

Cours évaluation thérapeutique

- 1) Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement
- 2) Principes des essais cliniques explicatifs
- 3) Bases méthodologiques des essais thérapeutiques
- 4) Les différentes phases des essais thérapeutiques

Evaluation thérapeutique

Un traitement est habituellement ce qui est prescrit par des médecins à des malades pour améliorer leur état de santé :

- Médicaments
- Conseils hygiénodiététiques
 - Régime
 - Exercices physiques
 - ...
- Chirurgie
- Acupuncture
- Rééducation
- ...

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

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

2. Effet placebo

- Placebo = substance « inerte » dénuée d'activité pharmacologique mais perçue par le malade comme un médicament
 - Aspect identique
 - Goût identique au médicament étudié
- Effet placebo → médicaments
 - autre que médicaments
 - . Acupuncture
 - piqûres ou des points au hasard

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

3. Attention accordée au malade

Effet participant à une étude sont l'objet d'une attention étroite des médecins ou infirmiers

→ Effets thérapeutiques (**effet HAWTHORNE**)

Compagnie Western Electric Chicago
Impact de l'éclairage des sites de W

Participation des employés

suggestion



amélioration de l'éclairage



↗+++ productivité

Reprise des anciens systèmes d'éclairage

aucune modification de la productivité

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

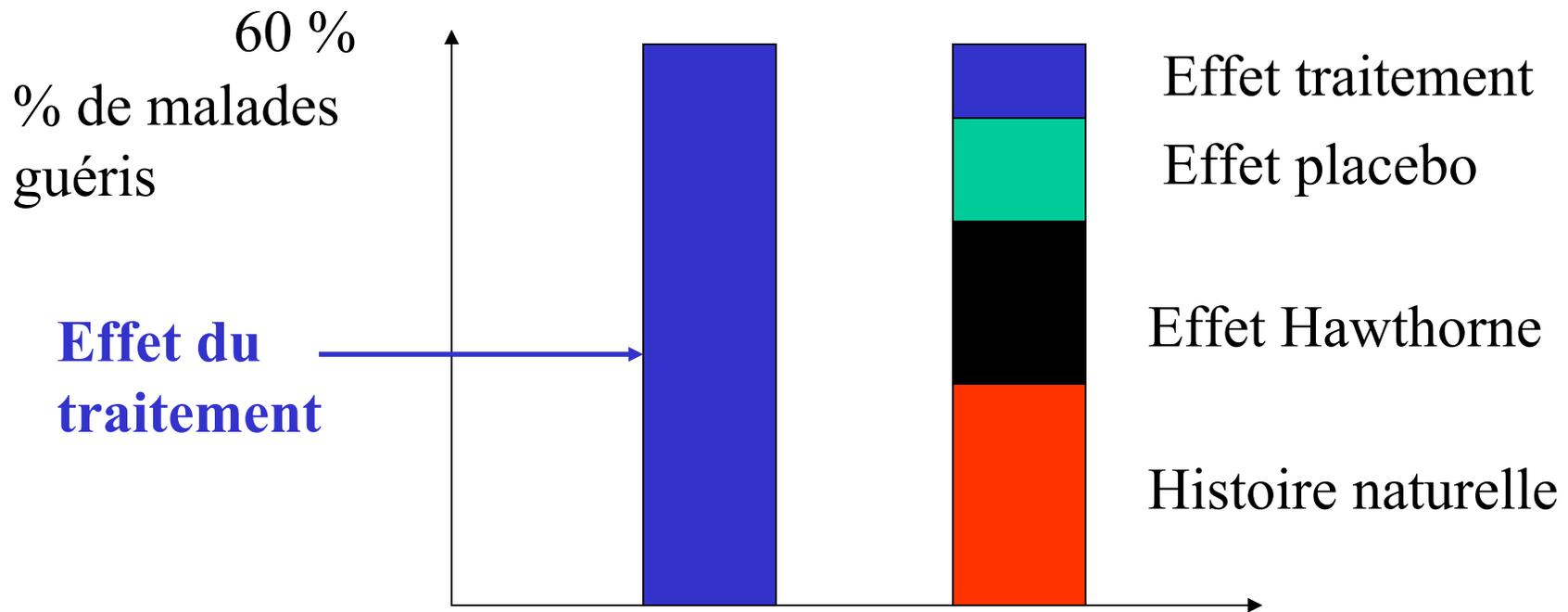
3. Effet réel du traitement

**Pour évaluer l'effet réel du traitement, il faut contrôler
les 3 autres facteurs.**

Principe des essais cliniques explicatifs

1. Evaluation = comparaison

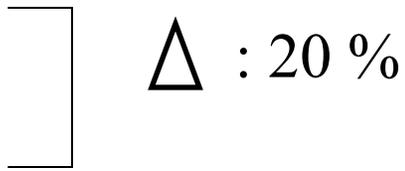
- On évalue les résultats d'un traitement par les résultats moyens observés sur un groupe de patients
- Cette évaluation ne se fait pas dans l'absolu
- 60 % de succès dans un groupe de patients traités par le produit testé ne permet pas de conclure à l'efficacité du produit



→ Obligatoirement : comparaison avec les résultats d'un groupe témoin n'ayant pas reçu le produit étudié mais un autre produit : **placebo ou traitement de référence**

2. La différence est-elle réelle ?

Taux de guérison produit à tester 60 %
Taux de guérison groupe témoin 40 %



$\Delta : 20 \%$

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.

Il faut donc comparer 60 % et 40 % par un 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 %).

Si cette probabilité 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 α).

Si la différence d'efficacité des deux traitements comparés était nulle, on aurait alors moins de 5 chances sur 100 de trouver une différence aussi grande que celle observée (60 % - 40 %).

Différence réelle et statistiquement significative ne signifie pas différence cliniquement pertinente.

