

Epidémiologie n°5
Professeur : Isabelle BOUTRON
Le 19/12/2007 à 8h30
Ronéotypeuse : Lucie QI

EVALUATION **THERAPEUTIQUE**

PLAN :

I Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement

1. Histoire naturelle de la maladie
2. Effet placebo
3. Attention accordée au malade
4. Effet réel du traitement

II Principes des essais cliniques explicatifs

1. Evaluation=comparaison
 2. La différence est-elle réelle ?
 3. La différence est-elle imputable au traitement ?
- a) Avoir des groupes comparables au début de l'étude
 - b) Maintenir la comparabilité des groupes en cours d'étude

III Bases méthodologiques des essais thérapeutiques

1. Caractéristiques des malades à recruter
 2. Traitements (intention)
 3. Critères d'évaluation des traitements
 4. Analyse des résultats
- a) Analyse en intention de traiter
 - b) Effet du traitement

IV Les différentes phases d'étude clinique chez l'homme

Fin du cours précédent : Prise en compte des facteurs de confusion

Complications chirurgicales parmi 1600 patients opérés

Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	200	600	200/800 25%	2	1.6-2.5
Autres chirurgiens	100	700	100/800 12.5%		

Facteur de confusion possible = utilisation de la technique X

Technique X Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	170	230	170/400 42.5%	1.02	0.8 -1.3
Autres chirurgiens	50	70	50/120 41.7%		

Autres techniques Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	30	370	30/400 7.5%	1.02	0.7 -1.6
Autres chirurgiens	50	630	50/680 7.4%	COURS EVALUATION THERAPEUTIQUE 5. Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement 6. Principes des essais cliniques explicatifs 7. Bases méthodologiques des essais thérapeutiques 8. Les différentes phases des essais thérapeutiques	

Analyse stratifiée = analyse en sous groupe

Evaluation thérapeutique

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

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

I 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.

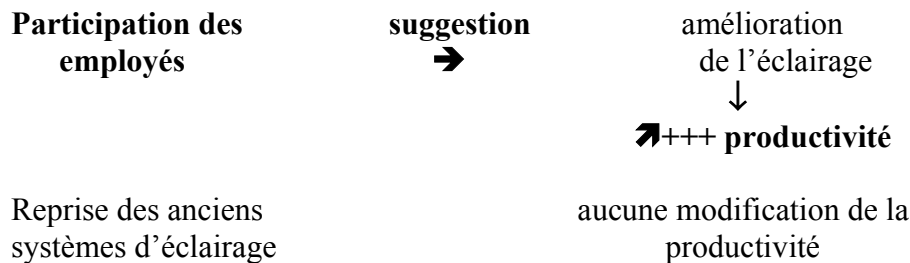
218.Effet placebo

- Placebo = substance « inerte » dénuée d'activité pharmacologique mais perçue par le malade comme un médicament
 - Aspect identique au médicament (pour que le placebo fonctionne)
 - Goût identique au médicament étudié
 - Exemple : le patient va croire qu'on lui donne un médicament sous forme de comprimé alors que ce n'est que du sucre enrobé, de même pour les injections (dans ce cas le placebo serait du sérum physiologique)
- Effet placebo = amélioration observée après l'administration d'un placebo, en effet dans certaines pathologies il a été démontré qu'une amélioration était observée (comme dans le domaine de la douleur).

3. Attention accordée au malade = effet HAWTHORNE

- Effet observé lors d'une étude clinique lorsque les patients y participant sont l'objet d'une attention étroite des médecins ou infirmiers, dans ce cas on observera aussi une amélioration des patients.
- Cet effet a été observé pour la 1^{ère} fois dans une compagnie électrique aux Etats-Unis : compagnie Western Electric Chicago. On avait observé une baisse de la productivité des ouvriers qui se plaignaient d'une diminution de l'éclairage, il y a alors eu une attention particulière portée à ces ouvriers : une modification de l'éclairage a été faite et a été suivie d'une amélioration de la productivité. Plus tard un problème technique a fait revenir l'éclairage à l'état initial et pourtant la productivité est restée élevée. Cette augmentation de la productivité n'était donc pas liée à l'éclairage mais à l'attention qu'on leur avait portée. C'est la même chose pour le patient.

