

# P2

# Evaluation Thérapeutique

Nathalie GAULT  
nathalie.gault@bch.aphp.fr

Département d'Epidémiologie, de Biostatistiques et de  
Recherche Clinique  
Hôpital Bichat – Claude Bernard  
Unité INSERM U738 : « Modèles et méthodes de l'évaluation  
thérapeutique »

# Plan

- Objectif
- Evaluation thérapeutique avant-après
- Essais cliniques
  - Validité interne
    - Biais de sélection
    - Biais de performance/ détection
    - Biais d'attrition
  - Validité externe
  - Nombre de sujets nécessaires
- Phases d'études cliniques

# Objectif

- Évaluation de l'efficacité ou de la tolérance d'un ***traitement*** médicamenteux ou non, d'une ***intervention***, d'une stratégie de prise en charge
  - Domaine de l'évaluation thérapeutique (par opposition à l'évaluation diagnostique qui évalue un test diagnostique)

# Objectif

- Une ***intervention thérapeutique*** est habituellement ce qui est prescrit par des médecins à des malades pour améliorer leur état de santé :
  - Médicaments
  - Dispositifs médicaux
  - Conseils hygiéno-diététiques
    - Régime
    - Exercices physiques
  - Chirurgie
  - Acupuncture
  - Rééducation

# Evaluation thérapeutique avant - après

# Évaluation thérapeutique

## Études avant - après

### Injections intradiscales de dextrose chez les patients lombalgiques chroniques

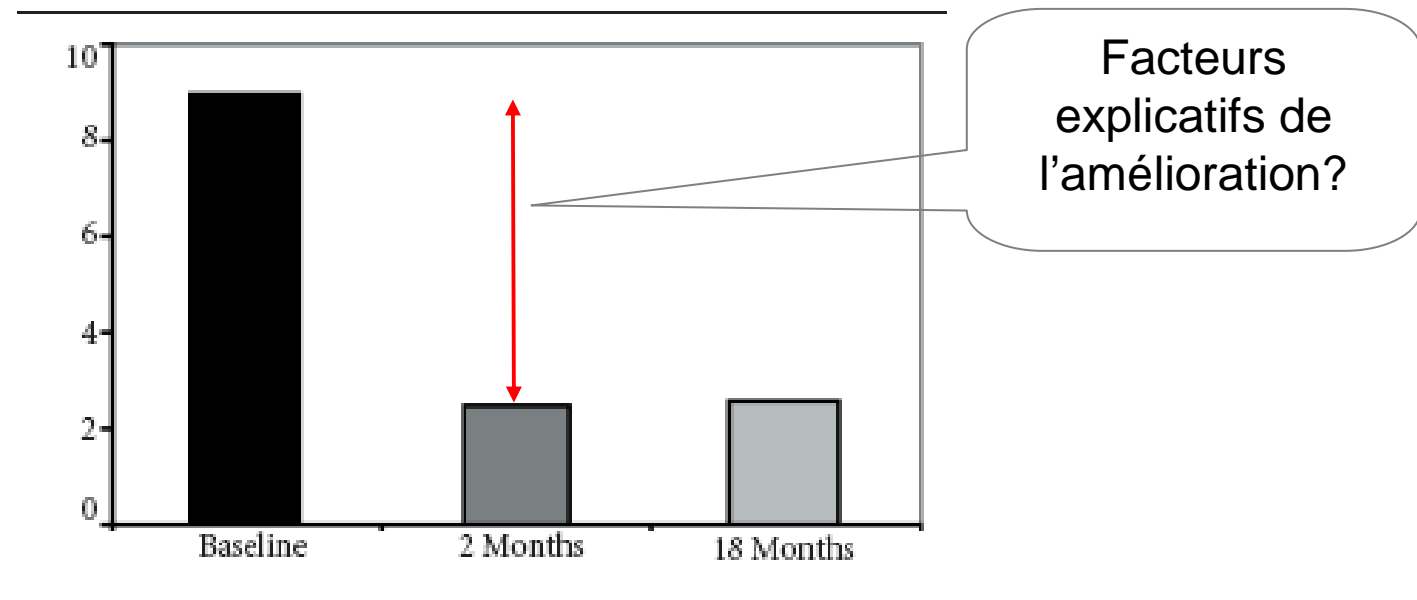


Fig 4. *Pain scores in responders*

***Treatment of painful advanced internal lumbar disc derangement with intradiscal injection of hypertonic dextrose.***  
Miller MR, Mathews RS, Reeves KD., Pain Physician. 2006 Apr;9(2):115-21.

# Évaluation thérapeutique

## Études avant - après

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

1. **Histoire naturelle** de la maladie : en l'absence de traitement, la maladie peut
    - s'améliorer
    - disparaître
    - se stabiliser
    - progresser
- Problème distinguer évolution naturelle de la maladie et effet du traitement

# Évaluation thérapeutique

## Études avant - après

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

### 1. ***Histoire naturelle*** de la maladie :

- *Exemples:*
  - maladies aiguës (grippe),
  - maladies chroniques qui évoluent par poussée



# Évaluation thérapeutique

## Études avant - après

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

- 2. Effet Hawthorne** : amélioration de la maladie liée à des modifications du comportement d'un patient, du fait qu'il participe à une étude (attention particulière attention accordée au malade)

# Évaluation thérapeutique

## Études avant - après

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

3. ***Effet placebo*** : tout effet thérapeutique « non spécifiques » associé à l'administration d'un placebo
  - Placebo : substance « inerte » dénuée d'activité pharmacologique mais perçue par le malade comme un médicament

# Évaluation thérapeutique

## Études avant - après

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

- 4. Effet réel du traitement** : pour évaluer l'effet réel du traitement, il faut **contrôler** les 3 autres facteurs (évolution naturelle, effet Hawthorne, effet placebo)

Les études avant-après : pas de contrôle de ces facteurs → conclusions erronées (biaisées)

