

Fiche de cours UE10 : Cours n°5-Evaluation thérapeutique

I. Objectif de l'évaluation thérapeutique

But : Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une intervention thérapeutique (s'oppose à l'évaluation diagnostic) ; elle comprend : médicaments, dispositifs médicaux, chirurgie...

II. Etudes quasi expérimentales (avant-après)

Compare l'état des patient avant et après intervention thérapeutique ; néanmoins ces études n'étant pas optimales en raison de biais, on leur préférera les essais contrôlés randomisés (gold standard).

Facteurs pouvant expliquer la réponse à un traitement	<ul style="list-style-type: none">-L'histoire naturelle de la maladie (ne pas confondre effet du médicament et amélioration spontanée de la maladie)-L'effet Hawthorne (amélioration de la maladie liée à une modification de comportement du patient)- L'effet Placebo (2 composantes : l'effet malade et l'effet médecin)-L'effet réel du traitement (il faut éliminer l'action des 3 facteurs précédemment cités afin de conclure à l'efficacité du traitement ; pour conclure à l'effet réel, on utilise un groupe contrôle qui doit être comparable au groupe expérimental)
Inconvénients des études avant-après	<ul style="list-style-type: none">-L'absence de contrôle des facteurs d'améliorations autre que le traitement entraîne des conclusions biaisées.-L'évolution de l'amélioration sur un seul groupe de patients entraîne une évaluation absolue.-Les études avant-après ne permettent pas de créer un lien de causalité entre traitement et amélioration ; on ne peut donc pas conclure à l'efficacité du produit.

III. Essais cliniques contrôlés randomisés

Principe : On prélève un échantillon dans la population cible ; on distingue un groupe expérimental (traitement à évaluer) et un groupe contrôle (placebo ou traitement de référence), tout 2 comparables, et on étend les résultats obtenues à la population entière. Ces 2 groupes sont évalués selon des **critères de jugement**.

Critère de jugement : paramètre à mesurer pour dire si une intervention est efficace ou non. Il sert à calculer le nombre de sujets nécessaire à l'essai. On distingue des critères « durs » mesurés objectivement et des critères « mous » mesurés subjectivement, déclarés par le patient.

La validité interne : Qualité méthodologique de l'étude qui dépend donc de la méthodologie utilisée et de la présence de biais. On distingue différents biais :

Biais de sélection	Correspond à la constitution de 2 groupes non comparables. Les caractéristiques des patients (âge, sexe, morbidité, sévérité de la maladie...) ne sont pas uniformément réparties entre les 2 groupes.	<p>Pour assurer la comparabilité des groupes : Randomisation</p> <p>2 principes : L'assignation secrète (le hasard décide du traitement) et la clause d'ambivalence/équipoise (tout patient des 2 groupes est à même de recevoir l'un ou l'autre des traitements= pas de contre indication).</p> <p>!!!: Si on randomise des groupes d'effectifs limité, il existe un risque que ceux-ci ne soient pas comparables</p>
Biais de : 1) performance 2) mesure	<p>1) Correspond à la différence systématique dans la prise en charge des patients au niveau de la réalisation de l'intervention, de l'intensité du suivi ou de la prescription et utilisation de co-interventions.</p> <p>2) Différence systématique lors de l'évaluation des critères de jugement (critères d'efficacité ou des effets indésirables)</p>	<p>Pour maintenir la comparabilité initiale des groupes : l'insu (ou double aveugle)</p> <p>Consiste à ne pas informer les différents participants à l'étude (médecin, soignants, patients) du type de traitement reçu par les patients.</p> <p>Si le malade connaît le traitement, risque de : modifier son comportement et observance, retentir sur son mode de vie, fausser le jugement sur ce qu'il ressent.</p> <p>Si le médecin connaît le traitement, risque de : modification de la qualité des soins, de l'écoute et des conseils donnés, de la surveillance des effets indésirables et de l'évaluation des traitements, de l'interrogatoire ; et risque d'influencer la mesure de l'efficacité.</p> <p>Pour obtenir l'insu, placebo et traitement doivent être indiscernables : similarité des caractéristiques physiques (aspect, goût, couleur...), des effets indésirables et du schéma posologique.</p> <p>!!!: -L'insu n'est pas toujours possible ; dans ce cas il faut choisir un critère de jugement principal L'évaluation de ce critère de jugement principal se fait en situation d'insu du traitement reçu ; en standardisant les conditions et techniques de mesures et si possible, avec une centralisation de la mesure du critère de jugement pour améliorer la reproductibilité.</p>
Biais d'attrition	<p>Correspond à la diminution de l'effectif des patients au cours de l'étude du fait du retrait de certains patients de l'analyse. En effet, ne pas prendre en compte ces malades manquants peut être source de biais.</p> <p>L'exclusion des patients qui arrêtent le traitement est un biais d'attrition</p>	<p>Pour maintenir la comparabilité initiale des groupes : L'analyse en intention de traiter (ITT)</p> <p>Consiste à analyser tout au long de l'étude tout les patients randomisés dans leur groupe initial attribué au hasard. Par ex : un patient du groupe expérimental ayant arrêté l'étude doit toujours être considéré comme faisant partie du groupe expérimental ; et non du groupe placebo</p>

