

# EPIDEMIOLOGIE N°5 : EVALUATION THERAPEUTIQUE

## Sommaire :

I.	Objectif.....	p.2
II.	Evaluation thérapeutique avant-après.....	p.2
III.	Essais cliniques.....	p.3-9
	1. Validité interne.....	p.4-8
	a. Biais de sélection.....	p.4
	b. Biais de performance/détection.....	p.5-6
	c. Biais d'attrition.....	p.7
	2. Validité externe.....	p.8
	3. Nombre de sujets nécessaires.....	p.9
	a. Les risques consentis.....	p.9
	b. L'effet du produit de référence (B).....	p.9
	c. La différence escomptée ou attendue entre l'effet de A et l'effet de B...p.9	
IV.	Phases d'études cliniques.....	p.10
V.	Récapitulatifs.....	p.11

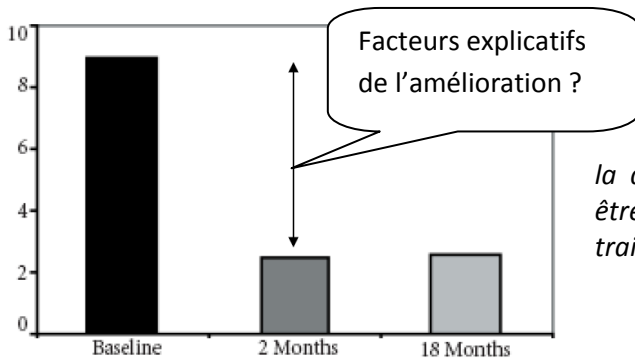
*Tout ce qui est en gras dans les diapos est mis en gras dans ce cours. L'écriture en italique correspond aux commentaires de notre chère professeur. Dans un soucis de facilité d'apprentissage et pour éviter la ronéos de 25 pages (et non par flemme), j'ai recopié les diaporamas telles quelles et évité de les enrober de phrases interminables. Sachez d'autre part que la s'est contenté de lire ses diapositives dans 90 % du temps.*

# I. Objectifs

- Evaluation 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)
  
- 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

# II. Evaluation avant-après

Prenons pour exemple des injections intradiscales de dextrose chez les patients lombalgiques chroniques.



*Dans cette expérience on s'intéresse à l'évaluation de la douleur avant (Baseline) et après traitement. Comment être sûr que la différence observée n'est due qu'au traitement ?*

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,

Le problème est de savoir distinguer l'évolution naturelle de la maladie et l'effet du traitement.

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

- 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 accordée au malade)
  
- 3) **Effet placebo** : tout effet thérapeutique « non spécifiques » associée à l'administration d'un placebo.  
Placebo = substance « inerte » dénuée d'activité pharmacologiques mais perçue par le malade comme un médicament (l'effet placebo correspond souvent à environ 30% de l'amélioration observée)
  
- 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).

Faire attention aux études avant-après : il n'y a pas de contrôle des 3 premiers facteurs donc les conclusions sont erronées (largement biaisées)

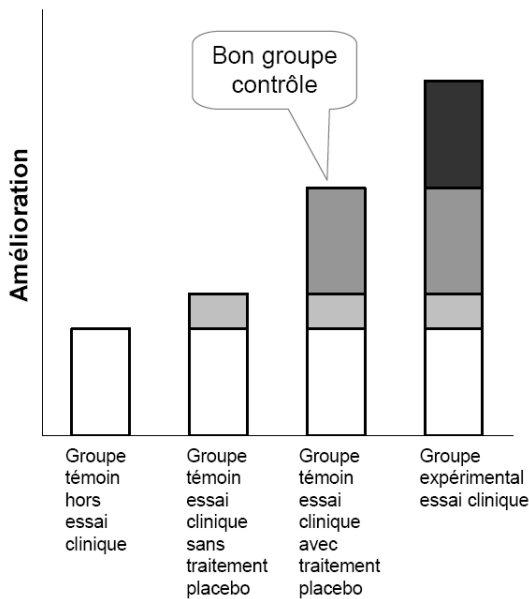
### III. Essais cliniques

➤ 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 un **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



Seule la différence entre les groupes 3 et 4 est due aux effets du traitement !  
Le groupe 3 est donc un bon groupe contrôle. Si on avait pris le groupe 1 ou 2 comme groupe contrôle, les résultats auraient été biaisés.