# Evaluation thérapeutique

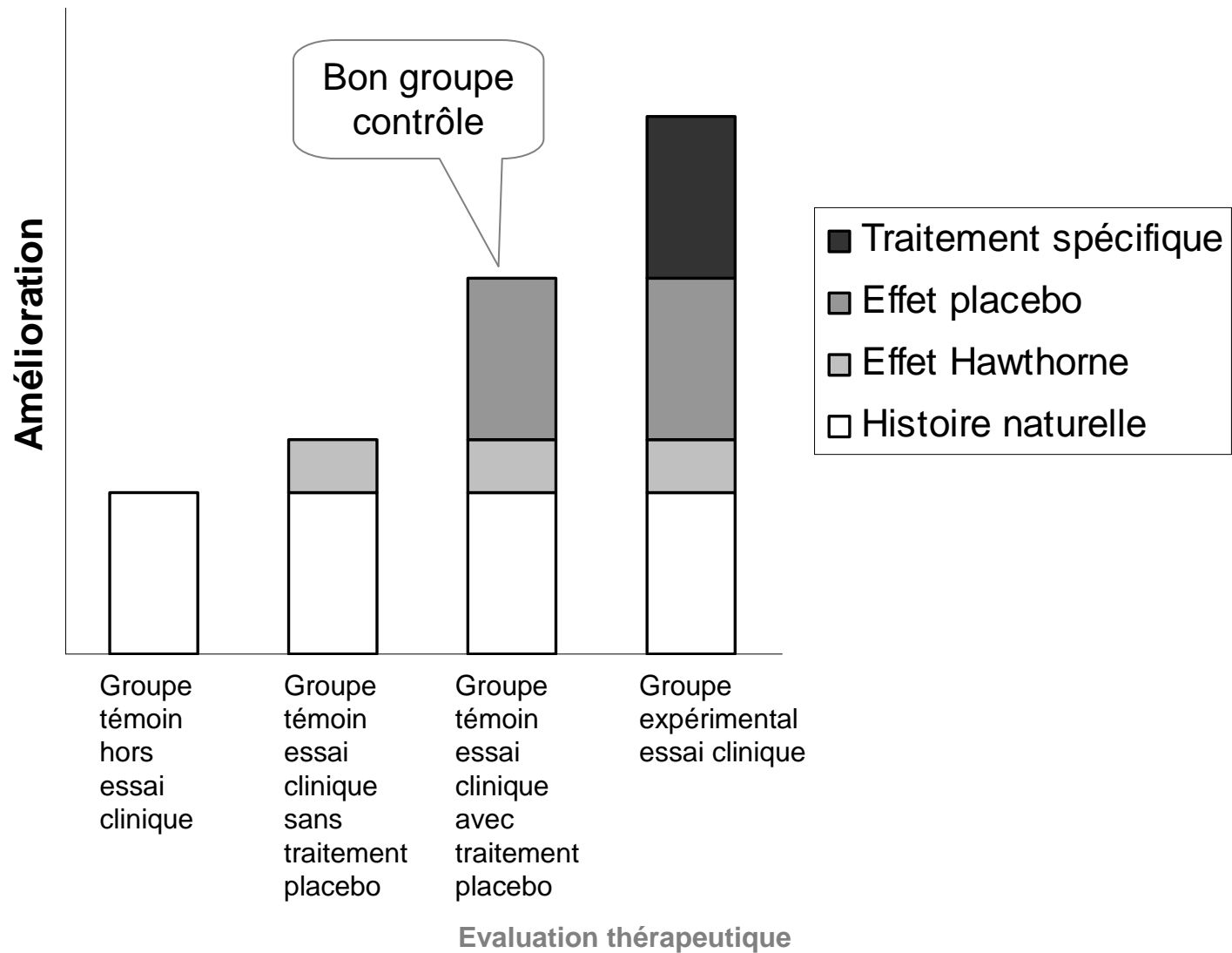
## Essais cliniques

# Essais cliniques

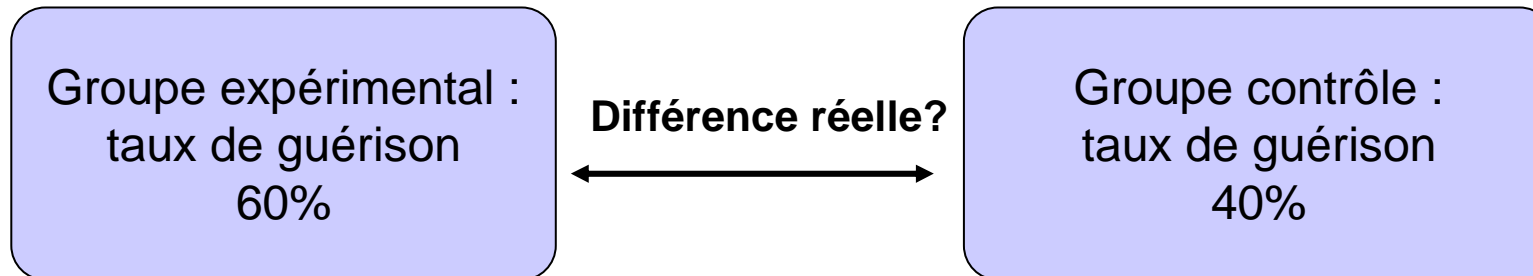
- Principe :
  - Evaluation de l'amélioration sur un groupe de patients
    - Exemple : 60% de succès (ou 60 % de patients améliorés avec le produit testé)
    - C'est une évaluation absolue
    - Ne permet pas de conclure à l'efficacité du produit (donc au lien de causalité)

- Obligation de **comparer** l'amélioration avec 1 **groupe contrôle** (ou témoin) qui n'a pas reçu le produit
  - **Contrôler les facteurs d'amélioration** de la maladie autre que l'effet du traitement

# Essais cliniques



# Essais cliniques



- Différence réelle ou différence imputable aux seules fluctuations d'échantillonnage du pourcentage de succès que l'on observerait si les 2 traitements ne différaient pas.
- **Test statistique** dont le résultat donne la probabilité d'obtenir du simple fait du hasard (si les taux de succès par le produit à tester et le placebo ne diffèrent pas dans la réalité) une différence au moins égale à la différence observée (60 % - 40 %)

# Essais cliniques

- Si cette probabilité à l'issue du test est égale ou inférieure à 5 % (***seuil choisi arbitrairement*** pour définir la signification), on dit alors que les deux pourcentages diffèrent significativement au risque 5 % (risque  $\alpha$ ).
- Imaginons que la différence d'efficacité des deux traitements comparés était inexistante, on aurait alors moins de 5 chances sur 100 de trouver une différence aussi grande que celle observée (60 % - 40 %).



# Essais cliniques

- **ATTENTION !!** Différence statistiquement significative ne signifie pas que le traitement est efficace
- Preuve de l'efficacité (ou ***causalité***)
  - Différence d'amélioration statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe contrôle
  - Essai clinique bien conduit (sans biais), bonne ***validité interne***

# Essais cliniques

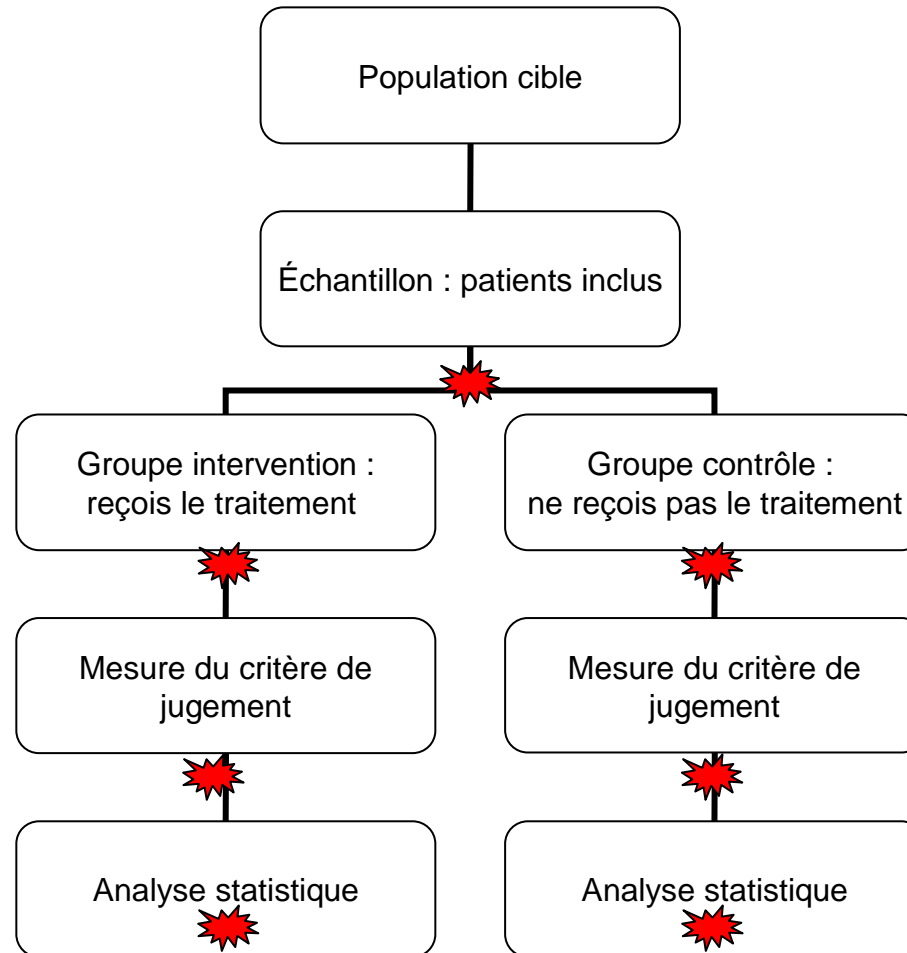
## Validité interne

# Validité interne

- **Validité interne** : à quel point les résultats d'une étude sont corrects pour la population étudiée
  - Dépend de la méthodologie d'étude utilisée
  - Menacée par les biais
- **Biais**: différence systématique entre l'effet mesuré et l'effet réel
  - distorsion des résultats