Valeur de p et taille de l'échantillon

p dépend de la taille d'échantillon étudié

Essai	Préférence vis à vis d'un traitement		Effectif total	
	Préfère A	Préfère B		
1	15 (75 %)	5	20	p = 0.04
2	114 (57 %)	86	200	p = 0.04
3	1 046 (52 %)	954	2 000	p = 0.04
4	1 001 445 (50,07 %)	998 555	2 000 000	p = 0.04

3. La différence est-elle imputable au traitement

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

A. Avoir des groupes comparables au début de l'étude



**Tirage au sort
(randomisation)**

Assure la comparabilité des deux groupes traités pour tous les paramètres connus ou inconnus pouvant influencer sur l'efficacité du traitement.

- Randomisation ne garantit pas que les groupes soient identiques mais augmente fortement la probabilité qu'ils le soient.

(influence du nombre de patients)

↗ ® 20 malades

↘ ® 400 malades

- Tous les malades doivent recevoir indifféremment les 2 traitements à l'étude (**clause d'ambivalence**).
Comparaison chirurgie/aspirine
Aucune contre-indication à la chirurgie ou à l'aspirine pour aucun des malades inclus.
- Seul le hasard doit décider du traitement administré
→ différentes méthodes de tirage au sort

B. Maintenir la comparabilité des groupes en cours d'étude

Le malade et l'équipe soignante doivent être tenus dans l'ignorance du traitement reçu (**AVEUGLE**)

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

- Connaissance par le **médecin** du traitement reçu par le malade
 - Risque :
 - d’influer sur le cours de la maladie
 - la qualité des soins
 - l’écoute et les conseils donnés
 - La surveillance des effets indésirables et l’évaluation des traitements

Le double aveugle assure la meilleure égalité possible du suivi, indépendamment des effets des traitements.

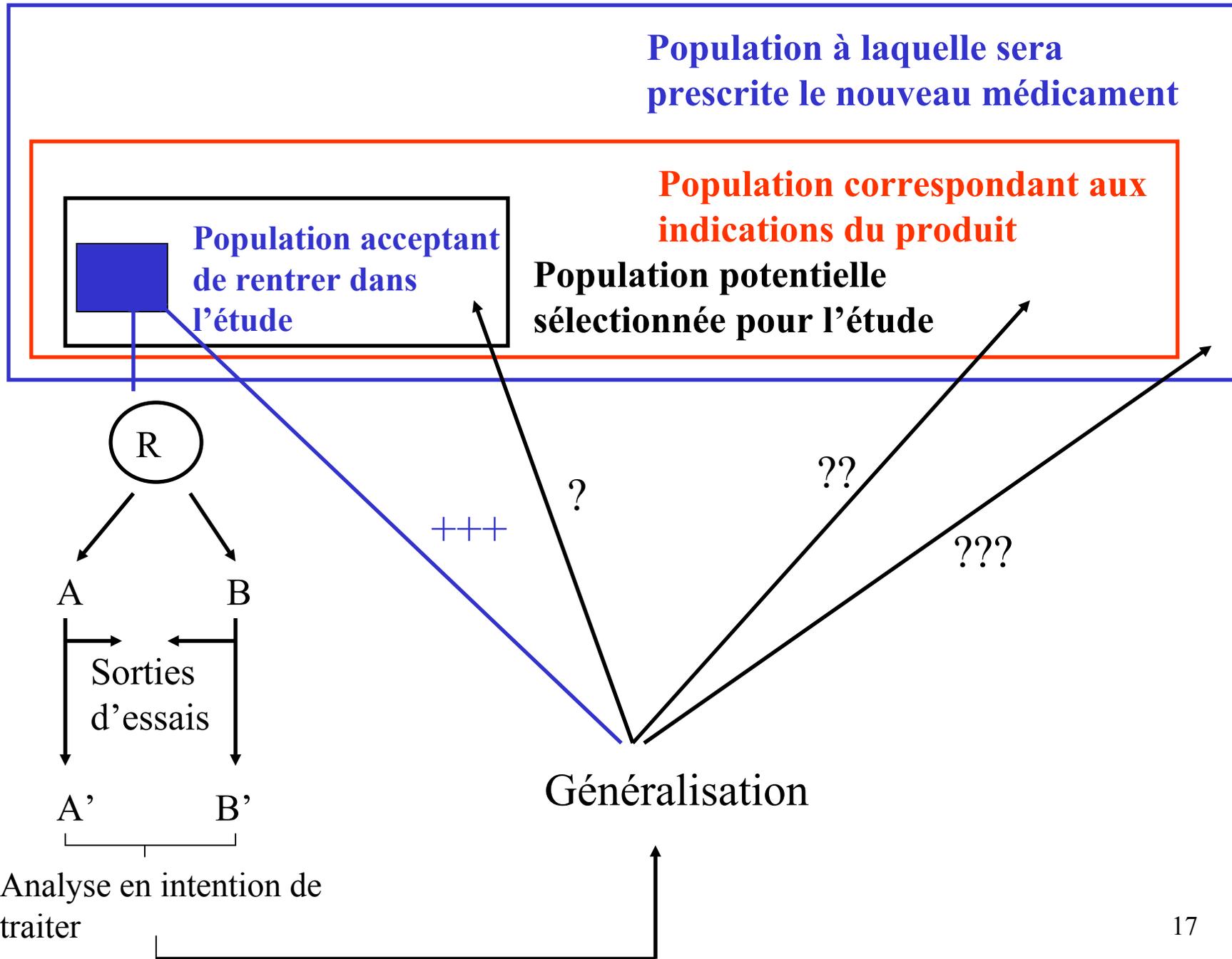
Lecture ou appréciation des critères de jugement (même si c’est un critère dit objectif) doit se faire en aveugle par une personne ignorant la nature des traitement reçus.

A plus forte raison : si le double aveugle n’est pas réalisable (chirurgie, ...) ou n’est pas réalisé de manière certaine (B⁺...)