➤ Exemple :

Soit un groupe expérimental où 60% de guérison est observé et un groupe contrôle avec un taux de guérison de 40%. La différence de 20% existe-t-elle vraiment ??

⇒ Soit la différence est réelle, soit elle est imputable aux seules fluctuations d'échantillonnage du pourcentage de succès que l'on observerait si les 2 traitements ne différaient pas.

➤ D'où la mise en place de **tests statistiques** 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 (ici 60% - 40%)

- 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)

➤ **ATTENTION !! Une différence statistiquement significative ne signifie PAS que le traitement est efficace !!**

➤ Preuve de l'efficacité (ou **causalité**)

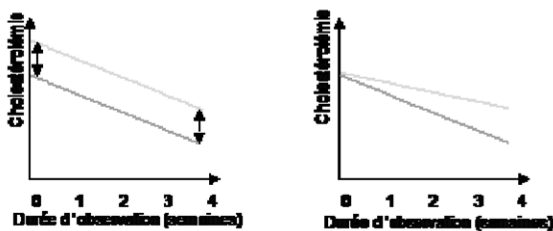
- Différence d'amélioration statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe contrôle
- Essai clinique bien conduit (sans biais), bonne **validité interne**

# 1. 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

## a. Biais de sélection

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



Au niveau du 1<sup>er</sup> graphique, les 2 groupes (1groupe ⇔ 1 trait) sont différents dès le début. Comment savoir si la différence observée à la fin est vraiment due au traitement ?

=> l'idéal serait que 2 groupes partent du même point pour être comparable dès le départ (graphique 2)

Comment faire pour assurer la **comparabilité initiale** des groupes ? (réponse ligne suivante :D)

### ➤ **Randomisation** :

- **Définition** : 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). Elle marche d'autant mieux que les **effectifs** sont importants.
- 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** (donc même facteurs pronostics, même gravité de la maladie, même histoire naturelle)
- **Principe de l'assignation secrète** (*expression à caser en cas de question sur la randomisation !!*): consiste à dissimuler la séquence d'allocation au médecin et évite ainsi l'influence (inconsciente ou non) de l'assignation des patients vers un groupe d'intervention donné
- Seul le hasard doit décider du traitement administré
- Clause d'ambivalence (ou équivoque): tout patient inclus dans un essai est à même de recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements que le hasard lui assignera
- 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 2 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.

## b. Biais de performance/détection

- **Biais de performance** : différence systématique lors de l'administration des soins en dehors du traitement d'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 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 ?

- **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 les 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 traitements reçus (évaluateur).

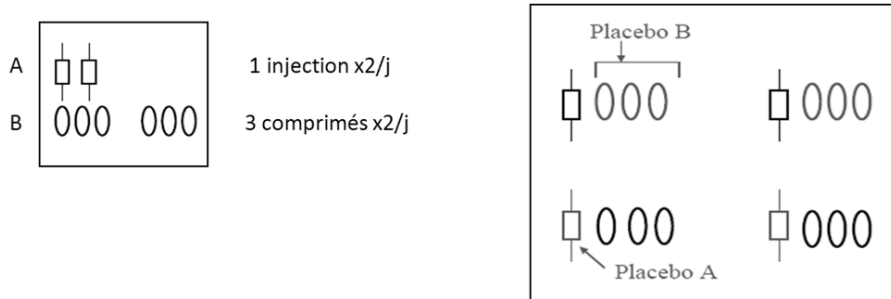
- **Le malade, l'équipe soignante, et l'évaluateur doivent être tenus dans l'ignorance du traitement reçu**

- 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).
  
- 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
  
- 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)
  - Critères « mous » ou « subjectifs » (symptômes déclarés par le patient, examen clinique, événement clinique ou thérapeutique)
  
- 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 ?

