

MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Dr Philippine Eloy

philippine.eloy@aphp.fr

Département d'Epidémiologie, Biostatistiques et Recherche Clinique

Hôpital Bichat-Claude Bernard

PLAN

- Objectif de l'évaluation thérapeutique
- Etudes quasi-expérimentales
- Essais cliniques contrôlés randomisés
 - Validité interne
 - Validité externe
 - Essais pragmatiques vs explicatifs

OBJECTIF DE L'ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE

ESSAI THÉRAPEUTIQUE

But : **évaluer** l'efficacité ou la tolérance d'un traitement (médicamenteux ou non), d'une intervention ou d'une stratégie thérapeutique

- **Evaluation = COMPARAISON** : Le nouveau médicament est-il meilleur que rien ou qu'un autre médicament ?
- **SIGNIFICATION** : La différence observée est-elle statistiquement significative ou représente-t-elle simplement le fait du hasard ?
- **CAUSALITE** : La différence des résultats observés est-elle imputable au traitement ?

INTERVENTIONS ÉVALUÉES

- **Interventions médicamenteuses :**

- Médicaments
- Mode d'administration d'un médicament
- Dispositifs médicaux



- **Interventions non médicamenteuses :**

- Technique de chirurgie
- Conseils hygiénodététiques
- Acupuncture
- Technique de rééducation
- Positionnement du patient
- Stratégie de prise en charge de la douleur
- Technique de prélèvement



CRITÈRE DE JUGEMENT

- Critère qui va permettre de juger l'efficacité d'un traitement, correspondant à un objectif

Evènements cliniques : Décès, Infarctus du myocarde

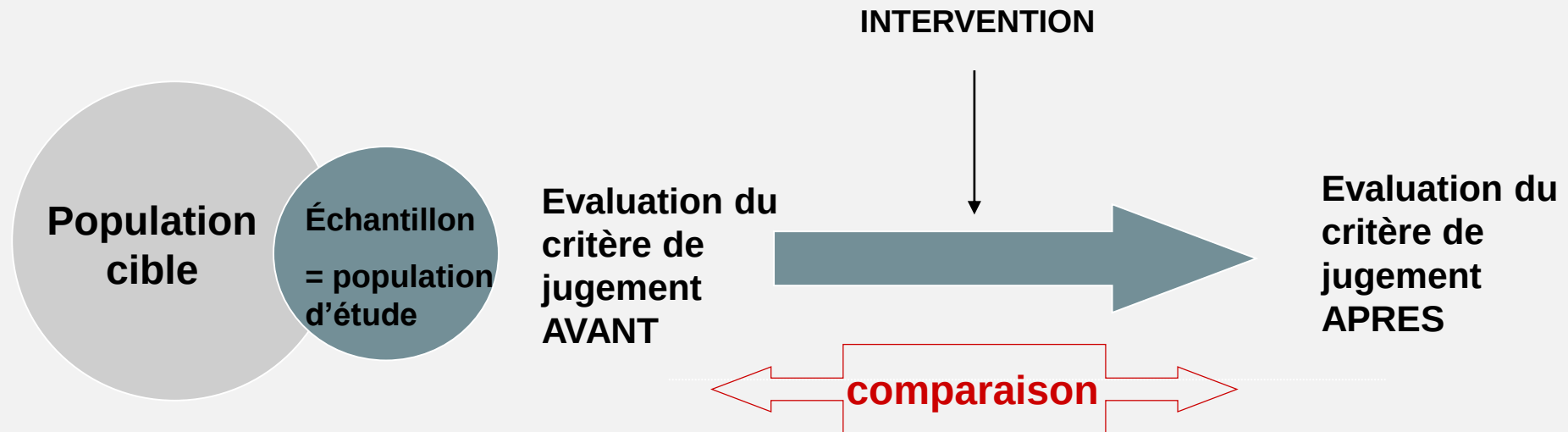
Décisions thérapeutiques/indications : durée d'hospitalisation, décision de transfusion

Symptôme rapporté par le patient

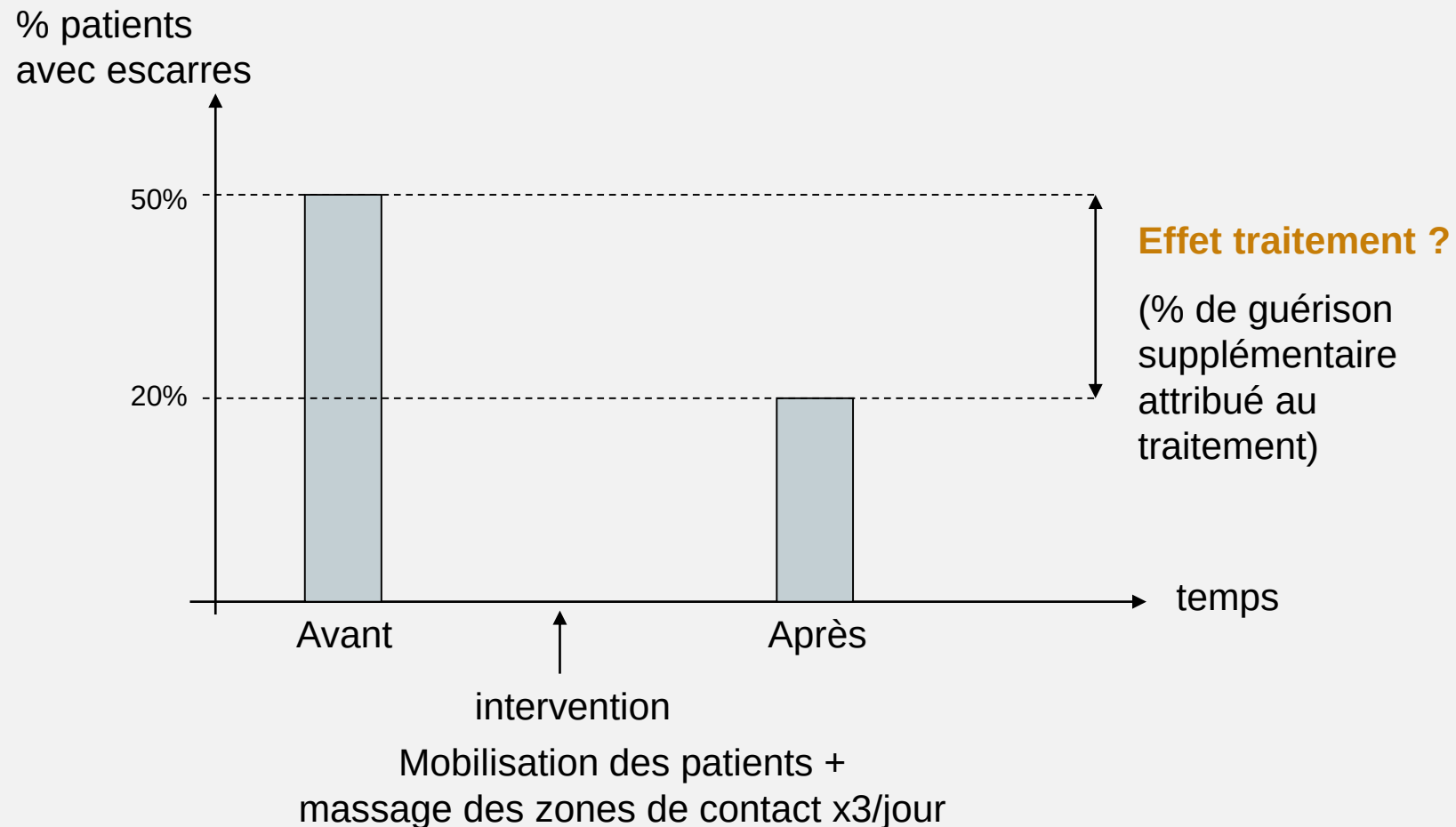
Examens complémentaires : dosage biologique, réponse tumorale radiologique

ÉTUDES QUASI-
EXPÉRIMENTALES
(AVANT-APRÈS)

PRINCIPE COMPARAISON AVANT-APRÈS



COMPARAISON AVANT – APRÈS : EXEMPLE





DANGER DE LA COMPARAISON AVANT – APRÈS

- ex: n patients atteints d'un rhume traités par un traitement X pendant une semaine. À la fin de la semaine la plupart des patients sont guéris.
→ Peut-on conclure que le traitement X a fait la preuve de son efficacité ?