# Validité interne

✶ Biais possible  
menaçant la validité  
interne de l'étude



Evaluation thérapeutique

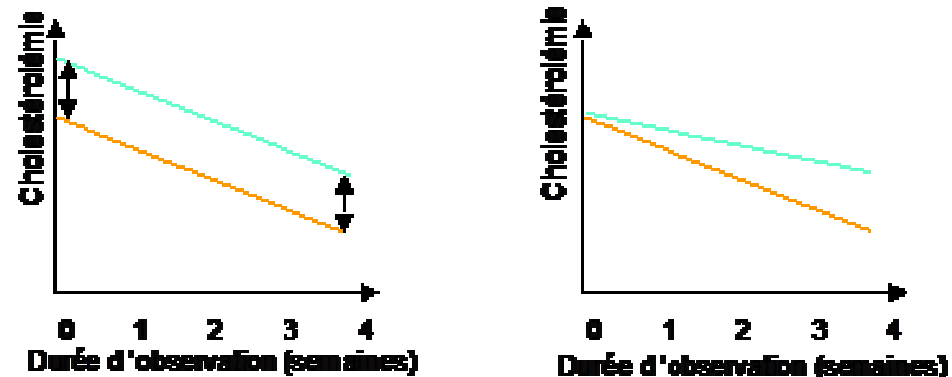
# Essais cliniques

## Validité interne

### Biais de sélection

# Biais de sélection

- **Biais de sélection** : les caractéristiques des patients ne sont pas réparties de façon uniforme entre les 2 groupes



- Comment faire pour assurer la **comparabilité initiale** des groupes?

# Biais de sélection

- ***Randomisation:***

- Répartition aléatoire du traitement, par tirage au sort
- Permet d'assurer la ***comparabilité initiale*** des 2 groupes, et l'équilibre des caractéristiques (connues et inconnues) des patients dans les 2 groupes (d'autant plus que le nombre de sujets par groupe est grand)

# Biais de sélection

- **Randomisation:**
  - S'il existe une différence entre les 2 groupes traités, on ne pourra l'imputer aux effets du traitement que si la comparaison a porté sur deux groupes comparables à tous égards c'est à dire ***ne différant que par la nature du traitement reçu***
    - même facteurs pronostics
    - même gravité de la maladie
    - même histoire naturelle



# Biais de sélection

- **1er essai randomisé** : Utilisation de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire.
  - Dans cet essai, la randomisation a été considérée comme le moyen d'éviter aux cliniciens d'avoir à choisir les patients qui allaient bénéficier de la streptomycine en période de pénurie.

# Biais de sélection

- **Randomisation:**
  - **Principe de l'assignation secrète** : consiste à dissimuler la séquence d'allocation au médecin, évite l'influence (inconsciente ou non) de l'assignation des patients vers un groupe d'intervention donné
  - Seul le hasard doit décider du traitement administré

# Biais de sélection

- **Randomisation:**
  - **Clause d'ambivalence** (ou équiivoise): tout patient inclus dans un essai est à même de recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements que le hasard lui assignera
    - *Exemple* : imaginons la comparaison d'une intervention chirurgicale versus un traitement médicamenteux, pas de contre-indication à l'un ou l'autre

# Biais de sélection

- **Randomisation:**

- La différence de taux de guérison entre le groupe traité et le groupe témoin ne peut être attribuée au seul effet traitement que si les deux groupes ne diffèrent que par leur traitement

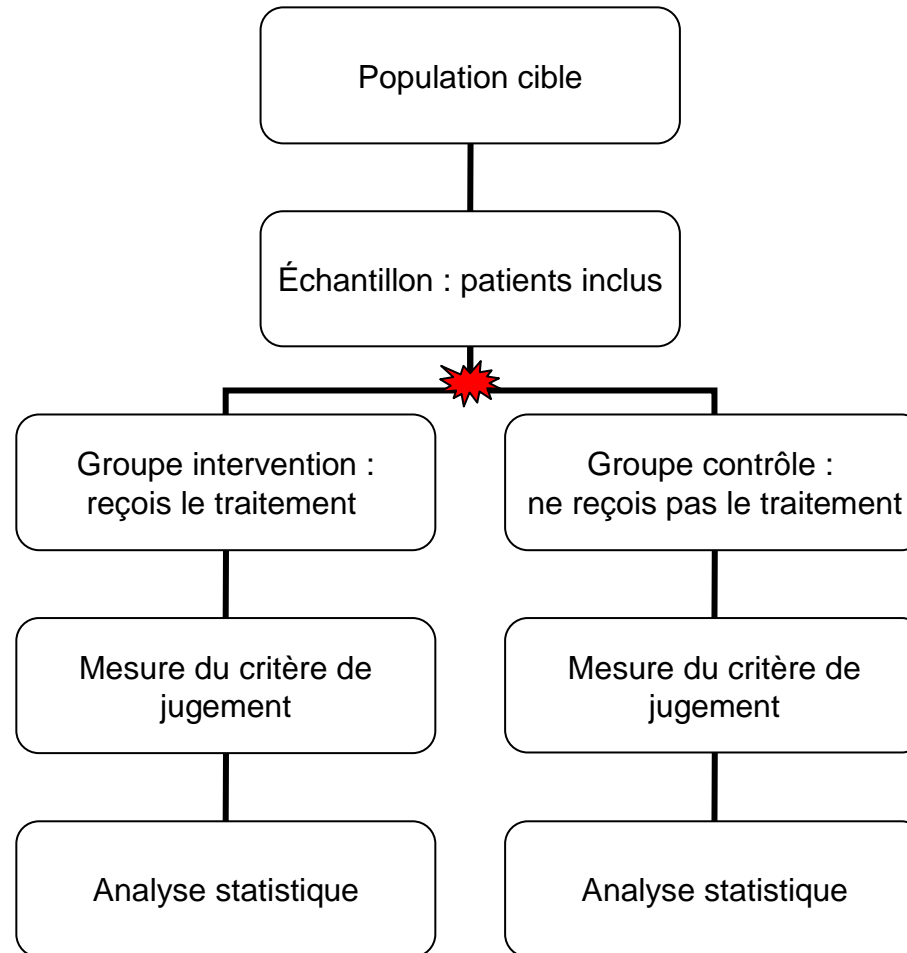
- La randomisation garantit (si échantillon suffisant) que tous les facteurs déterminants de l'évolution (connus ou inconnus) sont également répartis entre groupes traité et témoin. **Elle assure la comparabilité initiale.**

- Elle ne garantit pas que les 2 groupes soient identiques, mais augmente fortement la probabilité qu'ils le soient

# Biais de sélection

✶ Biais possible menaçant la validité interne de l'étude

*Biais de sélection*



*Randomisation*

Evaluation thérapeutique

# Essais cliniques

## Validité interne

Biais de performance /  
détection

# Biais de performance / détection

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

# Biais de performance / détection

- *Biais de performance* :
- ***Biais de détection*** :
  - différence systématique lors de l'évaluation des critères de jugement
  - Appréciation du critère d'efficacité du traitement
  - Évaluation des effets indésirables
- Comment faire pour maintenir la ***comparabilité initiale*** des groupes?



# Biais de performance / détection

- ***Insu :***

- tentative de ne pas informer les différents participants à une étude du type de traitement reçu par les patients (traitement actif ou placebo) afin d'éviter des modifications systématiques de leur comportement pouvant biaiser les résultats de l'étude
- Lecture ou appréciation des critères de jugement (même si c'est un critère dit objectif) doit se faire en aveugle par une personne ignorant la nature des traitement reçus (évaluateur)

- ***Le malade, l'équipe soignante et l'évaluateur doivent être tenus dans l'ignorance du traitement reçu***

# Biais de performance / détection

- ***Insu*** :
  - Si connaissance par le malade de la nature de son traitement, risque de :
    - modifier son comportement dans un sens différent selon le groupe auquel il appartient
    - retentir sur son mode de vie (régime,...)
    - modifier l'observance du traitement
    - fausser son propre jugement sur l'effet qu'il ressent (malade qui sait appartenir au groupe placebo aura tendance à minimiser ses résultats).