➤ Placebo de traitement médicamenteux :

- Similarité des caractéristiques physiques du traitement actif et du placebo
  - Comprimé : même aspect, couleur, consistance, forme, goût
  - Injection ou perfusion : sérum physiologique, poche+tubulure masquée
- Similarité des effets indésirables (ex : Rifadine et urines rouges)
- Similarité du schéma posologique : double placebo



➤ Placebo de traitement non médicamenteux :

- Chirurgie ? Insu pas toujours possible...
- Dispositif ou appareil médical : appareil éteint (ex : pour le traitement par ultra-sons, on peut éteindre l'appareil et faire croire au patient qu'il est allumé)
- Acupuncture : aiguilles superficielles

➤ Choix de **critère de jugement principal** :

- **Pertinents**, signifiants en terme 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)

➤ Appréciation identique du critère de jugement dans les 2 groupes

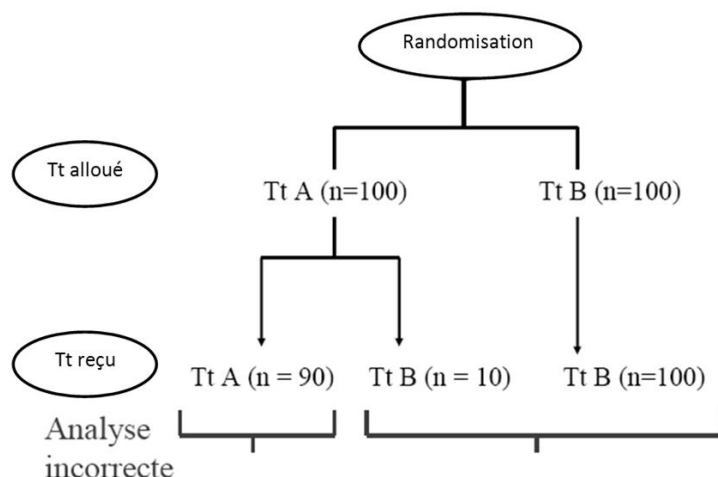
- En **aveugle** du traitement reçu
- **Standardiser** conditions et technique de mesure
- Si possible, **centralisation** de la mesure du critère de jugement pour améliorer la reproductibilité

### c. 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 patient de sexe féminin de moins de 40 ans ou analyse éliminant les patients perdus de vue).

#### Comment faire pour maintenir la comparabilité initiale des groupes ?

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



Les patients n'ayant pas reçu le traitement alloué doivent-ils être exclus des analyses ?

⇒ NON ! c'est une ERREUR MAJEURE !!! l'ITT doit tenir compte de **tous** les patients sinon il y a biais d'attrition !

Les raisons d'arrêt de traitement sont en rapport avec le pronostic.