1. Caractéristiques des malades à recruter (échantillonnage)

Les malades doivent

- 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 → rend le recrutement difficile mais donne toutes ses chances au produit de montrer son effet (s'il existe).
 - **Le risque** : problème de généralisabilité ultérieure des résultats
 - critères d'inclusion
 - critères d'exclusion



2. Traitements (intervention)

Les sujets inclus dans un essai sont souvent déjà traités.

- Recrutement dans un essai ne se conçoit (éthiquement) que si le résultat du traitement antérieur peut être amélioré :
 - efficacité
 - tolérance



traitement antérieur → début du nouveau traitement

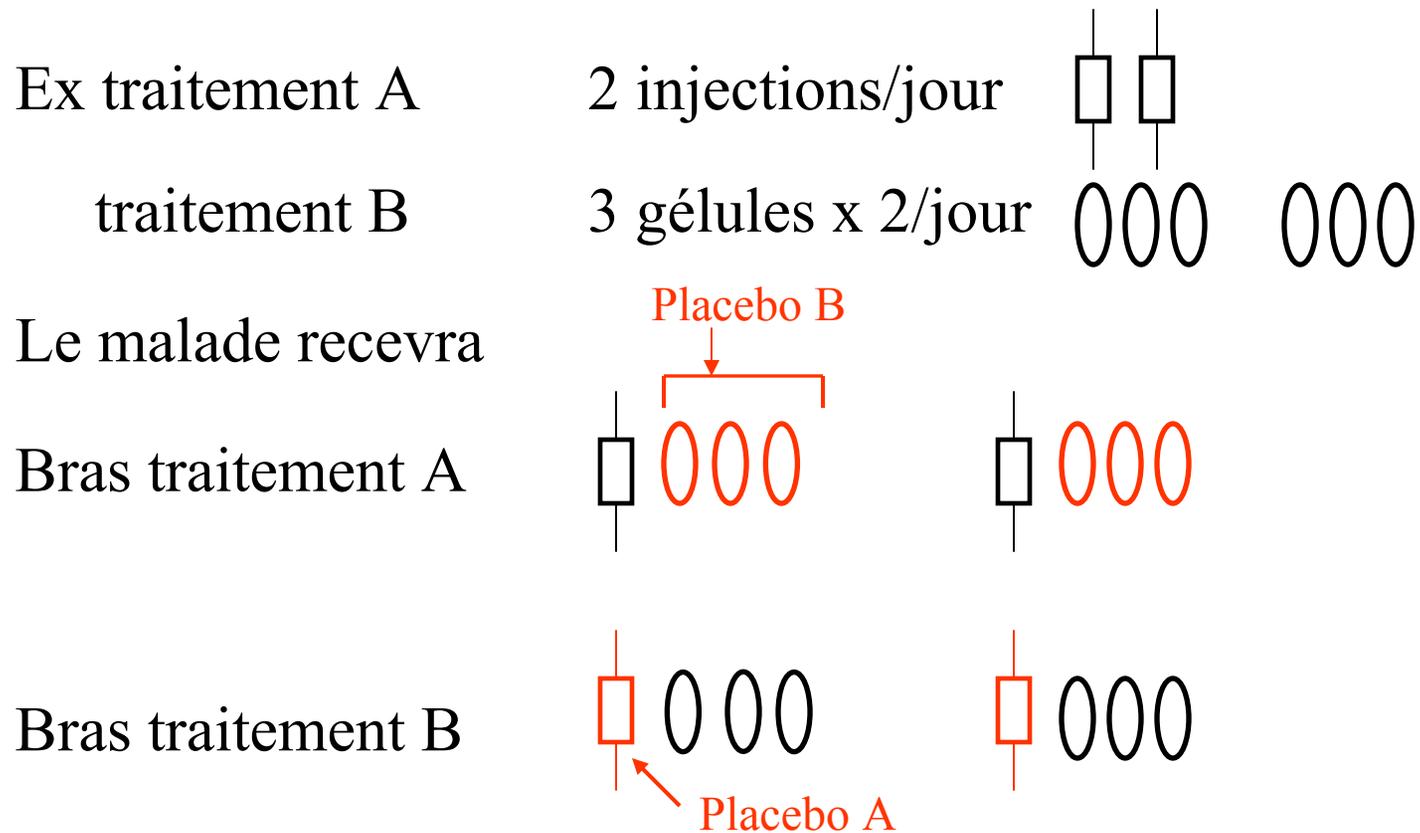
délai : celui nécessaire pour faire disparaître les effets du traitement antérieur

Comparaison versus traitement de référence ou versus placebo

- Utilisation du placebo : lorsqu'il n'existe pas de traitement de la maladie ou si maladie bénigne
- Dans les autres cas : utilisation du traitement de référence, meilleur traitement connu

Pour comparer des produits de présentation et/ou de voie d'administration différents

Double placebo



- **Autres traitements**

Idéalement les patients devraient se passer de tout autre traitement que celui attribué par le sort et étudié

En pratique impossible

→ Préciser les médicaments autorisés et non autorisés

**Sont autorisés ceux qui n'interfèrent ni avec le produit testé,
ni avec son évaluation**

Ce qui importe :

que les médicaments reçus soient identiques dans les deux groupes traités.

3. Critères d'évaluation des traitements

Ces critères doivent être

- 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
- Objectifs (si possible)

