité entre les deux traitements, la puissance de l'étude sera élevée. Si la différence que l'on cherche à mettre en évidence est petite, il faudra inclure beaucoup de sujets dans l'étude.

Avec un petit nombre de sujets, l'amplitude de l'effet du traitement mise en évidence sera faible.

#### **IV/ Phases d'études cliniques**

Pendant le développement des médicaments, il y a plusieurs phases.

La phase pré-clinique (tests sur les animaux), suivit de différentes phases cliniques (chez l'Homme).

=> Phase I : première administration chez l'Homme

- détermine les conditions de tolérance humaine (posologie où l'on observe des effets indésirables)
- détermine la pharmacocinétique
- utilise des volontaires sains si la toxicité escomptée est limitée (si toxique : on fera les essais sur des malades directement)
- peu de patients (10-20)

=> Phase II

- étudie efficacité pharmacologique
- détermine conditions d'efficacité, la relation dose-effet
- définit les modalités thérapeutiques (posologie, voie d'administration...)
- volontaires malades en petit nombre (50-100)

=> Phase III : essai thérapeutique randomisé

- étudie l'efficacité thérapeutique avec des critères cliniques
- comparaison au placebo/traitement de référence
- volontaires malades en grand nombre (>1000 sujets)

Technique de référence pour évaluer l'efficacité d'une intervention, le niveau de preuve est élevé.

=> Phase IV : Après la mise sur le marché

- étudie la tolérance et l'efficacité dans les conditions usuelles de prescription
- le nombre de patients est très élevé (vie réelle donc peut être >1 million)
- vise à détecter les effets secondaires rares et tardifs ( qui ne peuvent pas être décelés en phase III)

A retenir :

Les critères de validité d'un essai clinique sont :

- l'existence d'un groupe contrôle
- la validité interne

biais de sélection limité par la randomisation

biais de performance/détection (ou mesure) limité par l'insu

biais d'attrition limité par l'analyse en intention de traiter

- la validité externe (applicabilité des résultats dans la vie réelle)