# Biais de performance / détection

- ***Insu*** :
  - Si connaissance par le médecin ou l'évaluateur du traitement reçu par le malade, risque de :
    - Influencer le cours de la maladie
    - Modification de la qualité des soins
    - Modification de l'écoute et des conseils donnés
    - Modification de la surveillance des effets indésirables et l'évaluation des traitements

# Biais de performance / détection

- ***Insu*** :
  - Influence du type de critère de jugement
    - Critères « durs » ou « objectifs » : d'autant plus que l'insu n'est pas respecté ou n'est pas possible
      - décès
      - certains examens complémentaires (biologie)
    - Critères « mous » ou « subjectifs »
      - symptômes déclarés par le patient, examen clinique
      - événement clinique ou thérapeutique

# Biais de performance / détection

- ***Insu*** :
  - L'insu assure la meilleure égalité possible du suivi, indépendamment des effets des traitements
  - Permet d'éviter les biais de performance
  - Permet d'éviter les biais de détection
- Comment faire pour obtenir l'insu ?

# Biais de performance / détection

- **Placebo :**
  - substance « inerte » dénuée d'activité pharmacologique mais perçue par le malade comme un médicament

# Biais de performance / détection

- Placebo de traitement médicamenteux :
  - Similarité des caractéristiques physiques du traitement actif et du placebo
    - Comprimé : même aspect, couleur, consistance, forme, goût (penser à masquer le goût)
    - Injection ou perfusion : sérum physiologique, poche+tubulure masquée

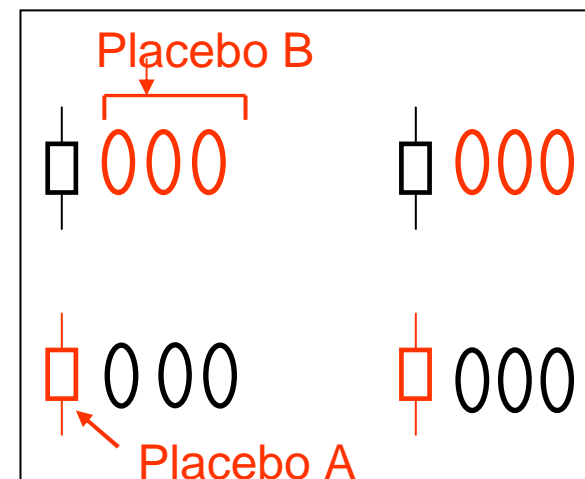
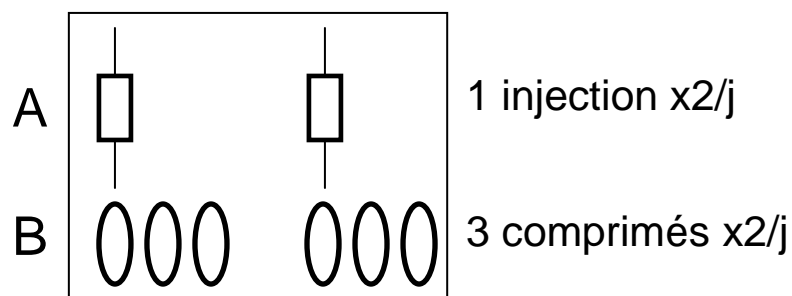
# Biais de performance / détection

- Placebo de traitement médicamenteux :
  - Similarité des caractéristiques physiques du traitement actif et du placebo
  - Similarité des effets indésirables
    - Exemple : Rifadine et urines rouges



# Biais de performance / détection

- Placebo de traitement médicamenteux :
  - Similarité des caractéristiques physiques du traitement actif et du placebo
  - Similarité des effets indésirables
  - Similarité du schéma posologique : double placebo



# Biais de performance / détection

- Placebo de traitement non médicamenteux :
  - Chirurgie ? Insu pas toujours possible...



Evaluation thérapeutique

# Biais de performance / détection

- Placebo de traitement non médicamenteux :
  - Chirurgie
  - Dispositif ou appareil médical : appareil éteint
    - Exemple : traitement par ultra-sons



Evaluation thérapeutique

# Biais de performance / détection

- Placebo de traitement non médicamenteux :
  - Chirurgie
  - Dispositif ou appareil médical
  - Accupuncture : aiguilles superficielles
  - Etc...

# Biais de performance / détection

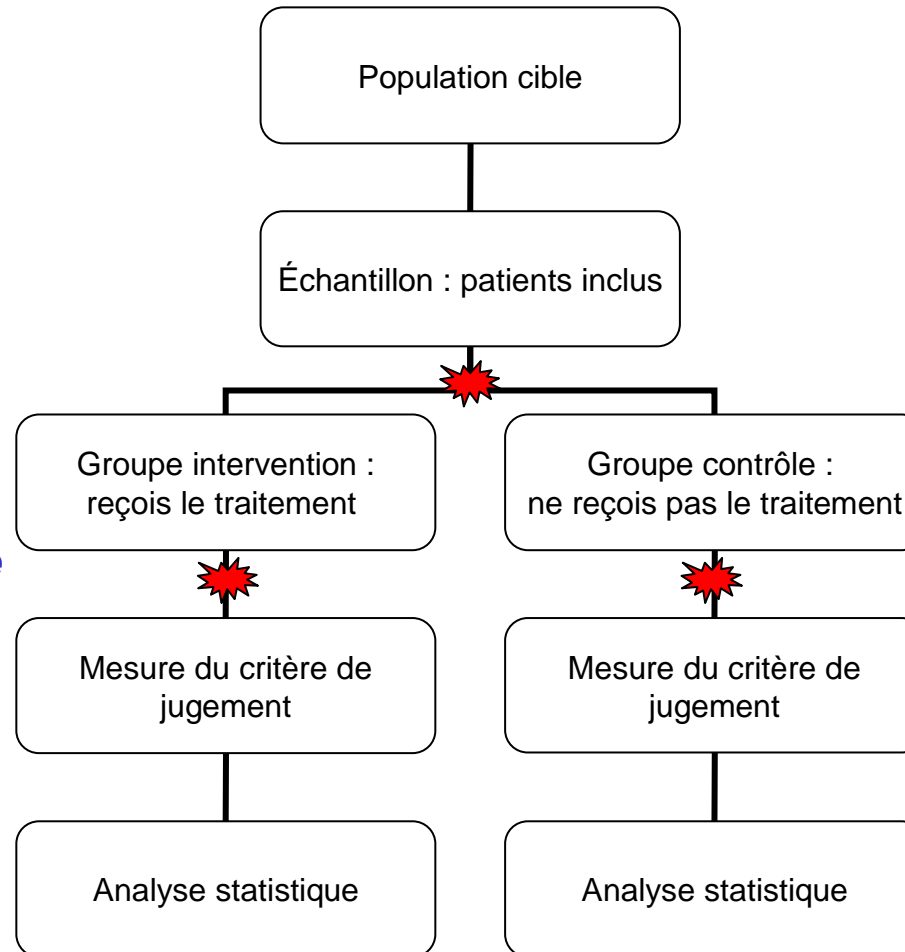
✶ Biais possible menaçant la validité interne de l'étude