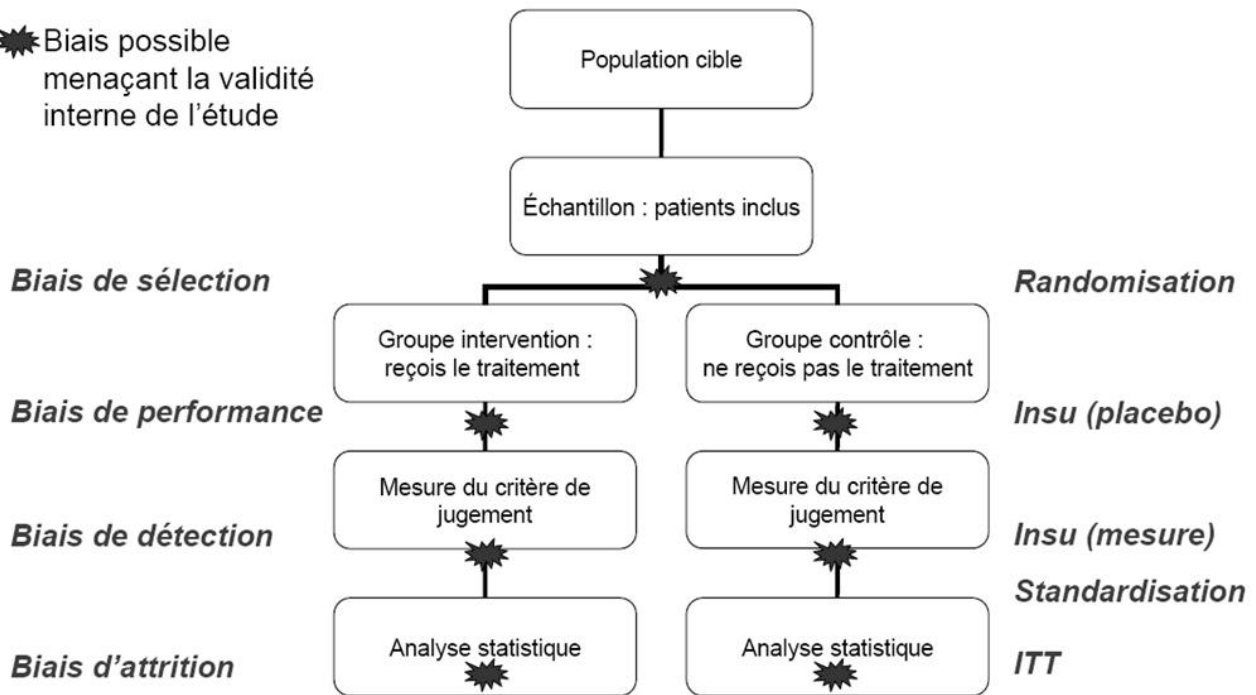
- Les patients les plus compliants ont le meilleur pronostic ! les patients non observants ou ne pouvant pas recevoir leur traitement ont un moins bon pronostic que les autres, même lorsque le traitement reçu est un placebo.
- Les patients suivis tout au long de l'essai ont une plus forte probabilité de s'améliorer que les perdus de vue.
- 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
- Si patient perdu de vue :
  - Mesure du critère de jugement impossible : données manquantes
  - Tableau d'analyse en ITT impossible (méthode d'imputation des données manquantes) (*pas à retenir*)

*Les patients qui arrêtent le traitement sont en rapport avec le pronostic (ce sont souvent des patients qui vont plus mal que les autres dès le départ ; les patients les plus compliants ont généralement un meilleur pronostic).*

*Même si un patient arrête son traitement, il faut continuer à le suivre. Chaque patient inclus dans l'essai doit être pris en compte dans les conclusions. Si un patient est perdu de vue, on ne pourra pas mesurer son critère de jugement chez lui (douleur..) => on ne pourra donc pas faire l'analyse en ITT car il manquera des données.*

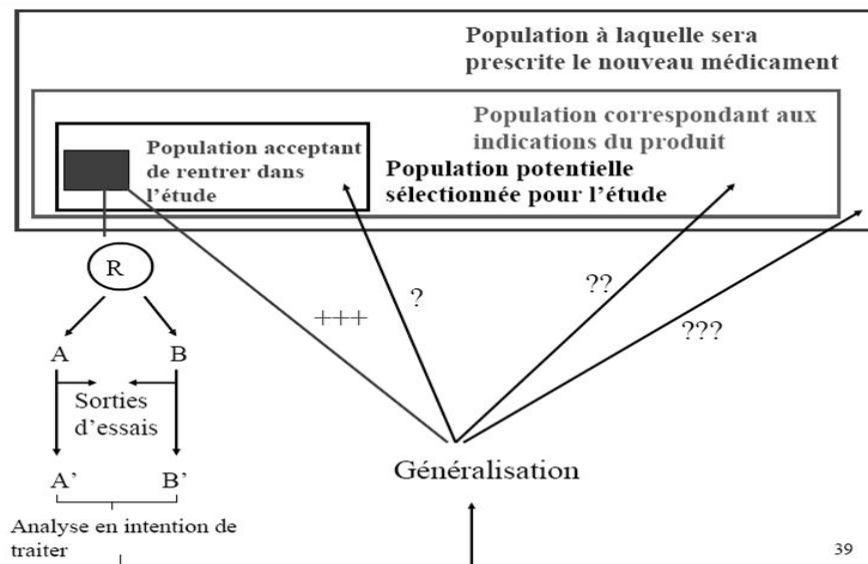
- Analyse en Intention de traiter (ITT) :
  - Evite les biais d'attrition
  - Préserve les avantages de la randomisation