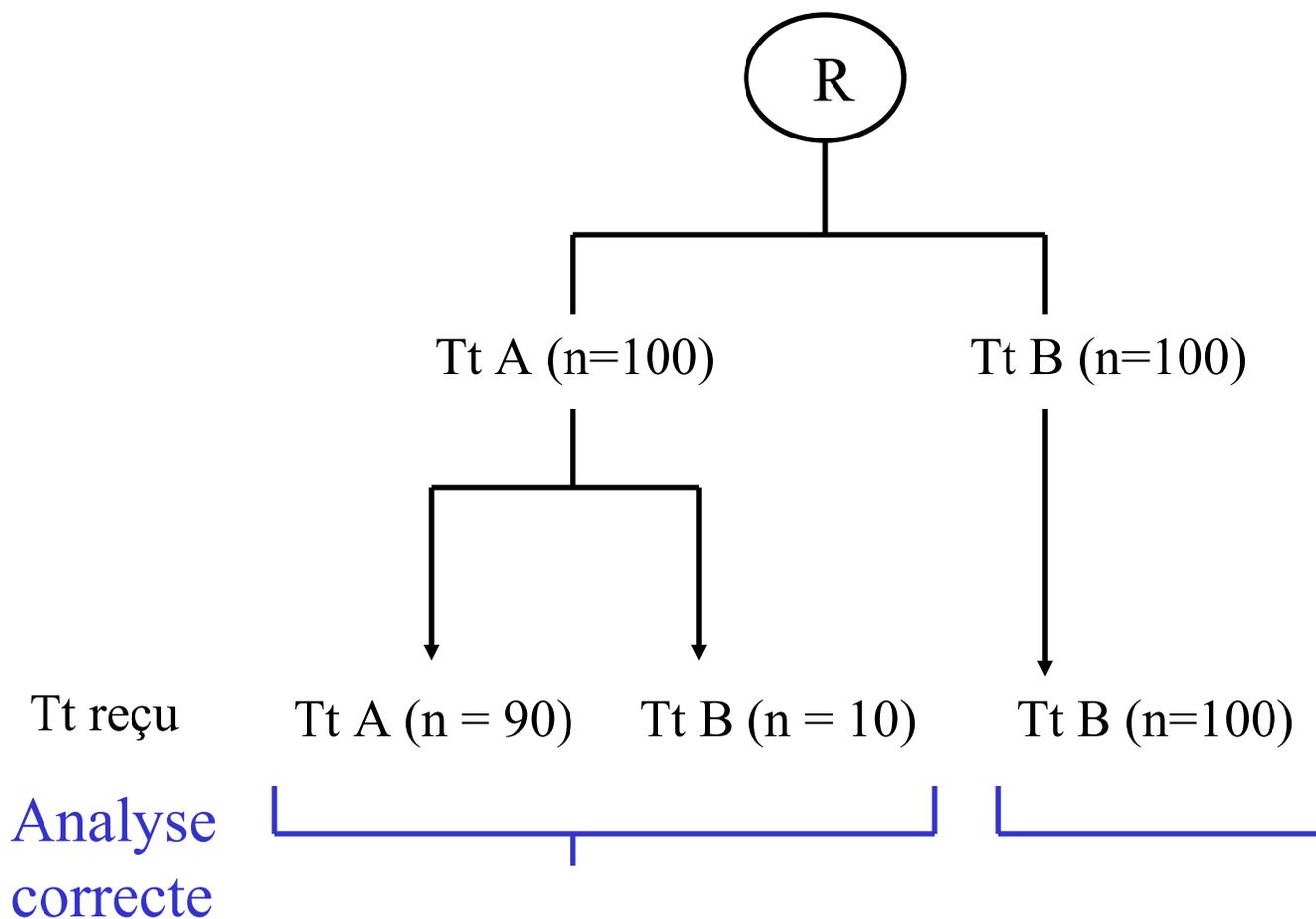
➔ Critère de jugement principal

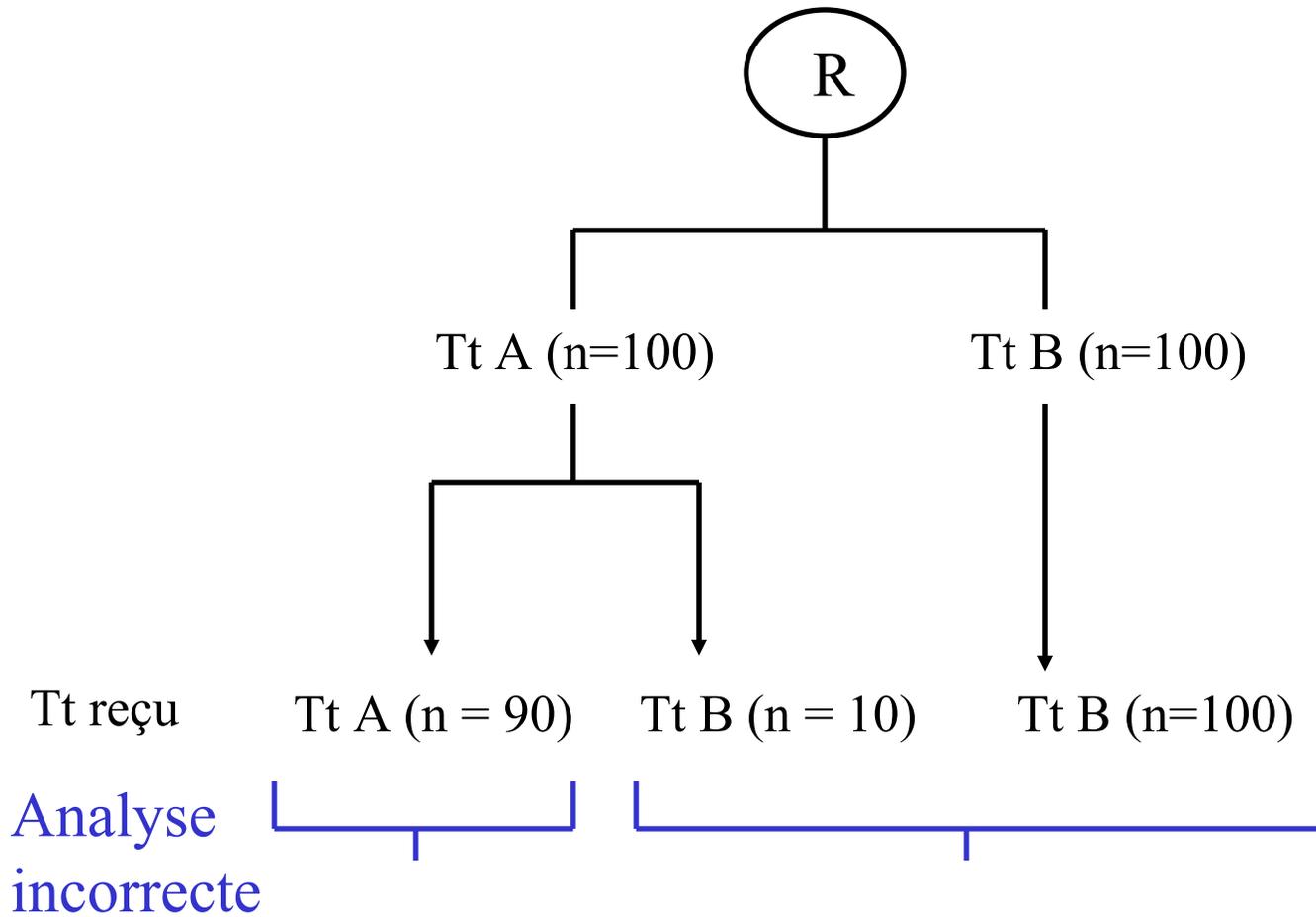
Attention

- Appréciation du critère de jugement identique dans les 2 groupes, en aveugle du traitement reçu
- Standardiser conditions et technique de mesure
- Centraliser si possible la mesure du critère pour améliorer la reproductibilité de ce critère

4. Analyse des résultats

4.1. Analyse en intention de traiter