*Biais de sélection*

*Randomisation*

*Biais de performance*

*Insu (placebo)*



Evaluation thérapeutique

# Biais de performance / détection

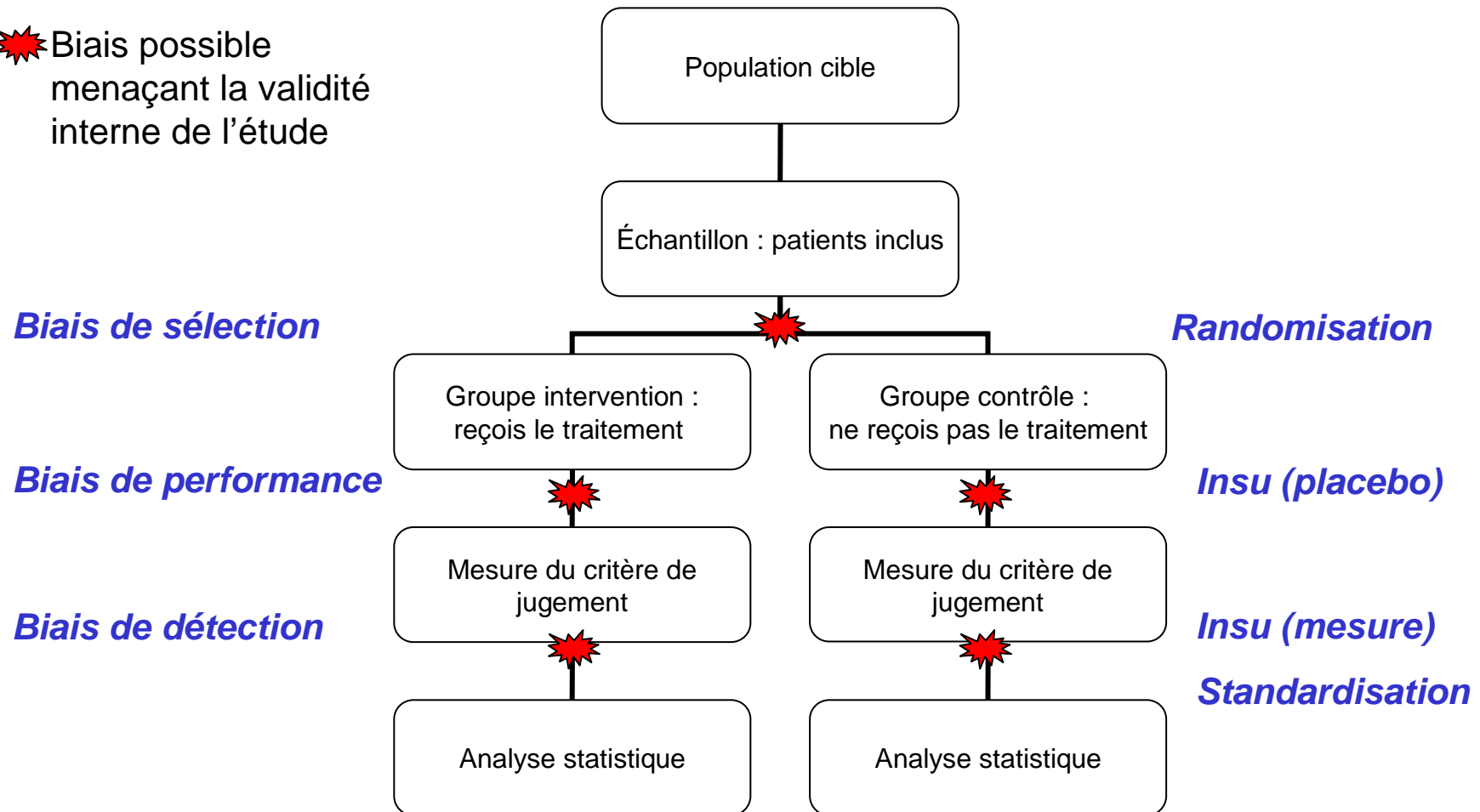
- Choix du ***critère de jugement principal*** :
  - ***Pertinents***, signifiants en termes cliniques
  - ***Consensuels*** dans la communauté médicale
  - ***Disponibles*** chez tous les sujets
  - Recueil pas trop pénible pour les patients
  - Mesure
    - ***facile***
    - ***précise***
    - ***reproductible***
    - ***discriminante***
    - ***sensible au changement***
  - Critère ***objectif*** (si possible)

# Biais de performance / détection

- Appréciation identique du critère de jugement dans les 2 groupes
  - en **aveugle** du traitement reçu
  - **Standardiser** conditions et technique de mesure
  - Si possible **centralisation** de la mesure du critère de jugement pour améliorer la reproductibilité

# Biais de performance / détection

✶ Biais possible menaçant la validité interne de l'étude



Evaluation thérapeutique



# Essais cliniques

## Validité interne

### Biais d'attrition

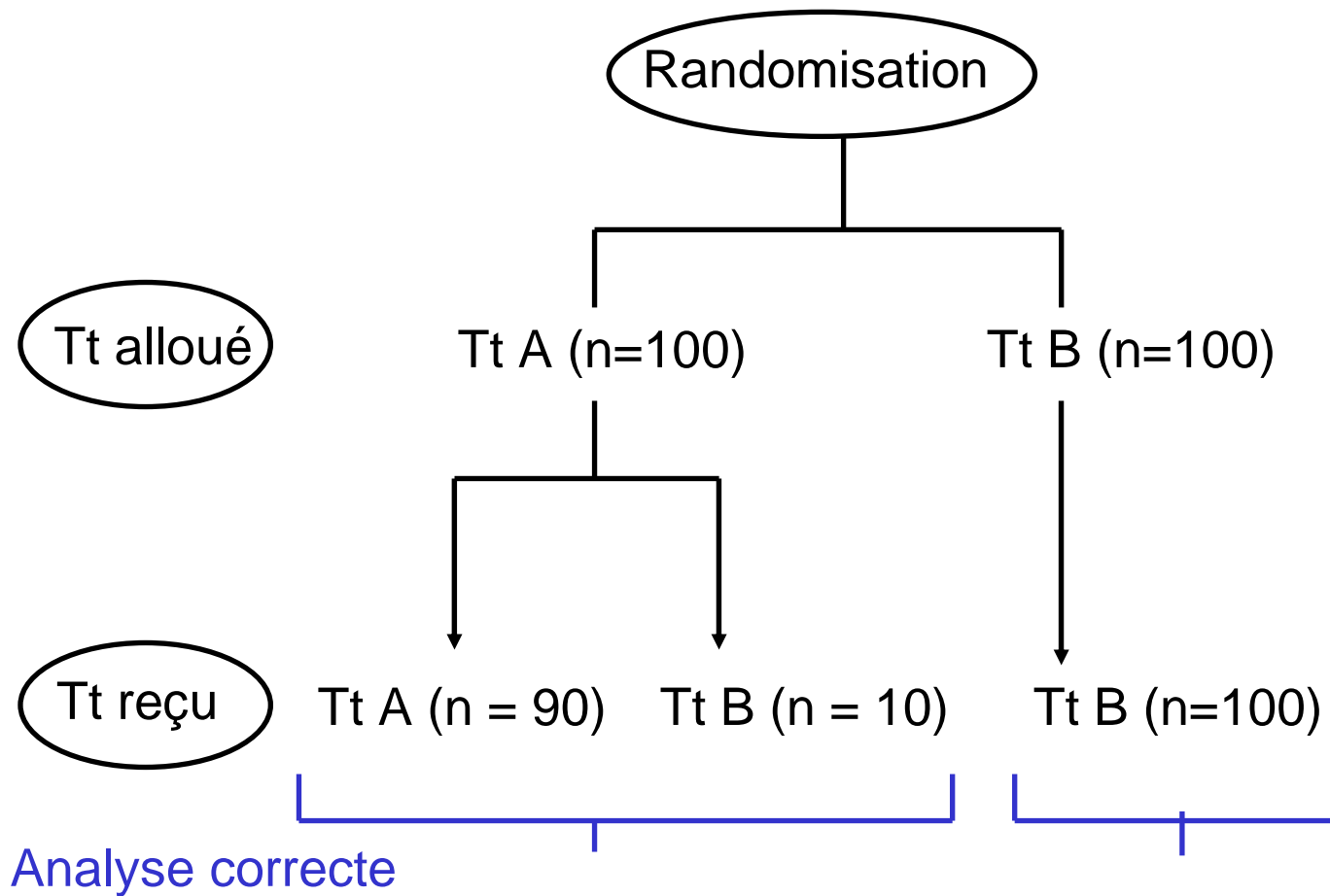
# Biais d'attrition

- ***Biais d'attrition:***
  - Différence systématique survenant au moment de l'analyse, quand des patients randomisés sont écartés de l'analyse statistique
    - *Ex* : analyse uniquement des patients de sexe féminin et de moins de 40 ans
    - *Ex* : analyse éliminant les patients perdus de vue
- Comment faire pour maintenir la ***comparabilité initiale*** des groupes?