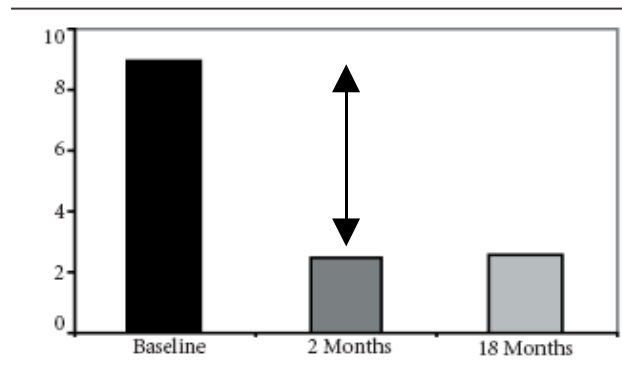
Impact de l'éclairage des sites de W :



4. Effet réel du traitement

- Pour évaluer l'effet réel du traitement, il faut contrôler les 3 autres facteurs en planifiant une étude.
- On prend un groupe de patients se plaignant de douleurs dans le dos, on va alors évaluer l'intérêt de faire une injection de dextrose dans leur disque intervertébral. On commence par mesurer leur douleur en leur présentant une échelle allant de 1 à 10 et en leur demandant de la chiffrer, puis on fait la moyenne de la douleur de tous les patients. Au début de l'étude la moyenne était de 9/10. Puis 2 mois après l'injection on leur repose la question et on voit que globalement les patients ont une douleur aux alentours de 2, si on répète l'évaluation 6 mois après l'injection la moyenne de la douleur des patients est toujours de 2.

Etudes avant/après :Injections intradiscales de dextrose chez les patients lombalgiques chroniques



N = 76
37 non répondeurs
(exclus)

Fig 4. Pain scores in responders

- Les chercheurs concluent alors que le traitement est efficace, cependant en pratique c'est faux car cette amélioration n'est pas forcément liée à l'administration du traitement, elle peut aussi être liée à
 - l'évolution naturelle de la maladie
 - l'effet placebo
 - l'effet HAWTHORNE

Donc les études avant-après vont aboutir à des conclusions erronées.

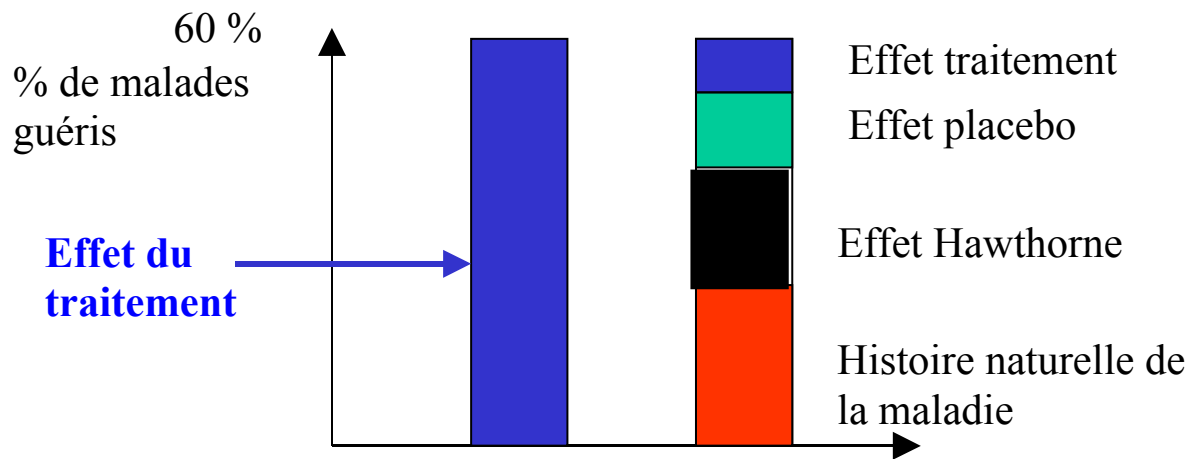
Pour évaluer l'efficacité d'un traitement il va falloir comparer 2 groupes de malades, le traitement n'étant administré qu'à un des 2 groupes.