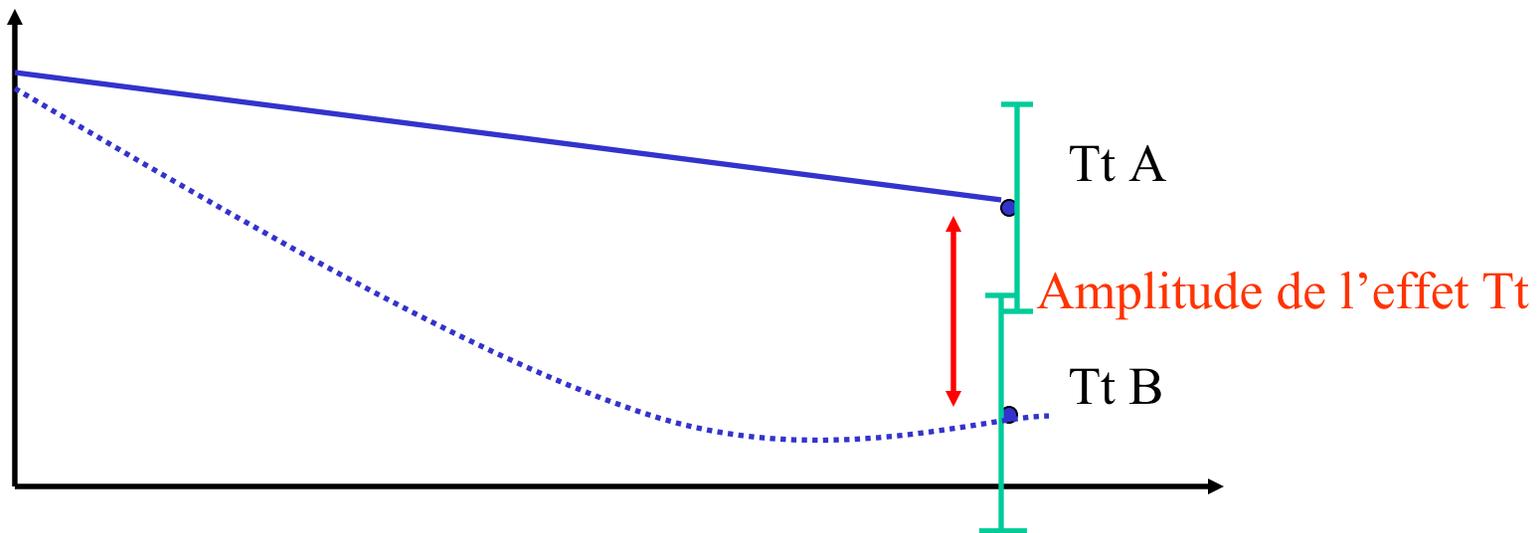
Si on n'analyse pas en intention de traiter, on perd les bénéfices de la randomisation

➔ Indispensable

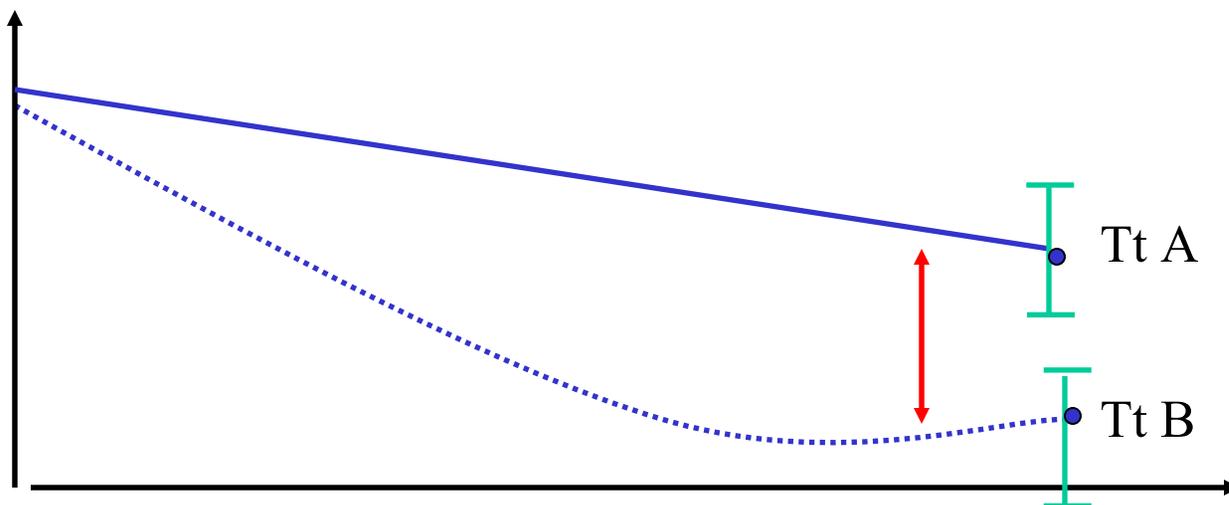
4.2. Effet du traitement

- exprimer l'amplitude de l'effet traitement
 - ➔ Réduction du risque relatif
 - ➔ Réduction du risque absolu
 - ➔ Nombre de patients à traiter pour éviter un événement
- précision de l'effet traitement