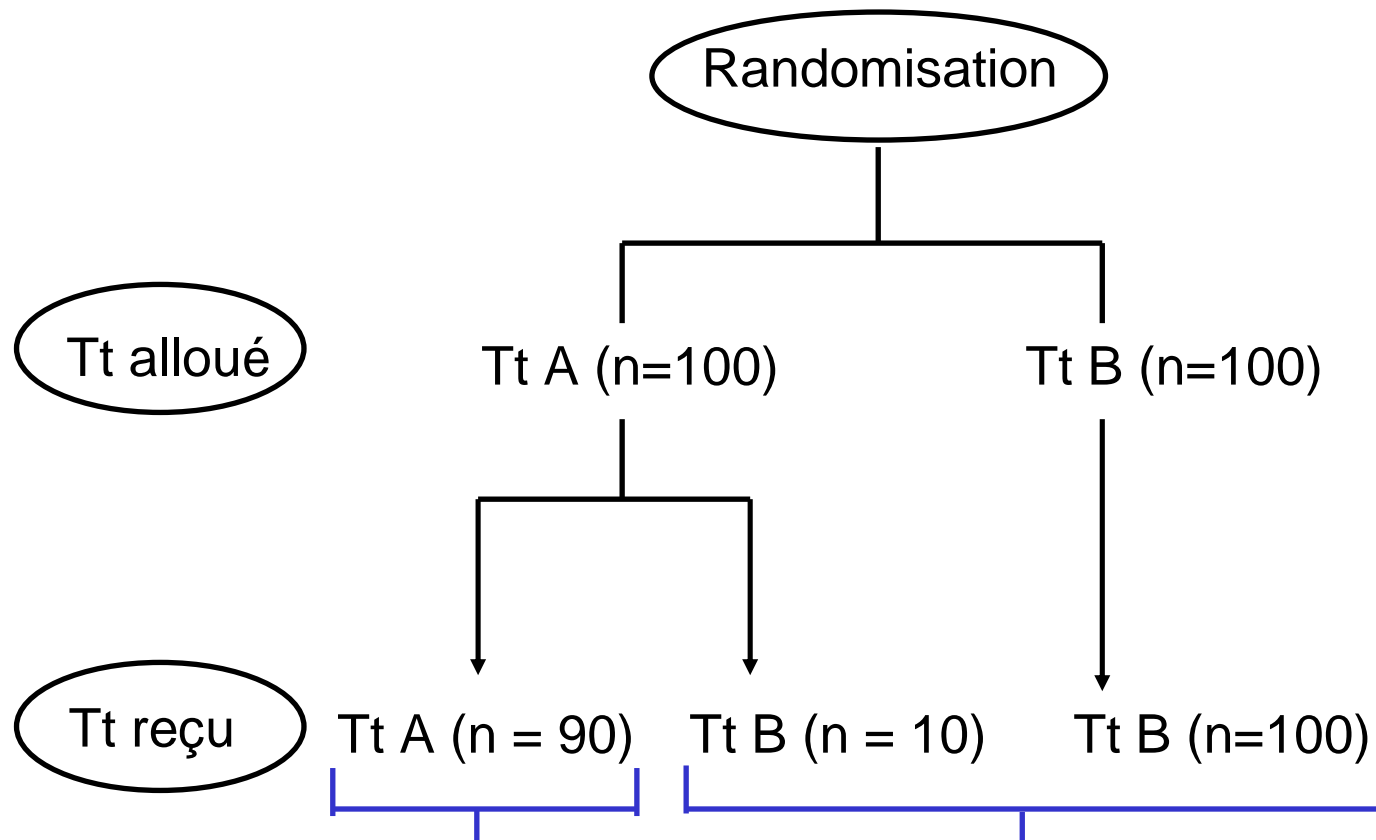
# Biais d'attrition

- Analyse en Intention de traiter (ITT) :
  - Analyse de tous les patients randomisés
  - Analyse des patients dans leur bras de randomisation

# Biais d'attrition

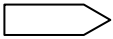


# Biais d'attrition

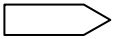


Analyse incorrecte

# Biais d'attrition

Patients n'ayant pas reçu le traitement alloué  exclus des analyses?

# Biais d'attrition

Patients n'ayant pas  exclus des analyses?  
reçu le traitement alloué



Raisons d'arrêt du traitement = en rapport avec le pronostic

# Biais d'attrition

- Les patients les plus compliants ont le meilleur pronostic ! Les patients non observants ou ne pouvant pas recevoir leur traitement ont un moins bon pronostic que les autres, même lorsque le traitement reçu est un placebo
- Les patients suivis tout au long de l'essai ont une plus forte probabilité de s'améliorer que les perdus de vue



# Biais d'attrition

- Si arrêt du traitement : suivre le patient jusqu'à la fin de l'étude pour mesurer le critère de jugement
- Chaque patient inclus dans l'essai doit être pris en compte dans les conclusions

# Biais d'attrition

- Si patient perdu de vue
  - Mesure du critère de jugement impossible : données manquantes
  - Tableau d'analyse en ITT impossible
    - Méthodes d'imputation des données manquantes

# Biais d'attrition

- Analyse en Intention de traiter (ITT) :
  - Evite les biais d'attrition
  - Préserve les avantages de la randomisation

# Biais d'attrition

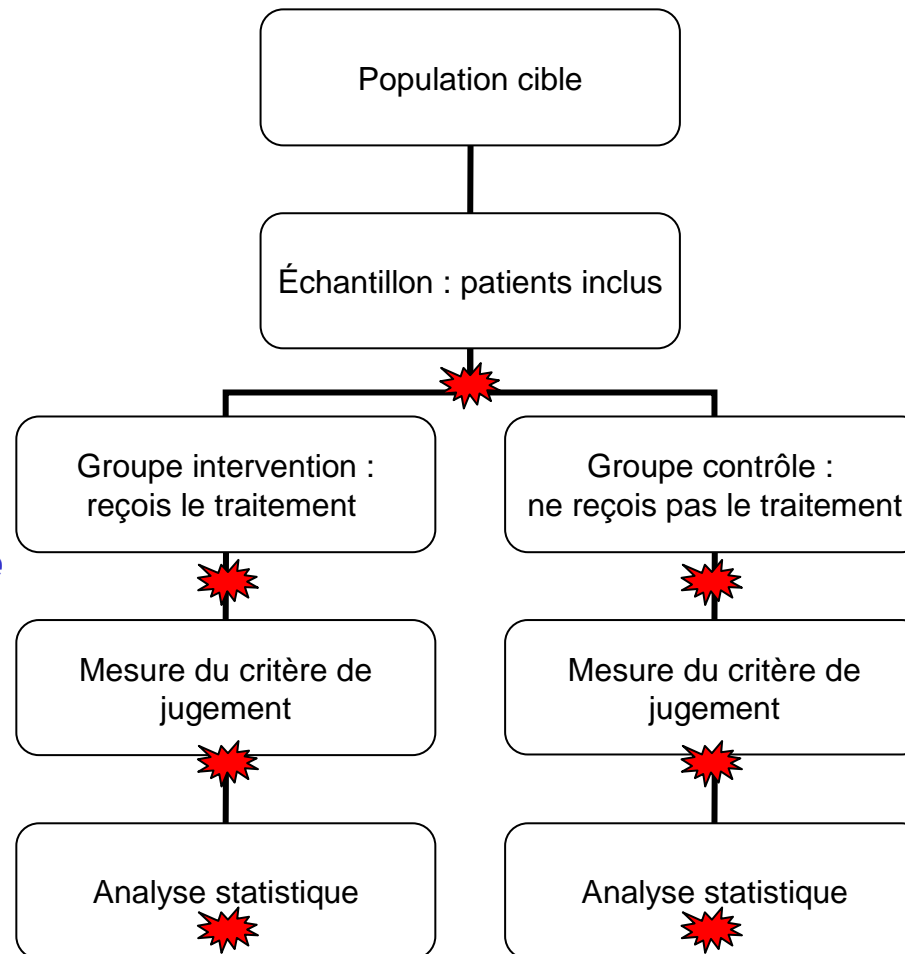
✶ Biais possible menaçant la validité interne de l'étude