NON car ce serait oublier :

L'évolution spontanée de la maladie

L'effet placebo

L'effet Hawthorne (effet « prise en charge »)

La régression vers la moyenne

FACTEURS POUVANT EXPLIQUER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

1. L'évolution spontanée de la maladie
2. L'effet placebo
3. L'effet Hawthorne (effet « prise en charge »)
4. La régression vers la moyenne
5. Les caractéristiques des malades
6. Les traitements concomitants
7. Les erreurs de mesure

I. ÉVOLUTION SPONTANÉE DE LA MALADIE

Histoire naturelle de la maladie : en l'absence de traitement, la maladie peut :

- s'améliorer
- disparaître
- se stabiliser
- progresser

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

2. EFFET PLACEBO

- **Placebo**

Substance ou intervention qui n'a pas d'effet thérapeutique spécifique dans la pathologie étudiée (Shapiro 1983).

- **Effet placebo**

Tous les effets thérapeutiques « non spécifiques » associés à l'administration d'un placebo (ou d'un traitement).

3. EFFET HAWTHORNE

= Effet « prise en charge »

Modification des résultats d'un patient liée au fait qu'il participe à une étude, qu'il fait l'objet d'une attention particulière

Exemple éclairage et productivité (1930) : amélioration de la productivité liée à l'attention portée aux ouvriers et non pas à l'éclairage

4. RÉGRESSION À LA MOYENNE (1/2)

- Phénomène statistique survenant lorsqu'un groupe de patients est sélectionné car ayant une valeur du paramètre d'intérêt supérieure ou inférieure à un seuil (ex: pression artérielle)
- Une deuxième mesure de cette variable dans ce groupe sera plus proche de la moyenne de la population que la première variable

Si on enregistre une donnée de valeur élevée chez un sujet, en moyenne la seconde mesure sera plus basse (et inversement)



4. RÉGRESSION À LA MOYENNE (2/2)

Conséquence :

- Les patients ayant des scores les plus élevés (les plus graves) auront l'amélioration la plus importante
- Les patients ayant les scores les plus faibles (les moins graves) auront une amélioration la moins importante

5. CARACTÉRISTIQUES DES MALADES

L' utilisation de deux groupes non comparables perturbe la mesure de l' effet traitement et induit potentiellement un biais

ex: niveau de gravité des pathologies, comorbidités associées (dénutrition)

6. TRAITEMENTS CONCOMITANTS

= traitements reçus en dehors du traitement à l'étude

ex : traitement symptomatique d'action retardée dans l'arthrose et antalgique ou AINS