☀ Biais possible menaçant la validité interne de l'étude



## 2. Validité externe

- **Validité externe** (généralisabilité) : permet de juger de l'applicabilité des résultats à la population générale, de la généralisabilité des résultats.
  - Critère d'éligibilité (critères d'inclusion/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 ?)
- Caractéristiques des malades à recruter :
  - Etre 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





### 3. 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

#### a. 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
- **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

#### b. L'effet du produit de référence :

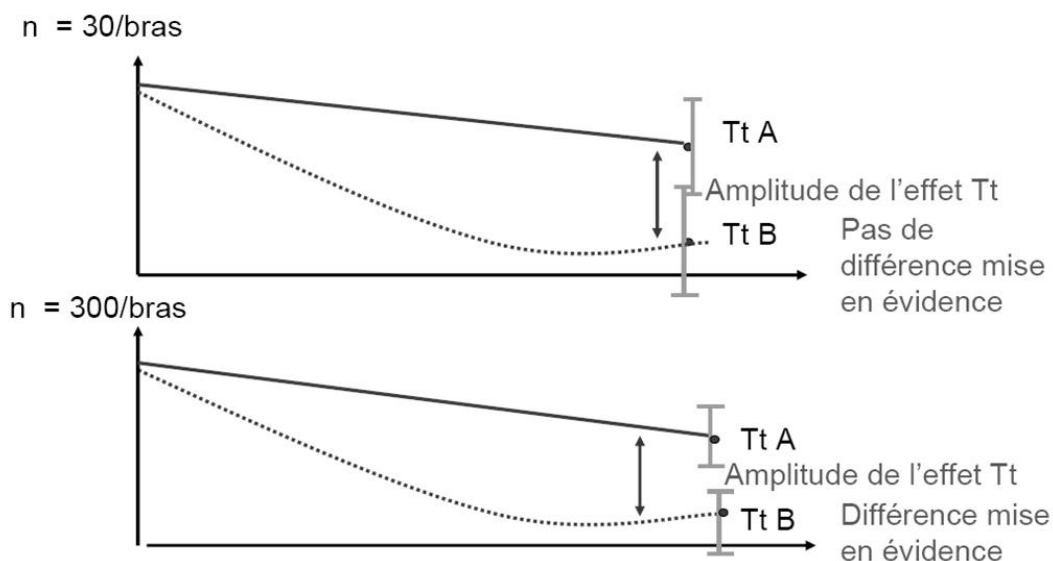
**L'effet du produit de référence :** c'est l'effet antérieurement connu du produit de référence B

- Littérature
- Expérience clinique

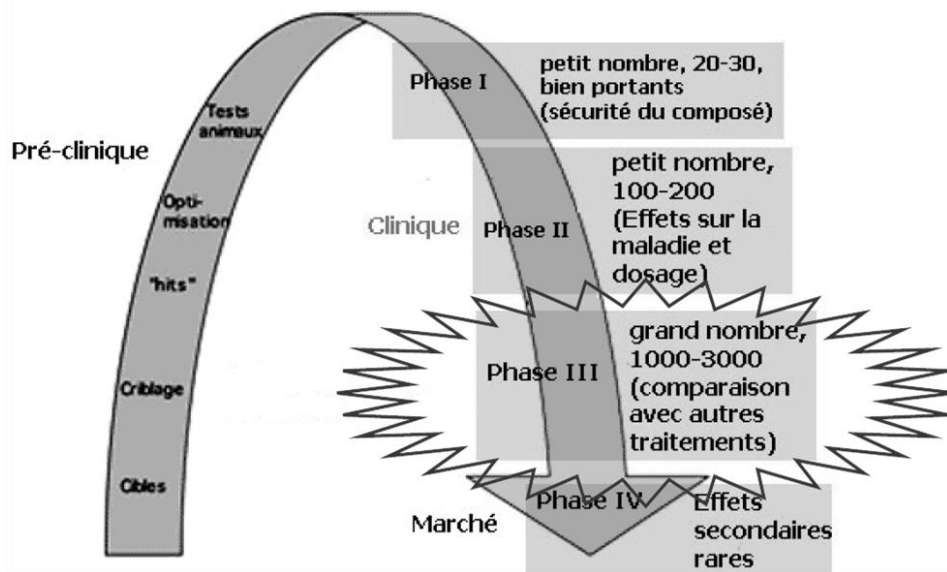
#### c. La différence escomptée entre A et B