II 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 car on ne sait pas si ces 60% d'amélioration sont liés au traitement, à l'évolution naturelle de la maladie etc... Ce qu'on veut savoir c'est quel pourcentage est amélioré grâce au traitement, pour cela on va comparer avec un groupe témoin qui aura reçu 1 placebo. On va suivre le groupe témoin :
 - Ainsi on va contrôler pour l'histoire naturelle de la maladie
 - ce groupe sera suivi de la même manière que le groupe traité (avec la même attention particulière), on contrôlera ainsi l'effet HAWTHORNE
 - Le traitement placebo nous permettra de contrôler l'effet placebo

En comparant les 2 groupes on pourra isoler le taux d'amélioration lié à l'effet pur du traitement.



2. La différence est-elle réelle ?

- Taux de guérison produit à tester : 60%
Taux de guérison groupe témoin : 40 %
Cette différence de 20% est-elle réelle ou est-elle seulement liée au hasard statistique (=fluctuations d'échantillonnage) ?

- **Il faut donc comparer 60 % et 40 %** par un test statistique dont le résultat donne la probabilité d'obtenir du simple fait du hasard une différence au moins égale à la différence observée (60 % - 40 %). Cette probabilité est notée p .

Si cette probabilité est égale ou inférieure à 5 % (**seuil choisi arbitrairement**), on dit alors que les deux pourcentages ont une différence qui est statistiquement significative : ils diffèrent significativement au risque 5 % (risque α). Ce qui veut dire que l'on a un risque de 5% de se tromper, de conclure à tort que les 2 traitements sont différents (on a un risque de 5% pour que cette différence soit liée au hasard).

Si la différence d'efficacité des deux traitements comparés était nulle (pas de différences entre les 2 traitements), on aurait alors moins de 5 chances sur 100 d'avoir un test statistiquement significatif.

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

Le test statistique et p nous permet simplement de dire si la différence est liée ou non au hasard avec un risque de 5% de se tromper (ex : $p=1/1000$ ne signifie pas forcément que le traitement est très efficace, ça veut simplement dire qu'on a une faible probabilité de conclure à tort qu'il y a une différence).

- **Valeur de p et taille de l'échantillon :**

Lorsqu'on fait un test statistique, plus on a de patients dans l'étude et plus on va être capable de conclure que la différence que l'on observe n'est pas liée au hasard. Si on a beaucoup de patients on parviendra à mettre en évidence des différences très faibles alors que si on a peu de patients, on ne sera capable de mettre en évidence que des différences très importantes.

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	$p = 0.04$

Lorsqu'on augmente le nombre de patients on observe qu'avec une différence de moins en moins importante le test restera toujours statistiquement aussi significatif. Ainsi lors de l'essai 4, même si la différence est très petite on pourra conclure que les patients préfèrent le traitement A car le nombre de patients étant très élevé cette différence sera significative.

- Rq : dans les essais 1 et 2 on a un résultat qui est cliniquement pertinent, ce n'est pas le cas dans les essais 3 et 4 alors que la différence reste significative dans tous les cas.

1. La différence est-elle imputable au traitement ?

- Il faut que les **deux groupes soient comparables à tous égards**, c'est-à-dire ne différant que par la nature du traitement reçu.