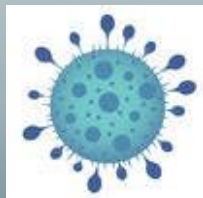
7. ERREUR DE MESURE

= erreur dans la mesure du critère de jugement

RÉPONSE AU TRAITEMENT

Etat initial

Caractéristiques
du patient



Evolution
spontanée



Effet du
traitement

Effet placebo

Effet Hawthorne

**EFFET TRAITEMENT
SPECIFIQUE**

Etat final

Mesure du
critère de
jugement

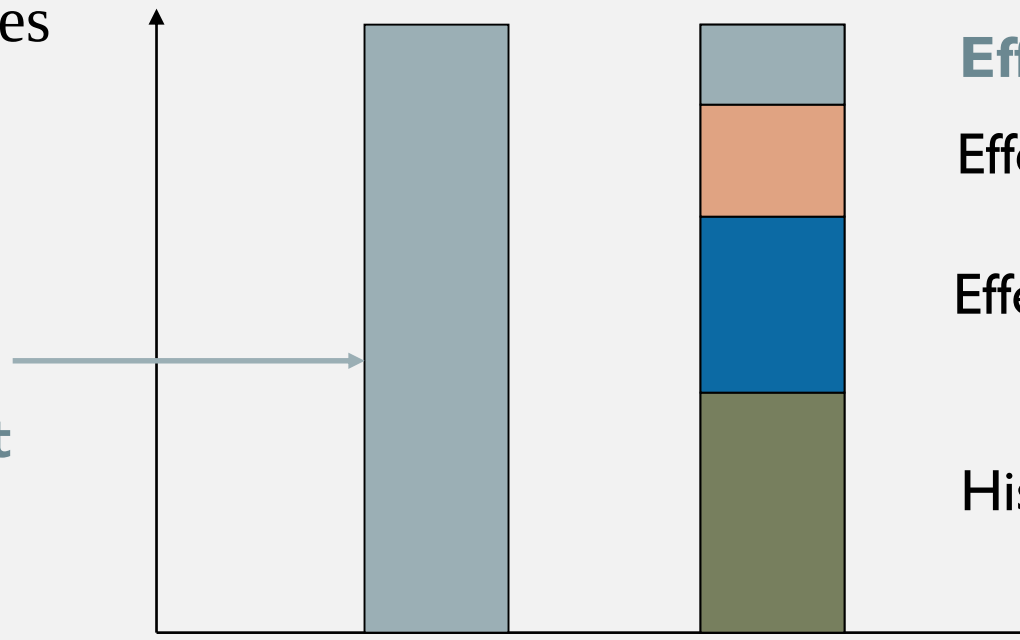
Régression à
la moyenne

Traitements
concomitants

EFFET DU TRAITEMENT

% de malades
guéris

**Effet du
traitement**



Effet traitement

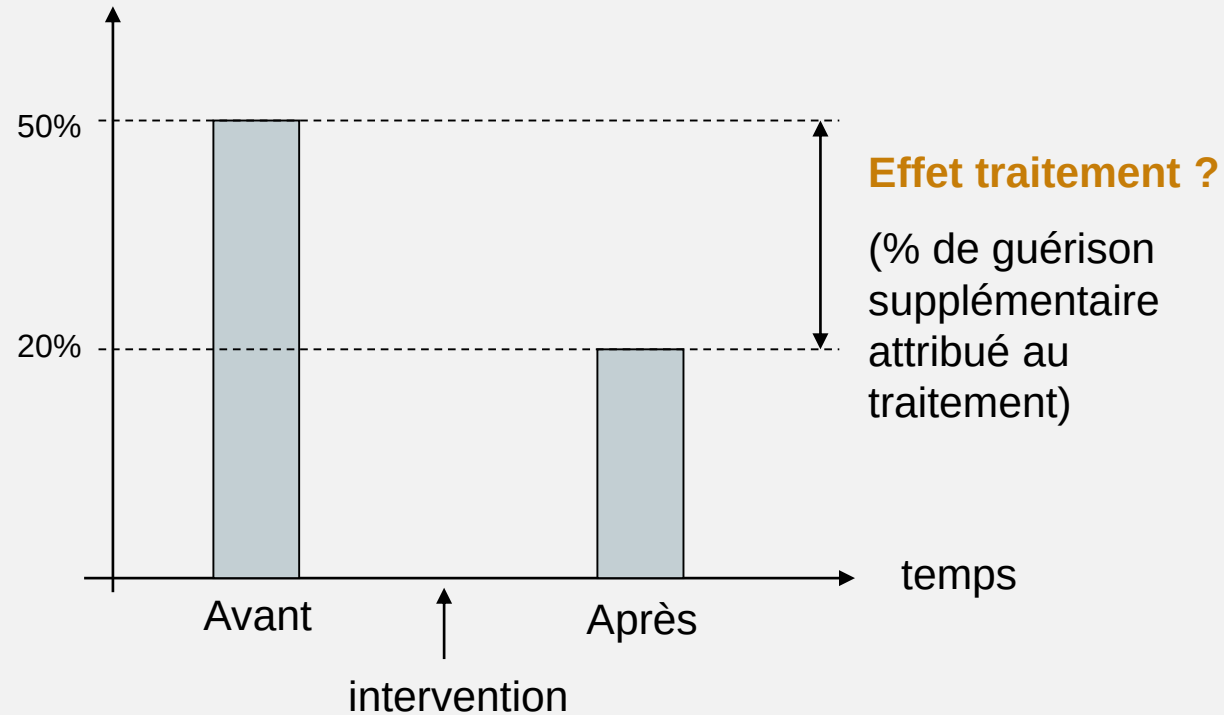
Effet placebo

Effet Hawthorne

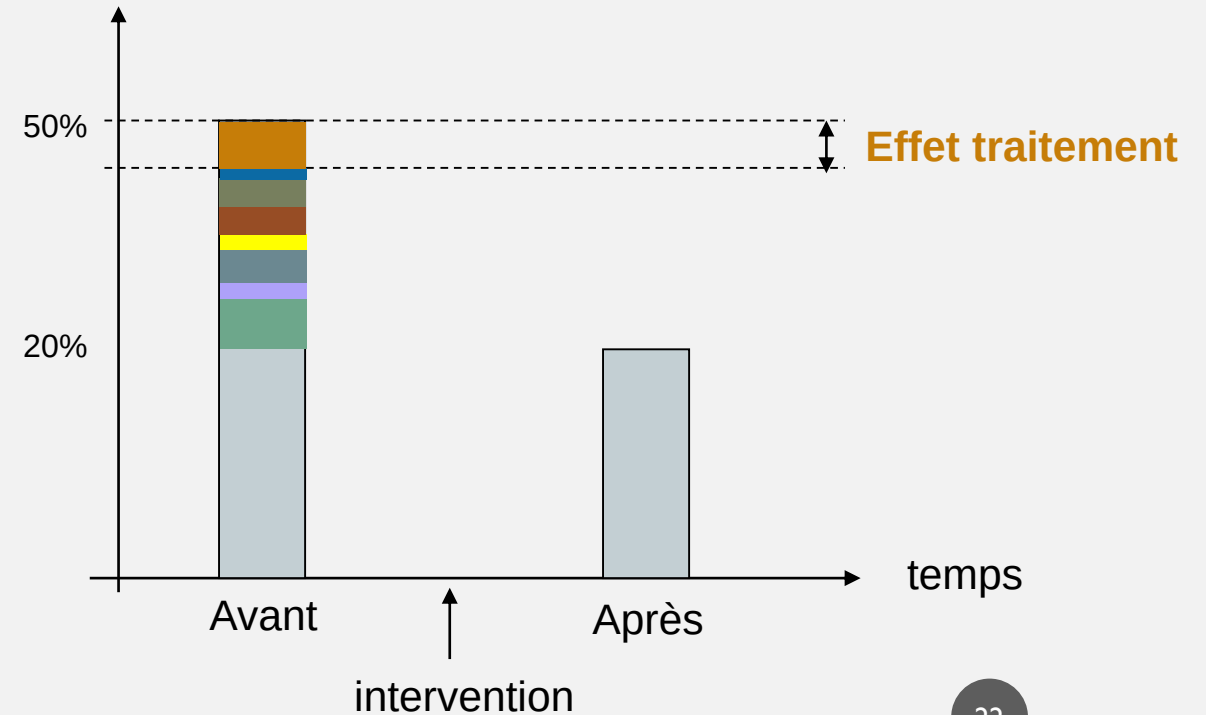
Histoire naturelle

COMPARAISON AVANT – APRÈS : EXEMPLE

% patients
avec escarres



% patients
avec escarres



ÉVALUATION DE L'EFFET RÉEL DU TRAITEMENT

- Nécessité de **contrôler** les autres facteurs qui peuvent expliquer la réponse au traitement
- Comment ? → en comparant la réponse au traitement à un **groupe contrôle**, qui n'a pas reçu le traitement

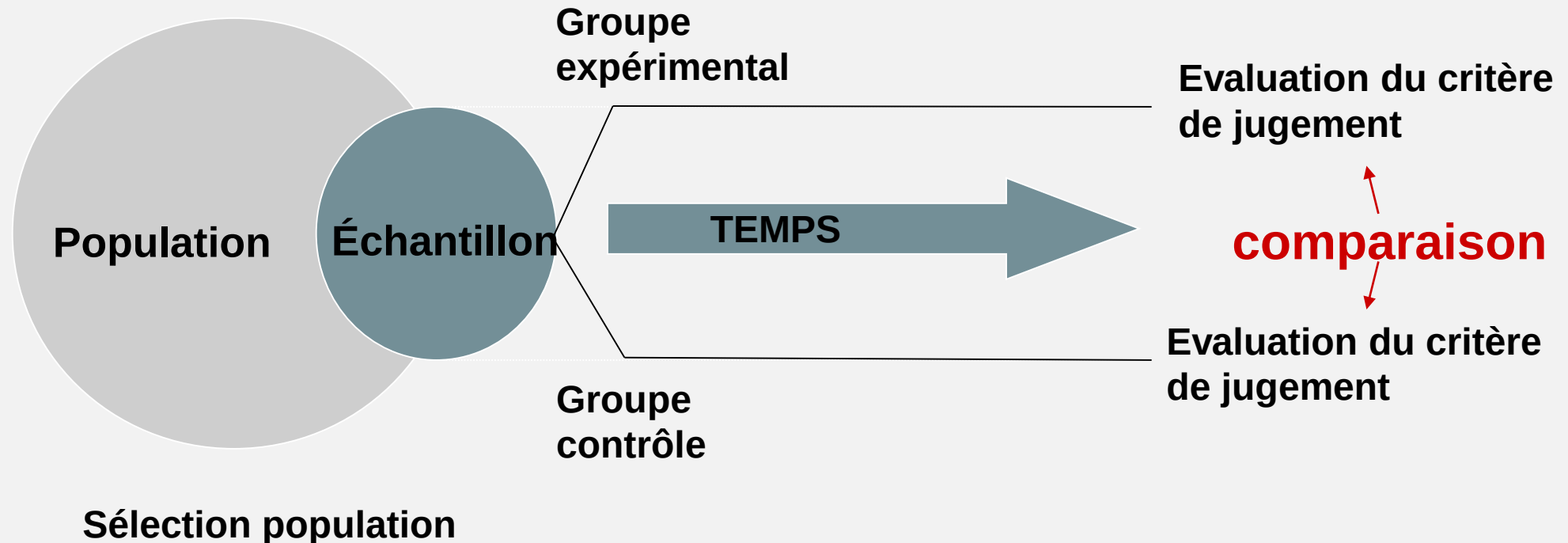


INCONVÉNIENTS DES ÉTUDES AVANT - APRÈS

- Pas de contrôle des facteurs d'amélioration autres que le traitement → conclusions **biaisées**
- Évaluation de l'amélioration sur un seul groupe de patients → évaluation absolue
- **Ne permet pas de conclure à l'efficacité du traitement**