- 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 ?
- *Exemple :* un traitement antihypertenseur B fait baisser la pression artérielle diastolique de 10mm de Hg. De combien faut-il qu'un traitement A la fasse baisser pour qu'il soit plus utile que B : de 10, 15, 20 mm de Hg ?

- 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)



## IV. Les phases d'études cliniques (*même chose que cours 1 de pharmaco*)



- **Phase 1 : 1<sup>ère</sup> 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 le médicament administré est toxique
  - Petit nombre de personnes (*généralement une vingtaine*)
  
- **Phase 2 :**
  - 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 personne (*généralement une centaine*)
  
- **Phase 3 : essai thérapeutique randomisé**
  - Etude de l'efficacité thérapeutique
  - Comparaison à un placebo ou à un produit de référence  
(*En effet dans certains cas de maladies comme le SIDA, il n'est pas éthique de donner un placebo. La comparaison d'un nouveau produit se fait donc avec le traitement de référence*)
  - Volontaires malades
  - Grands effectifs (*généralement plusieurs milliers*)
  - Standards d'excellence des études scientifiques visant à évaluer les effets du traitement (**niveau de preuve élevé**)
  
- **Phase 4 : après la 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)



## La fabuleuse histoire de la Grenouille à Grande Bouche :

C'est l'histoire d'une grenouille qui va chez le photographe. Seulement, elle a une si **grande gueule**, notre grenouille, que le photographe ne parvient pas à la photographier. Alors, il lui dit :

- Mademoiselle (oui, car notre grenouille est une demoiselle, même si cela n'est pas évident au premier abord), vous souriez. Fort bien. Mais quand vous souriez, vous ouvrez tellement la bouche que je ne vous vois plus. Nous allons faire un petit exercice : au moment où je prends la photo, dites à mon signal "confitûûûre de mûûûres" pour resserrer la bouche. Vous avez compris ?

- **Côôôâââ !** (ou si vous préférez, "oui" en langue de grenouille)

- Essayez pour voir.

- **Confitûûûre de mûûûres ! Confitûûûre de mûûûres !... Confitûûûre de mûûûres !**

- Parfait. Ne bougez plus, je suis à vous dans un instant.

Pendant que le photographe prépare l'appareil, la grenouille répète mentalement la petite phrase à dire car, la précision n'est pas fortuite, notre grenouille a beau avoir une grande gueule, elle a également une très, très mauvaise mémoire. C'est à ce moment précis qu'une mouche, une énôôôrme mouche verte follement appétissante lui passe devant les yeux. D'un vif coup de langue, SCHLAPS ! la grenouille attrape le pauvre insecte et l'avale aussi sec.

- Vous êtes prête ? lui dit tout à coup le photographe.

- Heu... **Côôôâââ !** (ou si vous préférez, "heu... oui" en langue de grenouille)

Prête ? Pas tout à fait, car entre temps la mouche à grande gueule a oublié ce qu'elle avait à dire. Elle réfléchit, rien n'y fait. Le photographe va déclencher l'appareil d'un instant à l'autre. Et justement...

- Attention ! Prenez la pause... Allez-y, c'est à vous !

La grenouille fait un gros effort pour se rappeler ce qu'elle doit dire, en vain. Au déclenchement de l'appareil, elle improvise un gros :

- **Marmelâââde ! Marmelâââde ! Marmelâââde !**

C'est un professeur qui donne un cours d'histoire à 20 blondes :

- Première question : Ou est l'Amérique sur la carte ?

Nicole, une des blondes, se lève et trouve l'endroit sur la carte.

- Bien, deuxième question : Qui a découvert l'Amérique ?

Les 19 blondes se lèvent d'un coup sec et disent :

- C'est NICOLE !!!