$n = 30/\text{bras}$



$n = 300/\text{bras}$



Nombre de patients à inclure

Le nombre de patients à inclure dépend de plusieurs paramètres :

- Les risques consentis
- L'effet du produit de référence (B)
- La différence escomptée, entre l'effet de A et l'effet de B

1. Les risques consentis

Risque de 1ère espèce ou risque α

Conclure à une supériorité de A/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 2nd espèce ou risque β

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 risque $\beta = 20 \%$

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

2. L'effet de B

C'est l'effet antérieurement connu de produit de référence B

3. 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

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 pour qu'il soit plus utile que B : de 10, 15, 20 mm de Hg ?

Les différentes phases d'étude chez l'homme

- **Phase I** : 1ère administration chez l'homme
 - vise à déterminer les conditions de tolérance humaine :
 - Posologie entraînant les premiers effets indésirables
 - Pharmacocinétique
 - **Etude chez les volontaires sains si toxicité excomptée du médicament limitée**
 - **Si médicament toxique administré d'emblée chez les malades**

Les différentes phases d'étude chez l'homme

- **Phase II** : étude de l'efficacité pharmacologique

Déterminer les conditions de l'efficacité et définir les modalités thérapeutiques (posologie efficace, mode d'administration idéal), relation dose-effet

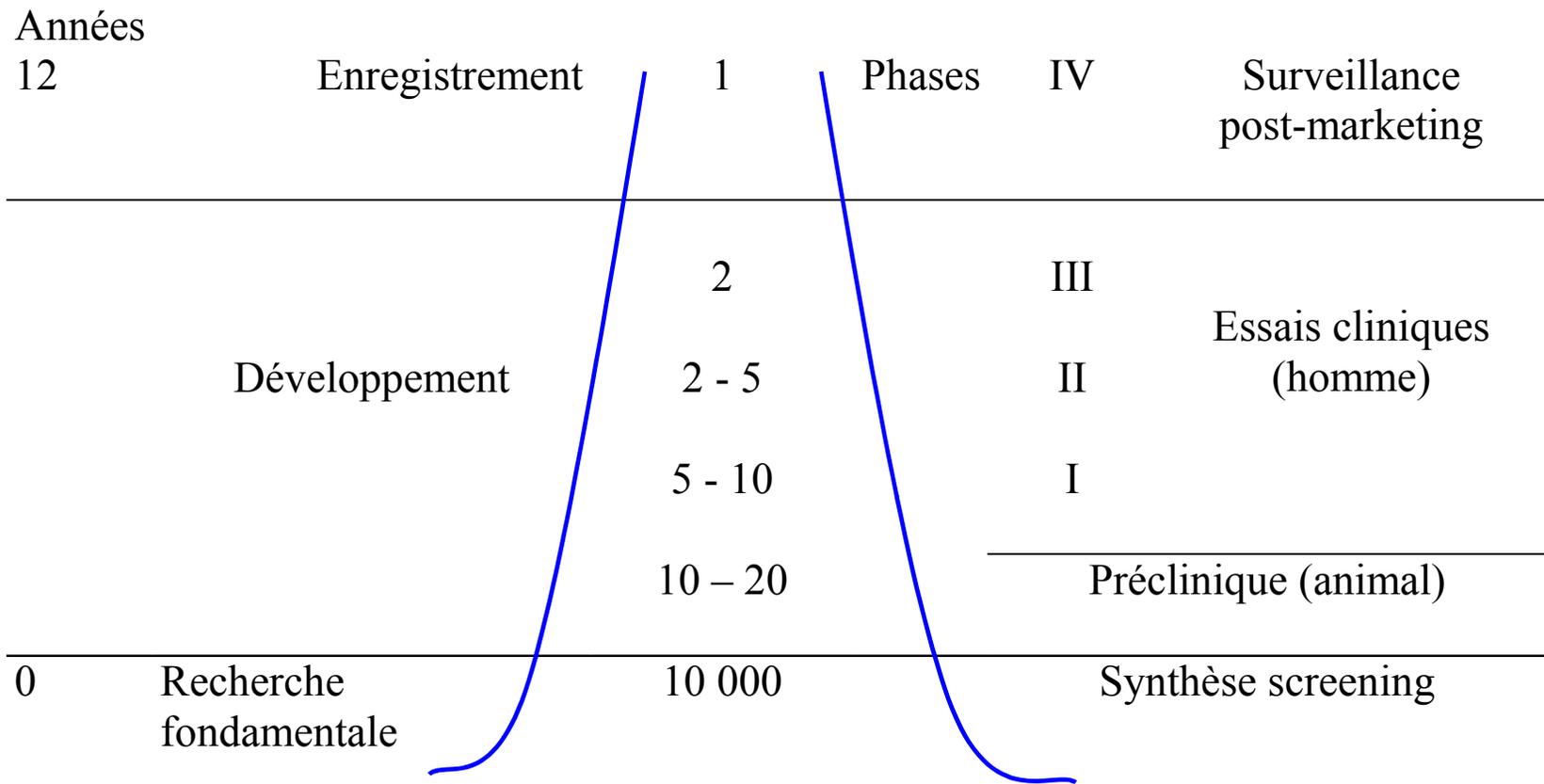
- **Phase III** : étude de l'efficacité thérapeutique

Comparaison à un placebo ou à un produit de référence

Les différentes phases d'étude chez l'homme

- **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).