ESSAIS CONTRÔLÉS RANDOMISÉS

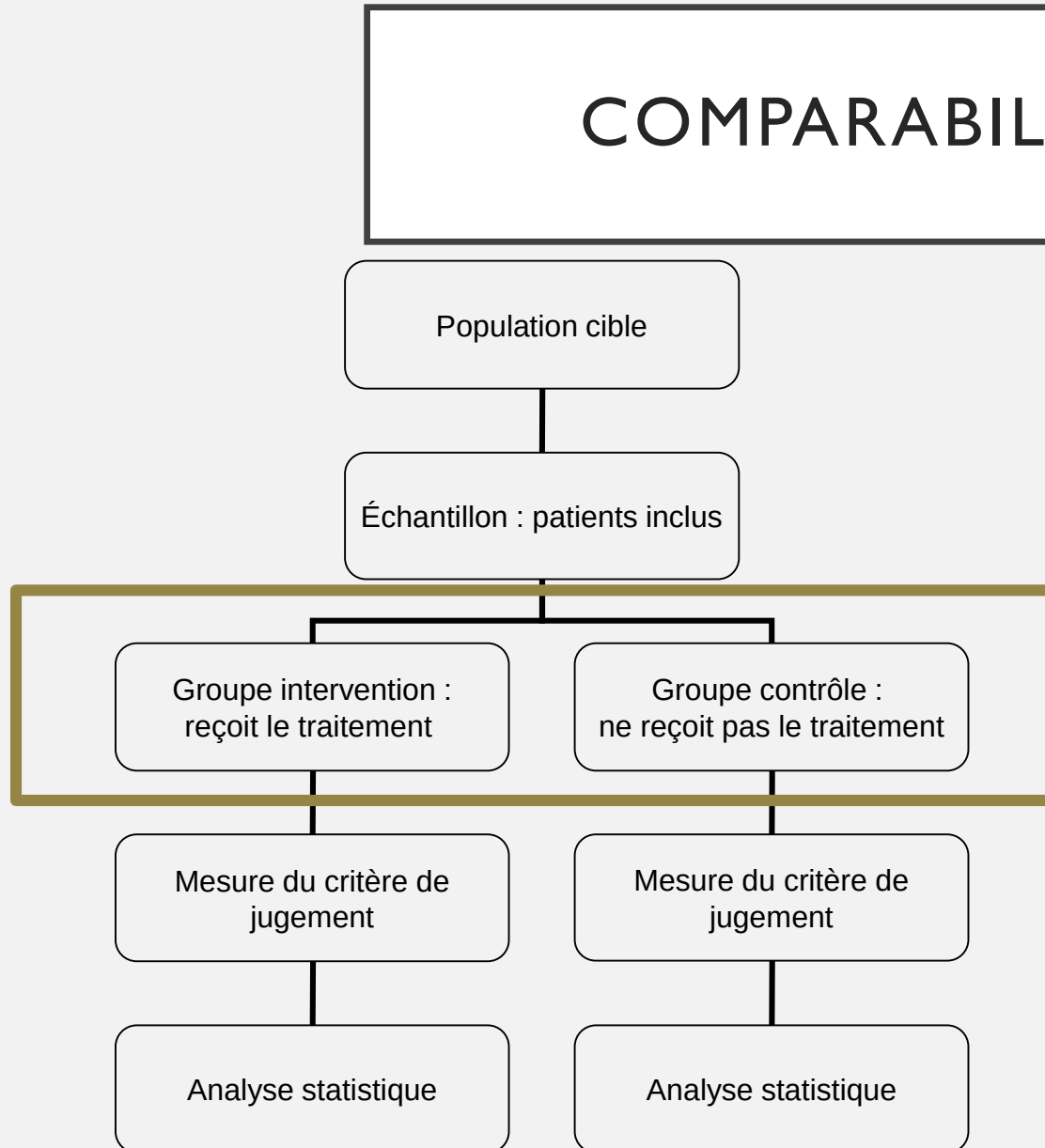
PRINCIPE DES ECR



PRINCIPE (2/2)

- Comparer l'amélioration dans un groupe traité à celle dans un **groupe contrôle, comparable** au groupe traité, qui n'a pas reçu l'intervention à évaluer
→ **Contrôle** des facteurs d'amélioration de la maladie autres que l'effet traitement
- Notion de **causalité** : il est nécessaire que les 2 groupes (traités/témoins) **ne soient différents que par le traitement reçu**

COMPARABILITÉ DES GROUPES



Initiale → tirage au sort (randomisation)

Pendant l'essai → insu

De mesure → insu, standardisation

Populations d'analyse → ITT

PLAN

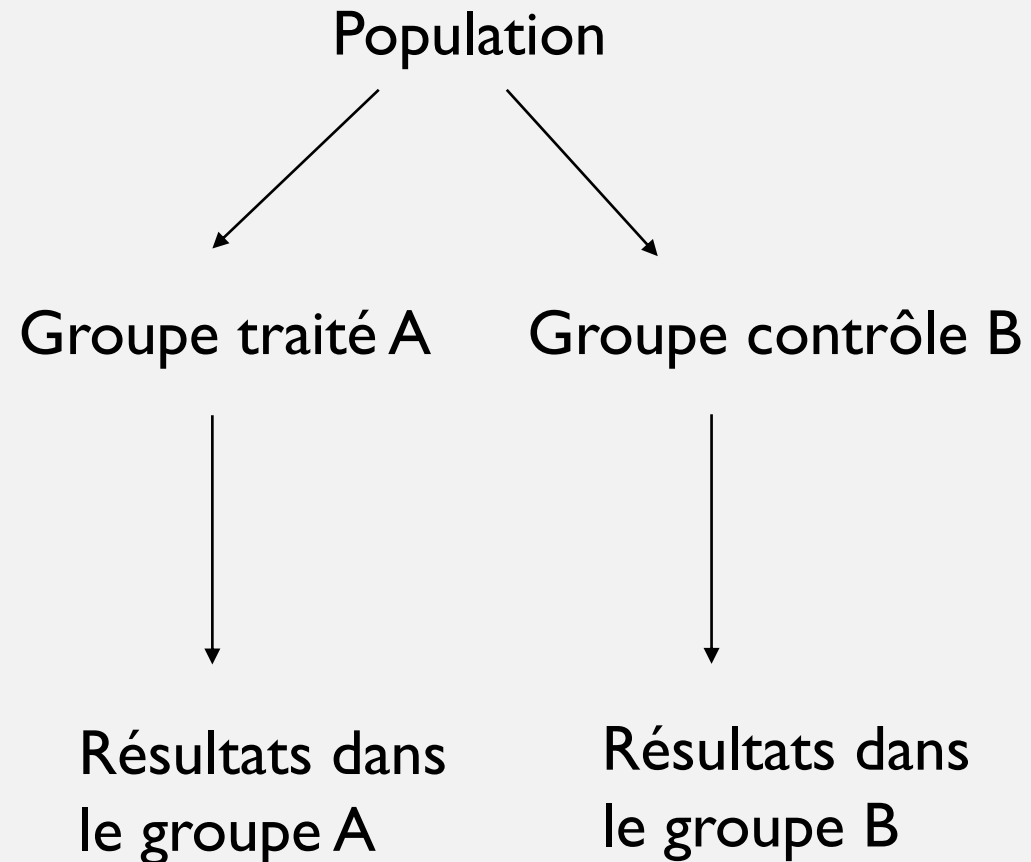
- Objectif de l'évaluation thérapeutique
- Etudes quasi-expérimentales
- Essais cliniques contrôlés randomisés
 - **Validité interne**
 - Validité externe
 - Essais pragmatiques vs explicatifs