*Biais de sélection*

*Biais de performance*

*Biais de détection*

*Biais d'attrition*



*Randomisation*

*Insu (placebo)*

*Insu (mesure)*

*Standardisation*

*ITT*

Evaluation thérapeutique

# Essais cliniques

## Validité externe

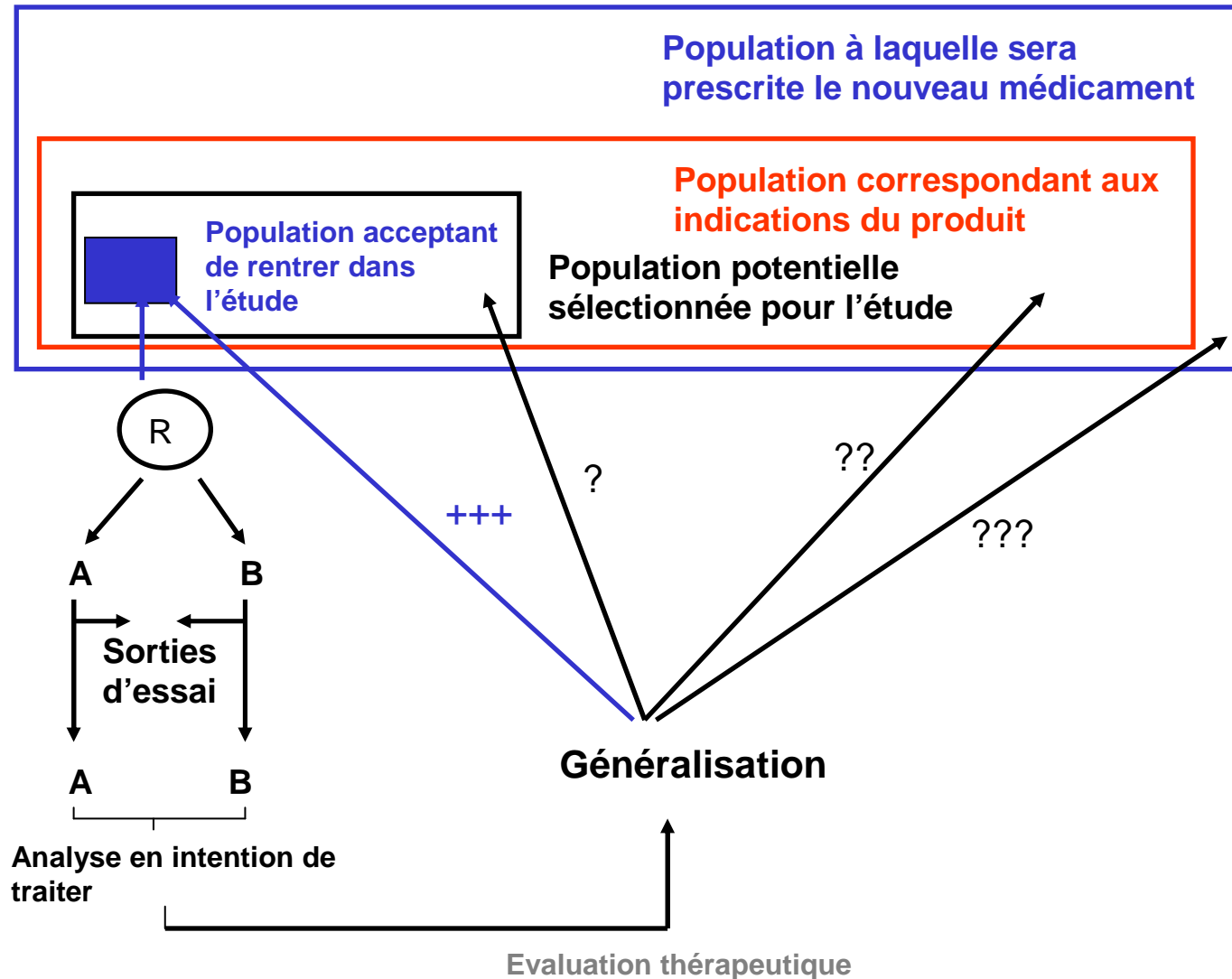
# Validité externe

- Validité externe (généralisabilité) : permet de juger de l'applicabilité des résultats à la population générale, de la généralisabilité des résultats
  - Critères d'éligibilité (critères d'inclusion et d'exclusion)
  - Mode de recrutement (par médecin, campagne)
  - Centres (nombre et type)
  - Prise en charge, adhérence au traitement
  - Co-interventions (autorisées? Identiques dans les 2 groupes?)

# Validité externe

- Caractéristiques des malades à recruter :
  - Être atteint de la maladie
  - Former un groupe bien défini
  - Respecter la clause d'ambivalence
- Souvent **hypersélection** fondée sur des critères d'inclusion et de non-inclusion très stricts
  - recrutement difficile mais donne toutes ses chances au produit de montrer son effet (s'il existe)
  - Risque = problème de **généralisabilité** ultérieure

# Validité externe





# Essais cliniques

## Nombre de sujets nécessaires

# Nombre de sujets nécessaires

- Le nombre de patients à inclure dépend de plusieurs paramètres :
  - Les risques consentis
  - L'effet du produit de référence (B)
  - La différence escomptée ou attendue, entre l'effet de A et l'effet de B

# Nombre de sujets nécessaires

- Les risques consentis
  - **Risque de 1<sup>ère</sup> espèce** ou risque  $\alpha$ 
    - Risque de conclure à une supériorité de A sur B alors qu'elle n'existe pas
    - On fixe en général ce risque à 5 % ( $p < 0,05$ )
    - Si l'essai est concluant, en disant que A est supérieur à B, j'ai plus de 95 % de chance de dire la vérité

# Nombre de sujets nécessaires

- Les risques consentis
  - Risque de 1<sup>ère</sup> espèce ou risque  $\alpha$
  - **Risque de 2<sup>ème</sup> espèce** ou risque  $\beta$ 
    - Conclure à l'absence de supériorité de A par rapport à B alors que cette supériorité existe
    - Ce risque varie souvent entre 5 et 20 %
    - Si  $\beta = 20\%$ , alors  $1-\beta = 80\%$  (**puissance de l'étude**)
    - Si l'étude n'est pas concluante en disant que A n'est pas supérieur à B, j'ai 20 % de chance de me tromper

# Nombre de sujets nécessaires

- Les risques consentis
  - Risque de 1<sup>ère</sup> espèce ou risque  $\alpha$
  - Risque de 2<sup>ème</sup> espèce ou risque  $\beta$
- ***L'effet du produit de référence*** : l'effet antérieurement connu de produit de référence B
  - Littérature
  - Expérience clinique

# Nombre de sujets nécessaires

- Les risques consentis
  - Risque de 1<sup>ère</sup> espèce ou risque  $\alpha$
  - Risque de 2<sup>ème</sup> espèce ou risque  $\beta$
- L'effet du produit de référence
- ***La différence escomptée*** entre A et B
  - A combien estime-t-on l'effet de A pour que ce traitement soit cliniquement plus utile que B ?
  - Quelle différence souhaite-t-on être capable de mettre en évidence dans l'étude ?

# Nombre de sujets nécessaires

- Les risques consentis
  - Risque de 1<sup>ère</sup> espèce ou risque  $\alpha$
  - Risque de 2<sup>ème</sup> espèce ou risque  $\beta$
- L'effet du produit de référence
- **La différence escomptée** entre A et B
  - *Exemple* : Un traitement antihypertenseur B fait baisser la pression artérielle diastolique de 10 mm de Hg. De combien faut-il qu'un traitement A la fasse baisser la pression artérielle diastolique pour qu'il soit plus utile que B : de 10, 15, 20 mm de Hg ?