- **Essais randomisés** : études expérimentales d'intervention
Standards d'excellence des études scientifiques visant à évaluer les effets du traitement (**niveau de preuve élevé**)
- **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 un période de pénurie.



Développement des médicaments

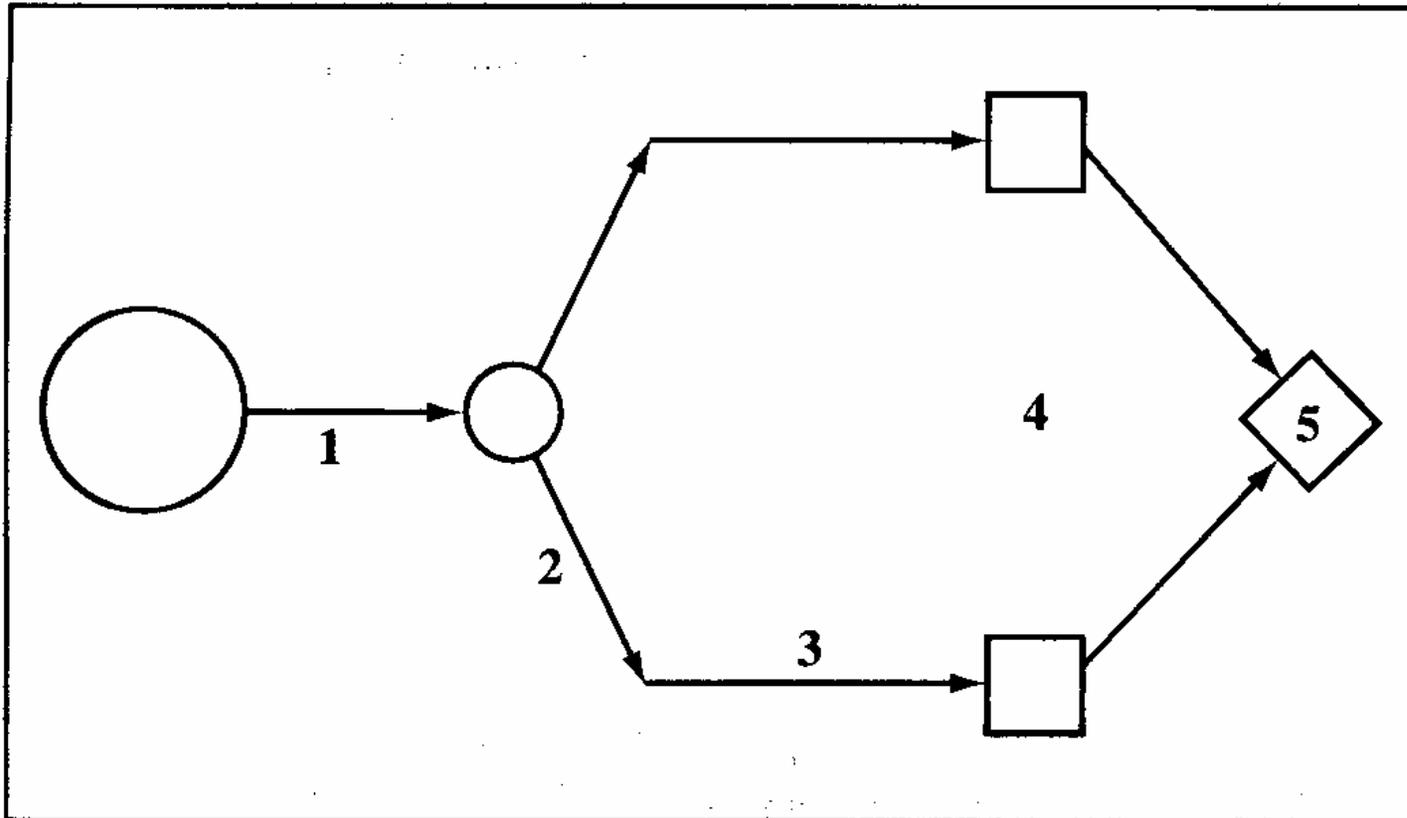


Figure 1. Organigramme général d'un ECR.