VALIDITÉ INTERNE

- Qualité **méthodologique** de l'étude, évalue à quel point les résultats d'une étude sont corrects pour la population étudiée
- Menacée par des biais (*sélection, performance, mesure, attrition*)
- **Biais:** différence systématique entre l'effet mesuré et l'effet réel
 - Distorsion des résultats

($\neq$ erreur aléatoire ('statistique') = processus produisant des observations déviant au-dessus ou au-dessous de la vraie valeur de manière aléatoire)

BIAIS POTENTIELS



Biais de sélection

Biais de performance

(réalisation du traitement et des traitements concomitants)

Biais de mesure

(évaluation du critère de jugement)

Biais d'attrition

(perdus de vue)

VALIDITÉ INTERNE

Menacée par

- **Biais de sélection**
- Biais de performance / biais de mesure
- Biais d'attrition

I. BIAIS DE SÉLECTION

Constitution de 2 groupes non comparables *i.e.* les caractéristiques des patients ne sont pas réparties de façon uniforme entre les 2 groupes

→ **Pas de comparabilité initiale des groupes**

	Groupe traité	Groupe contrôle
EVA moyenne initiale	6	9
Femmes	20%	75%
Obèses	35%	55%
Âge >75 ans	10%	40%
Sédentaires	15%	65%

Comment faire pour assurer la comparabilité initiale des groupes ?

RANDOMISATION

RANDOMISATION

- **Allocation aléatoire du traitement** (expérimental ou placebo), par **tirage au sort**
- Assure la **comparabilité initiale** des groupes
- Garantit, si échantillon suffisamment grand, que tous les **facteurs** déterminants de l'évolution (**connus ou inconnus**) soient également répartis entre groupes traité et contrôle
- Ne garantit pas que les 2 groupes soient identiques, mais augmente fortement la probabilité qu'ils le soient

RANDOMISATION

- **Assignment secrète**

- Seul le hasard doit décider du traitement administré
- Dissimuler la séquence d'allocation au médecin : risque de ne pas inclure le patient si la prochaine intervention ne lui paraît pas appropriée

Méthodes adéquates :

- Randomisation centralisée (serveur vocal ou internet)
- Liste par blocs de taille variable
- Enveloppes opaques et scellées
- Médicaments préparés par la pharmacie



Méthodes inadéquates :

- Administrer chacun des traitements alternativement à un patient sur deux (alternance)
- Donner le traitement A aux sujets nés les années paires et les traitements B aux sujets nés les années impaires



RANDOMISATION

- **Clause d'ambivalence**

chaque patient doit pouvoir recevoir le traitement prévu dans chacun des bras de l'étude → pas de contre-indication à l'une ou l'autre des interventions planifiées

Exemple : comparaison de 2 traitements de la douleur lombaire

- Injections intra discales (contre-indiqué si trouble de la coagulation)
- AINS (contre-indiqué si ulcère gastro-duodénal)

GÉNÉRER UNE SÉQUENCE DE RANDOMISATION

Adéquates

- Tables
- Informatisée

Inadéquates : méthodes comportant une attitude décisionnelle systématique

- randomisation alternée (ABABAB ...)
- méthodes basées sur une caractéristique du malade (ex : initiale du prénom, date de naissance ...)
- méthodes basées sur le jour d'inclusion

RANDOMISATION SIMPLE

- Probabilités d'attribution de chacun des traitements fixées (en général 0,5 pour chacun des deux), et on prépare une liste de randomisation → 1 chance sur 2 d'être dans chaque bras
- Avantage : imprévisibilité (+ grande objectivité)
- Inconvénient : possibilité de déséquilibre entre les groupes, à un instant quelconque de la période d'inclusion, surtout si ce sont de petits effectifs (variabilité d'échantillonnage)

RANDOMISATION PAR BLOC

1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B
9	B
10	B
11	A
12	A
13	B
14	A
15	B
16	A

- Pour chaque bloc d'une taille donnée (par exemple 4, 6, 8), la moitié des participants recevra le traitement A et la moitié le traitement B
- Avantage : limite les déséquilibres
- Inconvénient : potentielle connaissance du prochain traitement (si essai en ouvert)
- En pratique : taille des blocs **inconnue des investigateurs**, multiple du nombre de bras, la plus grande possible (elle peut être modifiée en cours d'essai) voire de **taille variable** (impératif si essai en ouvert)

RANDOMISATION STRATIFIÉE

- Stratification : permet d’augmenter la comparabilité entre les groupes pour le ou les facteurs pronostics les plus importants, et connus
- Ne peut concerner qu’un nombre de facteurs limités

Stade avancé de la maladie

Stade modéré de la maladie

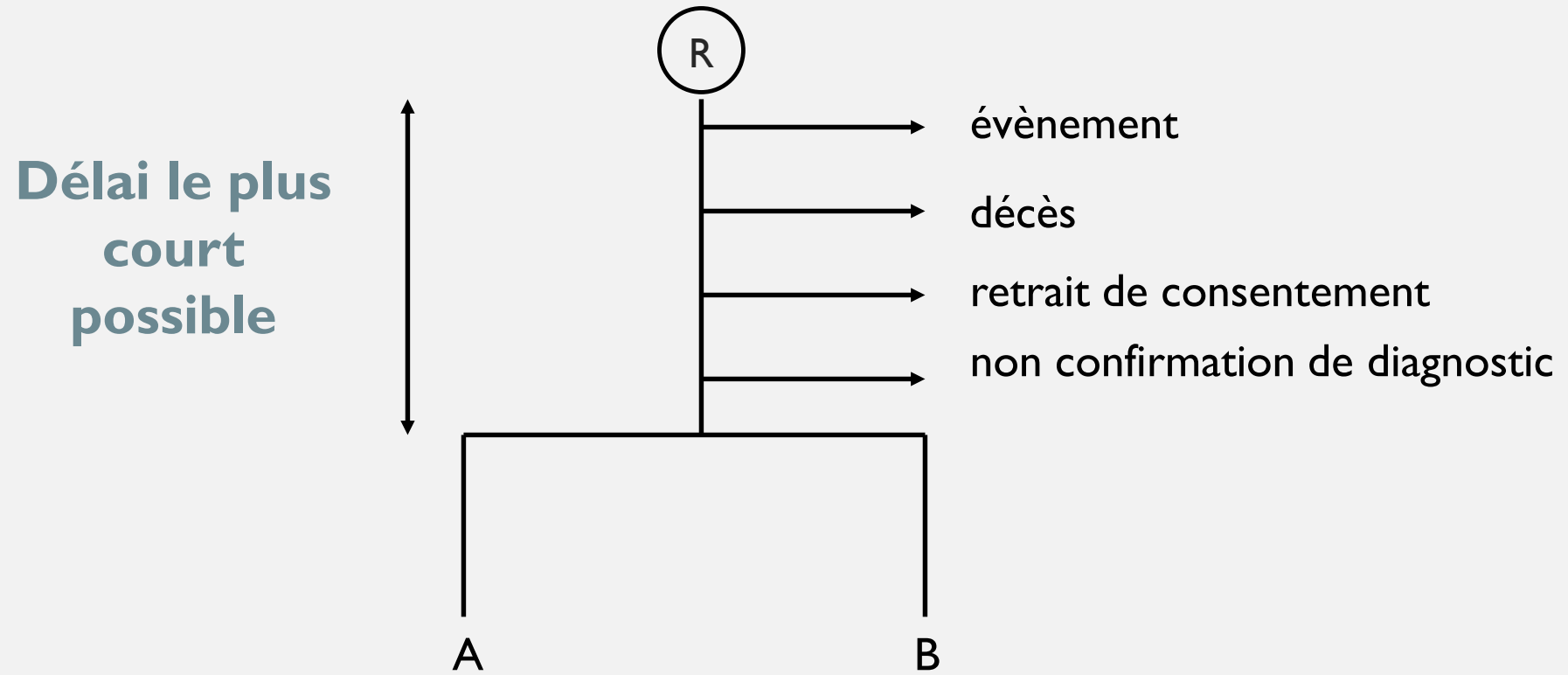
1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B
9	B
10	B
11	A
12	A
13	B
14	A
15	B
16	A