La validité externe : La validité externe permet de juger de l'applicabilité des résultats à la population générale ; de la possibilité de généraliser ces résultats. Elle dépend : des critères d'éligibilité (critères d'inclusion ou d'exclusion à l'étude), du mode de recrutement (où sont recrutés les patients), des centres (nombre et type), de la prise en charge, de l'adhérence au traitement ainsi que des co-interventions (autorisées? Identiques dans les 2 groupes?).

Nombre de sujets nécessaires : Ce n'est ni un critère de validité interne, ni un critère de validité externe ; il permet d'obtenir une validité statistique et dépend de plusieurs paramètres :

-**Les risques consentis :** risque de 1ere espèce (ou risque d'erreur α)= conclure à une supériorité de A sur B alors qu'elle n'existe pas ; et risque de 2eme espèce (ou risque β)= conclure à une absence de supériorité de A sur B, alors que cette supériorité existe

-**L'effet du produit de référence ou du placebo**

-**La différence escomptée ou attendue :** entre l'effet A du traitement experimental et l'effet B du placebo (plus le nombre de sujet est important, plus la différence d'efficacité entre A et B est facile à mettre en évidence ; il faut avoir suffisamment de sujets, autrement dit suffisamment de puissance).

IV. Phases d'études cliniques

Phase I : Détermine les conditions de tolérance humaine. Implique d'étudier la posologie entraînant les 1^{er} effets indésirables et la pharmacocinétique. Elle se réalise sur un petit nombre (10 à 20) de volontaires sains (ou des malades si le médicament est toxique ex : chimiothérapies).

Phase II : Détermine l'efficacité pharmacologique. Etudie les conditions d'efficacité, les modalités thérapeutiques (posologie efficace, mode d'administration), les courbes puissance-efficacité. Elle se réalise sur un petit nombre (50 à 100) de volontaires malades.

Phase III : Phase d'essai clinique randomisé (gold standard) qui détermine l'efficacité thérapeutique. Elle se réalise sur de grands effectifs (supérieurs à 1000 selon le nombre de sujets nécessaires pour démontrer un effet) de volontaires malades.

Phase IV : Après la mise sur le marché du médicament. Elle détermine l'efficacité et la tolérance dans les conditions usuelles de prescription, ainsi que les effets secondaires rares ou tardifs. Elle se réalise sur un très grand nombre de patients (supérieur à 1 million) puisqu'il s'agit de la population cible totale et non plus d'un échantillon.

Dédicaces :

- A Marie-Aude qui je l'espère sera encore pliée devant cette dédicace
- A tous les membres du nouveau bureau du Tutorat et à leur trône de May Tea
- A notre CCO qui je pense sera bientôt renommé MORPHLER-ANAT
- A tout l'équipe des critards DT 2017 : La BICHArmy va coucher les provinciaux ; j'amène le BICHAR d'assaut
- A toute la horde des P7 qui ont débarqué à P5 avec le pull de promo pour le master IMVI ; la prochaine fois on leur criera : « Descartes, Descartes, Descartes les cuisses »
- A.....à, à la queueleuleu
- Quand un P1 est fatigué, je lui propose toujours un peu d'UE6 ; je pense en effet que c'est le meilleur des médicaments ☺ #ICM le vent récolte la tempête ; #ICM et ils se disent oui
- **Instant blague** : J'ai toujours rêvé en P1 d'aller voir un prof d'ED de biochimie et de lui demander si une enzyme pouvait être ELIONstérique

Acheter une galette des rois, la manger en cours d'Epistémo et crier qu'on a eu LEFEVE

- **Instant politique** : Les élections approchent, soyons sans PEN et MACRON ce jour d'une pierre blanche
- Oui, ceci est une poule