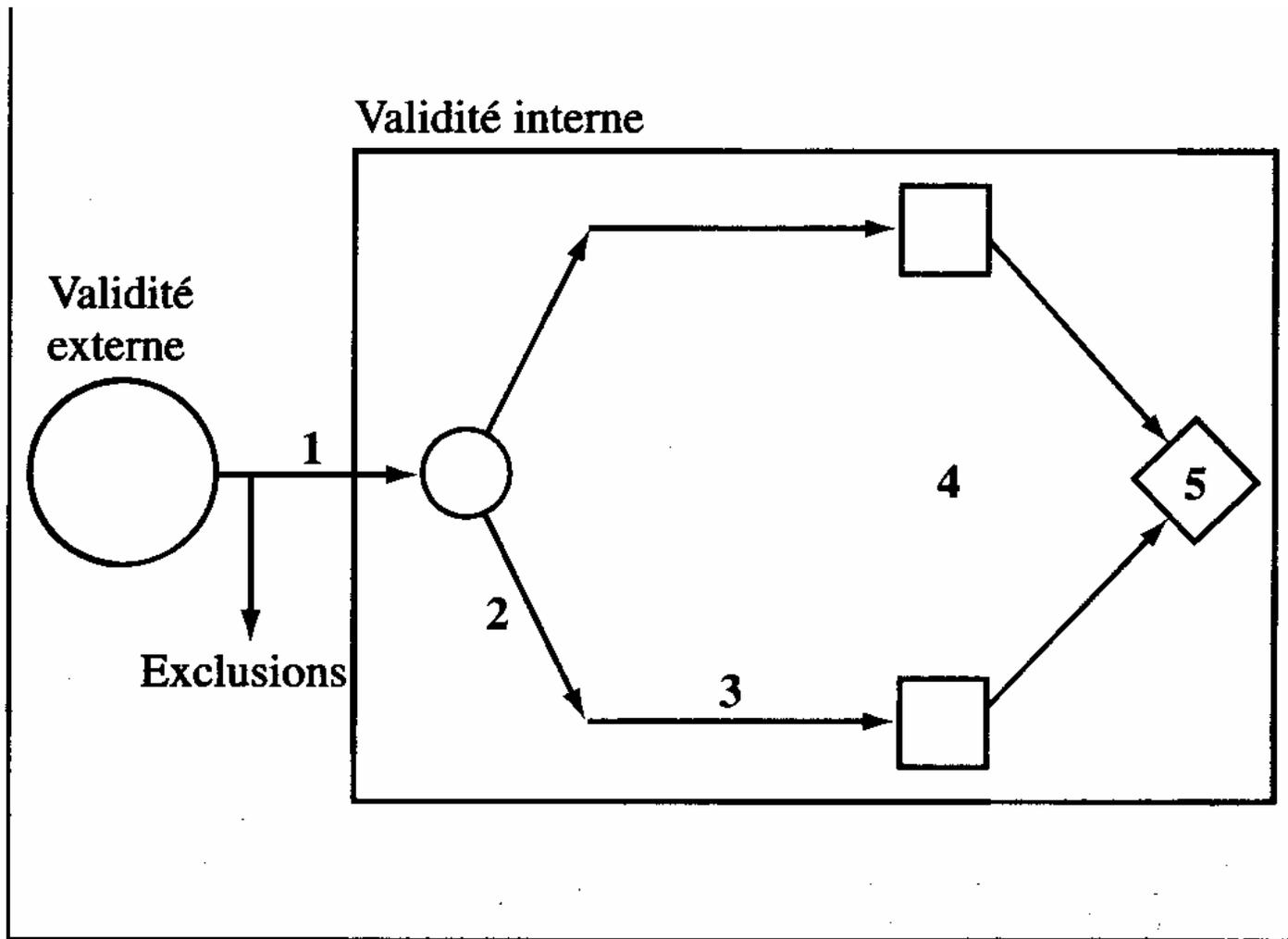


Figure 2. Validité interne d'un ECR.

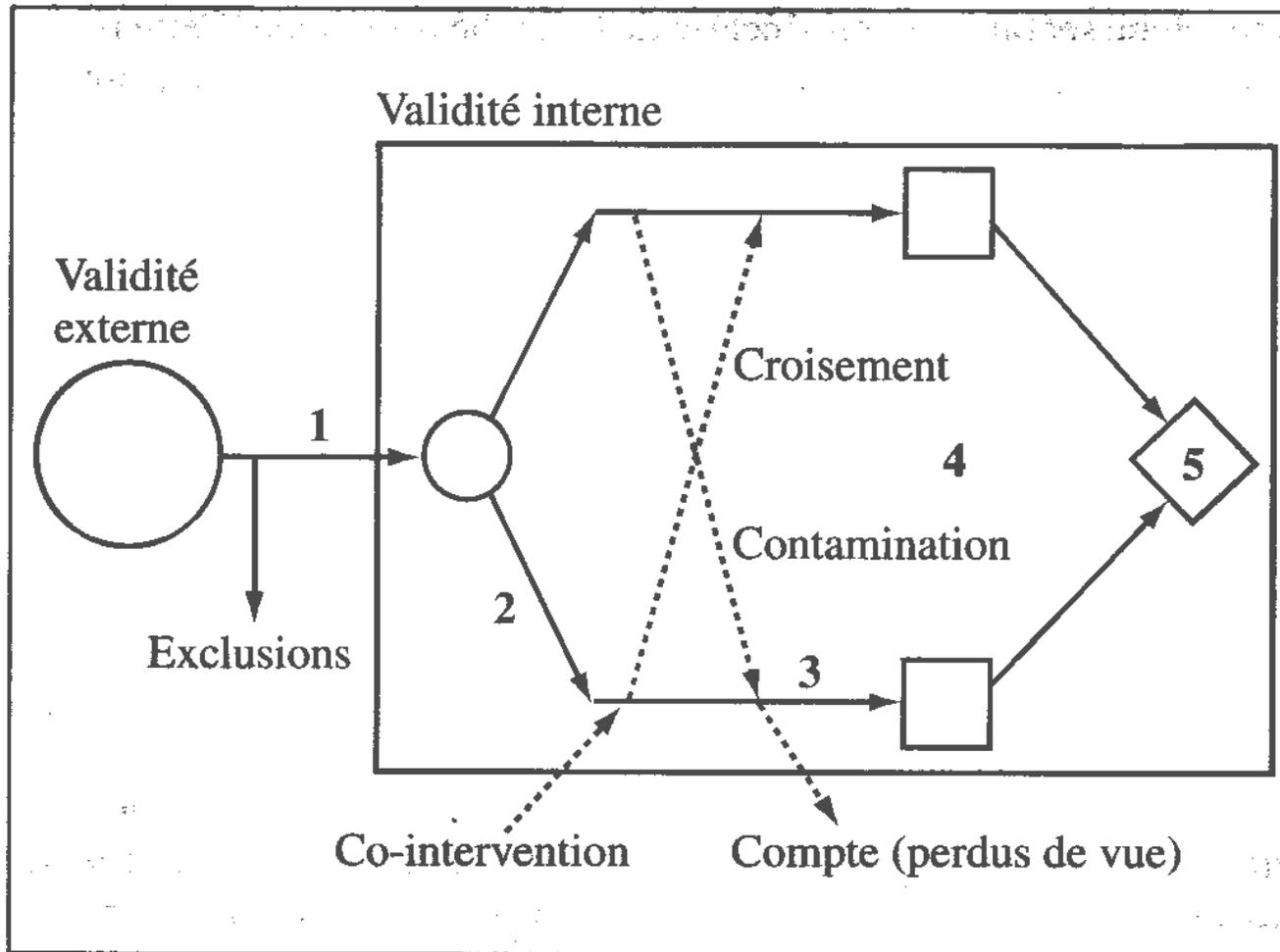


Figure 3. Sources de biais d'un ECR.