1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B

1	B
2	B
3	A
4	A
5	B
6	A
7	B
8	A

DÉLAI RANDOMISATION - INTERVENTION



RANDOMISATION EN PRATIQUE

- Méthode pour générer la séquence : **informatique**
- Assignment secrète : randomisation **centralisée**
- Si essais larges (> plusieurs centaines de malades)
 - **Stratification sur le centre**
 - Stratification sur autres facteurs inutile car nombre de malades important
- Essais de taille limitée
 - Stratification sur le centre
 - Si peu de facteurs pronostics importants → **stratification**
 - Si trop de facteurs pronostics importants → **schéma adaptatif**

RANDOMISATION EN PRATIQUE

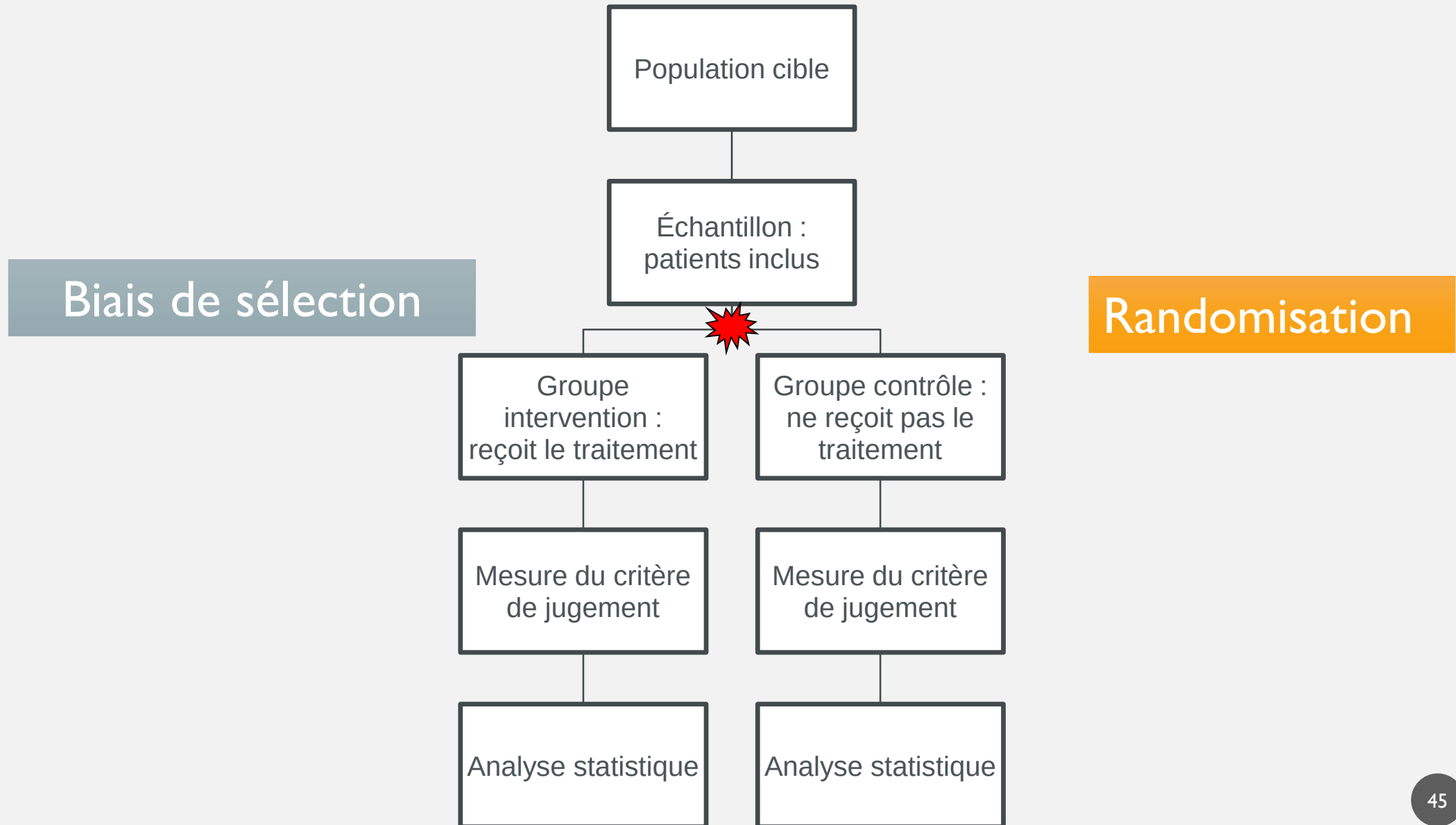
Vérifier la comparabilité initiale des groupes : descriptif de la population incluse par bras de traitement (« *tableau 1* »)

→ Facteurs pronostiques **connus** également répartis entre les deux groupes

Pistes d'amélioration si groupes non comparables (petits effectifs) :

- Stratification (avant randomisation)
- Ajustement (après randomisation) : correction a posteriori des résultats de l'étude (mais ne prend pas en compte les facteurs pronostiques inconnus)

Essais contrôlés randomisés : validité interne



VALIDITÉ INTERNE

Menacée par

- Biais de sélection
- **Biais de performance / biais de mesure**
- Biais d'attrition

2. BIAIS DE PERFORMANCE

3. BIAIS DE MESURE

- **Biais de performance** : Différence systématique lors de l'administration des soins, en dehors du traitement à l'étude, de :
 - Réalisation de l'intervention
 - Intensité du suivi
 - Prescription et utilisation de co-interventions

Prescription plus fréquente de matelas anti-escarres dans le groupe intervention;

Visites de suivi plus fréquentes ou plus longues

- **Biais de mesure**: Différence systématique lors de l'évaluation des critères de jugement

2. BIAIS DE PERFORMANCE
3. BIAIS DE MESURE



Conséquence : **perte de la comparabilité initiale** des groupes

Comment faire pour maintenir la comparabilité initiale des groupes ?

INSU (aveugle)

L'AVEUGLE DANS LES ESSAIS CLINIQUES: DE QUOI PARLE T-ON?