Les 2 groupes doivent avoir :

- même facteurs pronostics
- même gravité de la maladie
- même histoire naturelle

Ils doivent être identiques au début et pendant l'étude.

a) Avoir des groupes comparables au début de l'étude

- Le seul moyen est le **tirage au sort (=randomisation)**, qui attribuera à chacun soit le traitement soit le placebo.
- Assure la comparabilité des deux groupes traités pour tous les paramètres connus ou inconnus pouvant influencer sur l'efficacité du traitement.
- La randomisation ne garantit pas que les groupes soient identiques mais augmente fortement la probabilité qu'ils le soient. S'il y a beaucoup de patients, la probabilité qu'on ait des groupes comparables sera plus importante.
- Tous les malades doivent recevoir indifféremment les 2 traitements à l'étude (**=clause d'ambivalence**). C'est-à-dire qu'il faut être sûr qu'ils puissent recevoir les 2 traitements qu'on veut comparer.
Exemple : Comparaison chirurgie/aspirine chez des patients qui ont eu un accident vasculaire cérébral :
Il faut qu'il n'y ait aucune contre-indication à la chirurgie ou à l'aspirine pour aucun des malades inclus. On parle alors d'**essai contrôlé randomisé**.
- 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, l'équipe soignante ainsi que la personne qui va évaluer le traitement doivent être tenus dans l'ignorance du traitement reçu (**AVEUGLE**) : on parle alors d'**essai contrôlé randomisé en double aveugle**.
- Connaissance par le **malade** de la nature de son traitement risque de l'influencer à différents niveaux :
 - Autosuggestion
 - Risque :
 - de modifier son comportement dans un sens différent selon le groupe auquel il appartient (groupe placebo/groupe traitement)
 - 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 de l'efficacité des traitements
 - **Le double aveugle assure la meilleure égalité possible du suivi, indépendamment des effets des traitements. Maintient ainsi la comparabilité des 2 groupes tout au long 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.**
- A plus forte raison** : si le double aveugle n'est pas réalisable (exemple : chirurgie, dans ce cas le médecin sait s'il a opéré ou non le patient et le patient sait aussi s'il a été opéré ou non...) ou n'est pas réalisé de manière certaine, l'évaluation du traitement sera effectué par quelqu'un qui, lui, sera en aveugle.

III Bases méthodologiques des essais thérapeutiques

1. Caractéristiques des malades à recruter (=échantillonnage)

- Les malades doivent :
 - être atteint de la maladie (la maladie doit être définie par des signes cliniques précis, voire par des examens biologiques)
 - former un groupe bien défini (certains patients peuvent être exclus, par exemple les femmes enceintes)
 - consentement écrit du patient
 - respecter la clause d'ambivalence
- Souvent il y a **hypersélection** en raison des **critères d'inclusion et de non-inclusion** très stricts → rend le recrutement des patients difficile mais donne toutes ses chances au produit de montrer son effet (s'il existe).

Risque : si les critères d'éligibilité sont trop stricts on aura des problèmes de généralisabilité (pas sûre que ce mot existe) ultérieure des résultats.

Parmi le groupe répondant aux critères d'éligibilité il n'y aura qu'une petite partie acceptant de participer à l'étude. Donc le résultat s'applique à ce petit groupe alors qu'en pratique on va l'extrapoler à toute la population répondant aux critères d'inclusion (= population potentiellement sélectionnée pour l'étude), de plus l'industriel va demander à mettre le produit sur le marché et la population à laquelle sera prescrite ce produit sera plus large que celle répondant aux critères d'inclusion.

Donc au départ on a un petit échantillon puis on va généraliser ces résultats à une population très large ce qui peut poser problèmes si les critères d'éligibilité sont trop stricts.

1. 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 que ce soit en terme **d'efficacité ou de tolérance**.
 - s'il y a déjà un traitement il va falloir l'arrêter puis commencer le nouveau après un certain délai (nécessaire pour faire disparaître les effets du traitement antérieur) = wash out.