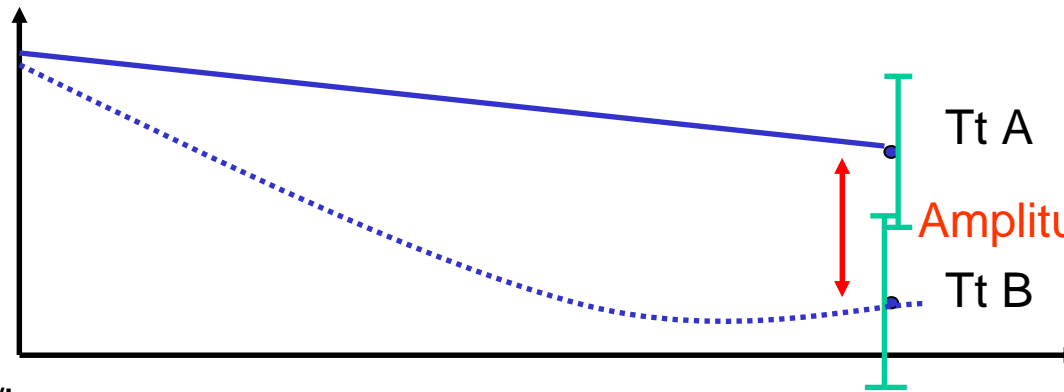
# Nombre de sujets nécessaires

- *Plus le nombre de sujets inclus est important, plus la différence d'efficacité entre A et B est « facile » à mettre en évidence (puissance de l'étude élevée)*



# Nombre de sujets nécessaires

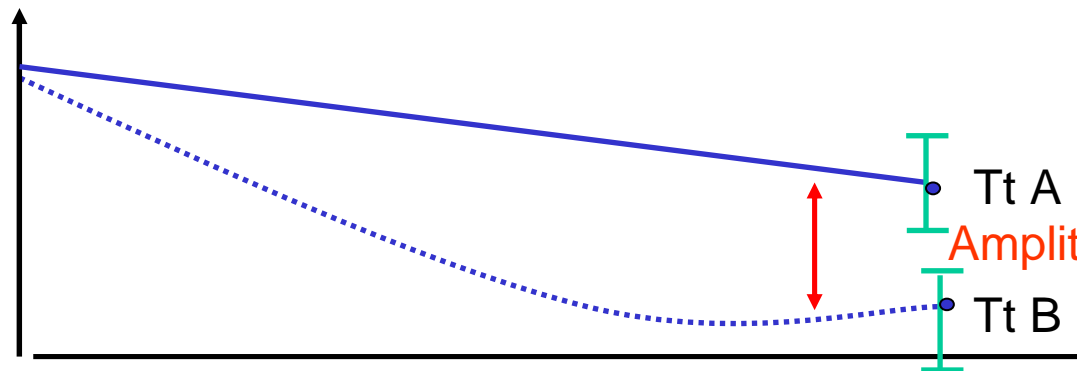
n = 30/bras



Amplitude de l'effet Tt

Pas de  
différence mise  
en évidence

n = 300/bras

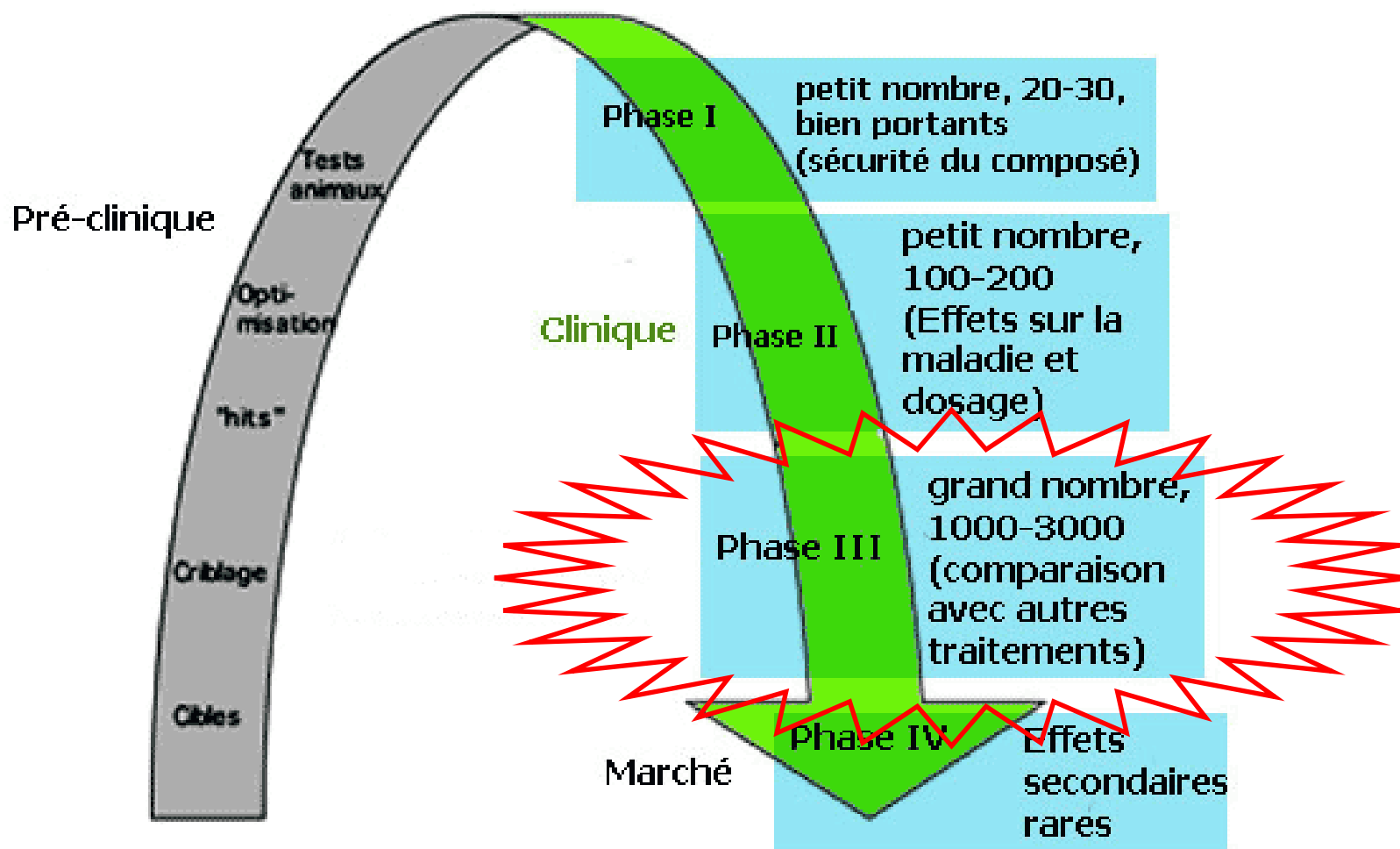


Amplitude de l'effet Tt

Différence mise  
en évidence

# Les phases d'études cliniques

# Phases d'études cliniques



# Phases d'études cliniques

- **Phase I** : 1ère administration chez l'homme
  - Vise à déterminer les conditions de **tolérance** humaine :
    - Posologie entraînant les premiers effets indésirables
    - Pharmacocinétique
  - Volontaires sains si toxicité excomptée du médicament limitée
  - D'emblée chez les malades, si médicament toxique administré
  - Petit nombre de personnes

# Phases d'études cliniques

- **Phase II :**
  - Etude de l'efficacité pharmacologique
  - Vise à déterminer les conditions de l'efficacité
  - Vise à définir les modalités thérapeutiques (posologie efficace, mode d'administration idéal), relation dose-effet
  - Volontaires malades
  - Petit nombre de personnes

# Phases d'études cliniques

- **Phase III** : essai thérapeutique randomisé
  - Etude de l'efficacité thérapeutique
  - Comparaison à un placebo ou à un produit de référence
  - Volontaires malades
  - Grands effectifs
  - Standards d'excellence des études scientifiques visant à évaluer les effets du traitement (**niveau de preuve élevé**)

# Phases d'études cliniques

- **Phase IV** : après mise sur le marché
  - Etude d'efficacité et de tolérance dans des conditions usuelles de prescription.
  - A pour but aussi de déceler les effets secondaires rares (ne pouvant être décelés dans les études de phase III)

# Récapitulatif



# Récapitulatif

- Evaluation thérapeutique : la méthode de référence est l'essai clinique de phase III, essai contrôlé, randomisé, en insu
- Critères de qualité d'un essai clinique :
  - Validité interne: limite des biais
    - Biais de sélection : Randomisation
    - Biais de performance/détection : Insu
    - Biais d'attrition : Analyse en intention de traiter
  - Validité externe : applicabilité des résultats

# Références

- Epidémiologie Clinique, R. FLETCHER,  
ed. Pradel