- Procédure répondant à la tentative de ne **pas informer** les **différents participants** à **une étude** du **traitement reçu** par les patients afin **d'éviter des modifications systématiques** de **leur comportement** pouvant **biaiser** les résultats de l'étude



L'AVEUGLE DANS LES ESSAIS

- **Essai « ouvert »** : le patient et le médecin connaissent le traitement administré
- **Essai « en simple aveugle »** : le patient ignore quel traitement il reçoit (mais le médecin le sait) OU le médecin ignore le traitement que le patient a reçu (mais le patient le sait)
- **Essai « en double aveugle » (ou en « double insu »)** : le patient et le médecin ignorent tous deux le traitement administré.

Seule l'administration du traitement en double aveugle garantit complètement le maintien de la comparabilité en cours d'essai et une égalité de l'appréciation du critère de jugement

L'ABSENCE D'AVEUGLE DANS LES ESSAIS CLINIQUES: QUELS RISQUES?

- **Risque chez le patient** de connaître la nature de son traitement:
 - Modifier son comportement dans un sens différent selon le groupe auquel il appartient
 - Modifier 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).
- **Risque chez le médecin / l'évaluateur** de connaître la nature du traitement du patient:
 - 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 (Interprétation subjective, scepticisme, a priori favorable)

MISE EN ŒUVRE DE L'AVEUGLE

PLACEBO

substance ou intervention « inerte » dénuée d'activité pharmacologique mais perçue par le malade comme ayant un effet

→ Indiscernable du traitement actif



...ou traitement de référence

MISE EN ŒUVRE DE L'AVEUGLE

PLACEBO d'un traitement médicamenteux

- Similarité des **caractéristiques physiques**
 - Comprimé : même aspect, couleur, consistance, forme, goût (penser à masquer le goût)
 - Injection ou perfusion : sérum physiologique, poche+tubulure masquée
- Similarité des **effets indésirables**
exemple : Rifadine et urines rouges
- Similarité du **schéma posologique**

MISE EN ŒUVRE DE L'AVEUGLE

Double placebo : pour comparer des produits de présentation et/ou de voie d'administration différentes

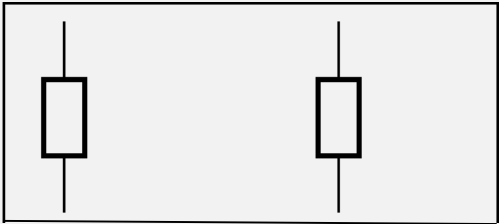
INTERVENTION

Traitement A
2 injections/jour

A

matin

soir



REFERENCE

Traitement B
3 gélules x 2/jour

B



Bras intervention

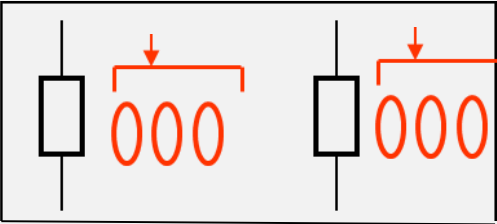
Traitement A + Placebo de B

matin

soir

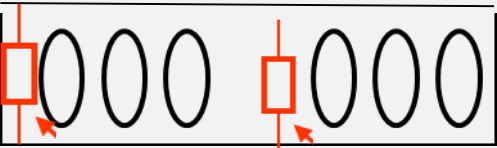
Placebo B

Placebo B



Bras contrôle (référence)

Référence B + Placebo de A



Placebo A

MISE EN ŒUVRE DE L'AVEUGLE

PLACEBO d'un traitement non médicamenteux

- Kinésithérapie : massages
- Acupuncture: aiguilles superficielles
- Dispositif médical ou appareil médical : appareil éteint
- Chirurgie, éducation thérapeutique → insu pas toujours possible

AVEUGLE : CAS PARTICULIERS

- Parfois **l'aveugle est impossible à mettre en œuvre**, pour des raisons **techniques**, **matérielles** ou **éthiques**, au niveau du médecin ou du patient :
 - Le traitement testé est un acte chirurgical, un dispositif médical, un régime, des exercices physiques, une psychothérapie.
- Dans ces cas, il est primordial que **l'évaluation du critère de jugement** soit effectuée en aveugle, par une **tierce personne** qui **ignore le traitement administré** à chaque patient.

ÉVALUATION DU CRITÈRE DE JUGEMENT

- **En insu** du traitement reçu

Par un **évaluateur indépendant** surtout si insu du patient et du thérapeute impossible → évaluateur en insu

PROBE studies : Prospective Randomized Open Blinded Endpoint

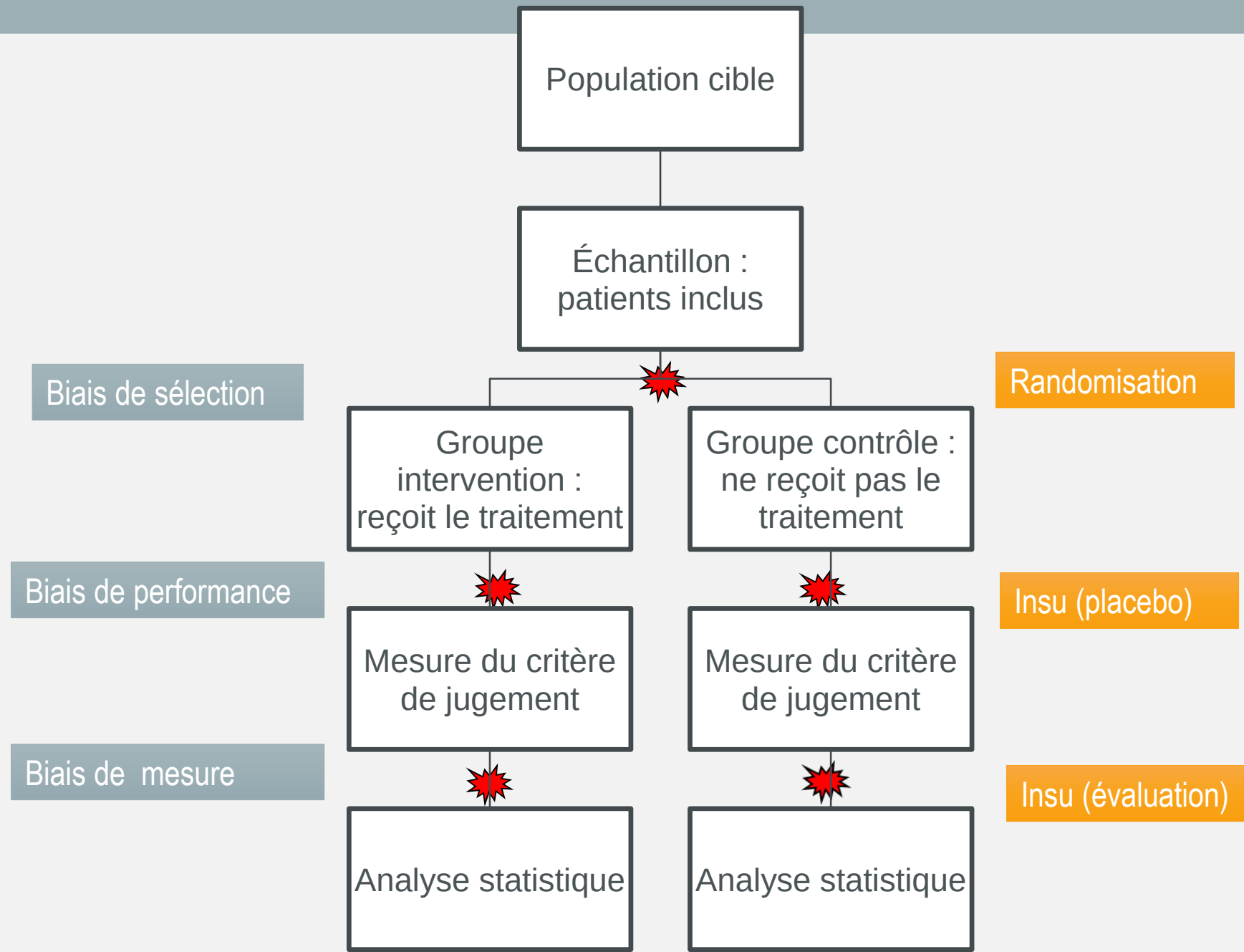
- **Standardisation** des conditions de recueil et techniques de mesure

ex: mode opératoire de dosage biologique identique pour tous les centres, formation à la prise de tension artérielle ...