- **Comparaison avec, soit un traitement de référence soit un placebo :**
 - utilisation du placebo : **lorsqu'il n'existe pas de traitement de la maladie ou si la maladie est bénigne**
 - dans les autres cas : utilisation du traitement de référence, ou du meilleur traitement connu

- Pour comparer des produits de présentation et/ou de voie d'administration différentes on utilise la méthode de **double placebo** pour assurer le double aveugle :

Ex : traitement A (traitement à tester) = 2 injections/jour

traitement B (traitement de référence) = 3 gélules x 2/jour

Dans les 2 groupes (témoin et traité) chaque patient recevra 1 injection 2/jour ET 3 gélules 2/jour, sauf que dans un cas l'injection sera le placebo (= groupe témoin puisqu'il ne reçoit réellement que le traitement de référence) et dans l'autre cas les gélules constitueront le placebo (= groupe traité) sans savoir quel patient reçoit quel bras de traitement.

Bras traitement A :

Bras traitement B :

- **Autres traitements** : idéalement les patients devraient se passer de tout autre traitement que celui attribué par le sort et étudié.

Mais **en pratique c'est impossible**, il faut alors 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.

1. Critères d'évaluation des traitements

- Ces critères doivent être :
 - pertinents
 - signifiants en termes cliniques (doit avoir un intérêt clinique pour le patient)
 - consensuels dans la communauté médicale (on regarde ceux qui sont le plus utilisés et globalement reconnus par les médecins)
 - disponibles chez tous les sujets (exemple : évaluation finale par coronarographie qui ne sera pas réalisable chez 30% des patients, c'est un critère de jugement qui n'est donc pas disponible chez tous les sujets)
 - Recueil pas trop pénible pour les patients
 - Mesure facile
 - précise
 - reproductible
 - discriminante
 - sensible au changement (si l'état du patient s'améliore ça doit être mesurable)
 - Objectifs (si possible)

➔ Critère de jugement principal

Conclusion :

- 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

a) Analyse en intention de traiter

Il est possible qu'il y ait des « contaminations » ou « cross-over » c'est-à-dire que certains patients randomisés dans le groupe du traitement A reçoivent finalement le traitement B, c'est une erreur majeure mais ces patients ne doivent pas être comptés comme appartenant au

groupe B car alors on perdrait le bénéfice de la randomisation ! Tous les patients sont analysés dans leur groupe de randomisation quelque soit le traitement reçu = analyse en intention de traiter.

b) Effet du traitement

- Exprimer l'amplitude de l'effet traitement (en comparant le taux de succès dans les 2 groupes) permet :
 - réduction du risque absolu
 - réduction du risque relatif
 - nombre de patients à traiter pour éviter un événement

- précision de l'effet du traitement tient compte du nombre de patients participant à l'étude.

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

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.

L'effet de B (produit de référence)

Pour estimer les risques (α et β) on va avoir besoin d'une hypothèse sur l'efficacité du traitement dans le groupe contrôle : on va devoir connaître l'effet du produit de référence B.

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 ?

Ex : 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 ?

IV Les différentes phases d'étude clinique chez l'homme

- **Phase I** : 1ère administration chez l'homme

Visé à déterminer les conditions de tolérance humaine pour obtenir :

- La posologie entraînant les premiers effets indésirables
- Pharmacocinétique

L'étude se fait chez les volontaires sains si la toxicité escomptée du médicament est limitée

Si le médicament est toxique : il est administré d'emblée chez les malades (ex : chimiothérapie où l'étude de phase I se fera d'emblée chez des gens qui ont un cancer)

- **Phase II** : étude de l'efficacité pharmacologique (comment administrer le traitement pour qu'il soit le plus efficace possible)

Détermine les conditions de l'efficacité et définit les modalités thérapeutiques (posologie efficace, mode d'administration idéal, fréquence d'administration), relation dose-effet.

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

Comparaison à un placebo ou à un produit de référence (essai randomisé en aveugle, c'est-à-dire ce qui a été traité dans la plus grande partie de ce cours)

- **Phase IV** : suite à la mise sur le marché

- Etude d'efficacité et de tolérance dans des conditions usuelles de prescription sur une population très large

- 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 en période de pénurie.