- Si possible : **centralisation** de la mesure du critère de jugement pour améliorer la reproductibilité

ex: relecture centralisée des ECG, des radios...

Essais contrôlés randomisés : validité interne



VALIDITÉ INTERNE

Menacée par

- Biais de sélection
- Biais de performance / biais de mesure
- **Biais d'attrition**

3. BIAIS D'ATTRITION

Différence systématique survenant au moment de l'analyse statistique, quand des patients randomisés sont écartés de l'analyse statistique (= absence de prise en compte de l'ensemble des patients randomisés dans l'analyse)

Ex 1 : analyse uniquement des patients de sexe féminin et de moins de 40 ans

Ex 2 : analyse éliminant les patients perdus de vue

SITUATIONS À RISQUE DE BIAIS D'ATTRITION

- **Déviation / écarts au protocole :**
 - Arrêt prématuré du traitement non prévu par le protocole
 - Mauvaise observance
 - Prise du traitement de l'autre groupe
 - Prise d'un traitement interdit
 - Violation des critères d'inclusion, Patient inclus à tort
 - Données manquantes
 - Perdus de vue

Comment faire pour maintenir la comparabilité initiale des groupes ?

**ANALYSE EN INTENTION
DE TRAITER**

ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER

= analyse de **TOUS** les patients randomisés, **DANS LEUR BRAS DE RANDOMISATION**

- quelle que soit leur observance au traitement alloué
- quel que soit le traitement réellement reçu
- quel que soit l'éventuel retrait du patient ou déviation du protocole

ITT : COMMENT FAIRE?

- Si arrêt du traitement : *suivre le patient jusqu'à la fin* de l'étude pour mesurer le critère de jugement **!! Ne pas l'exclure de l'analyse !!**
- Si perdu de vue :
 - Tout au long de l'essai tout faire pour éviter les perdus de vue +++
 - essayer de **retrouver le patient**, d'avoir au moins le critère de jugement principal
 - sinon, imputer une valeur pour le critère de jugement
- Chaque patient inclus dans l'essai doit être pris en compte dans les analyses

ITT : POURQUOI ?

- Si exclusion des patients qui arrêtent le traitement



- Les raisons d'arrêt du traitement sont en rapport avec le pronostic / l'évolution de la maladie, et non au hasard

ITT : POURQUOI ?

- Les patients les plus compliants ont le meilleur pronostic !

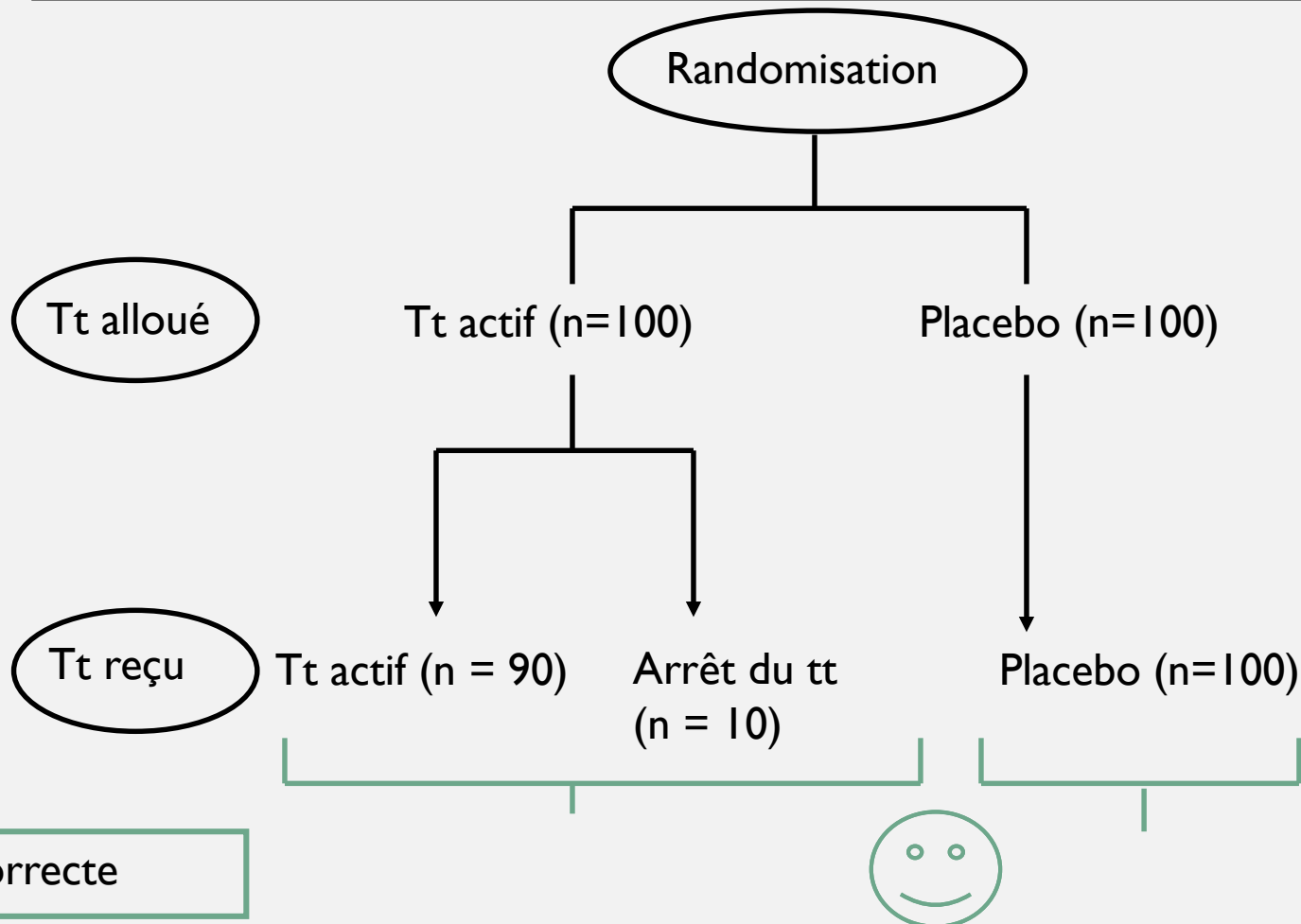
Les patients non observants ou ne pouvant pas recevoir leur traitement ont un moins bon pronostic que les autres, même lorsque le traitement reçu est un placebo

- Les patients suivis tout au long de l'essai ont une plus forte probabilité de s'améliorer que les perdus de vue ou ceux qui arrêtent leur traitement

ITT

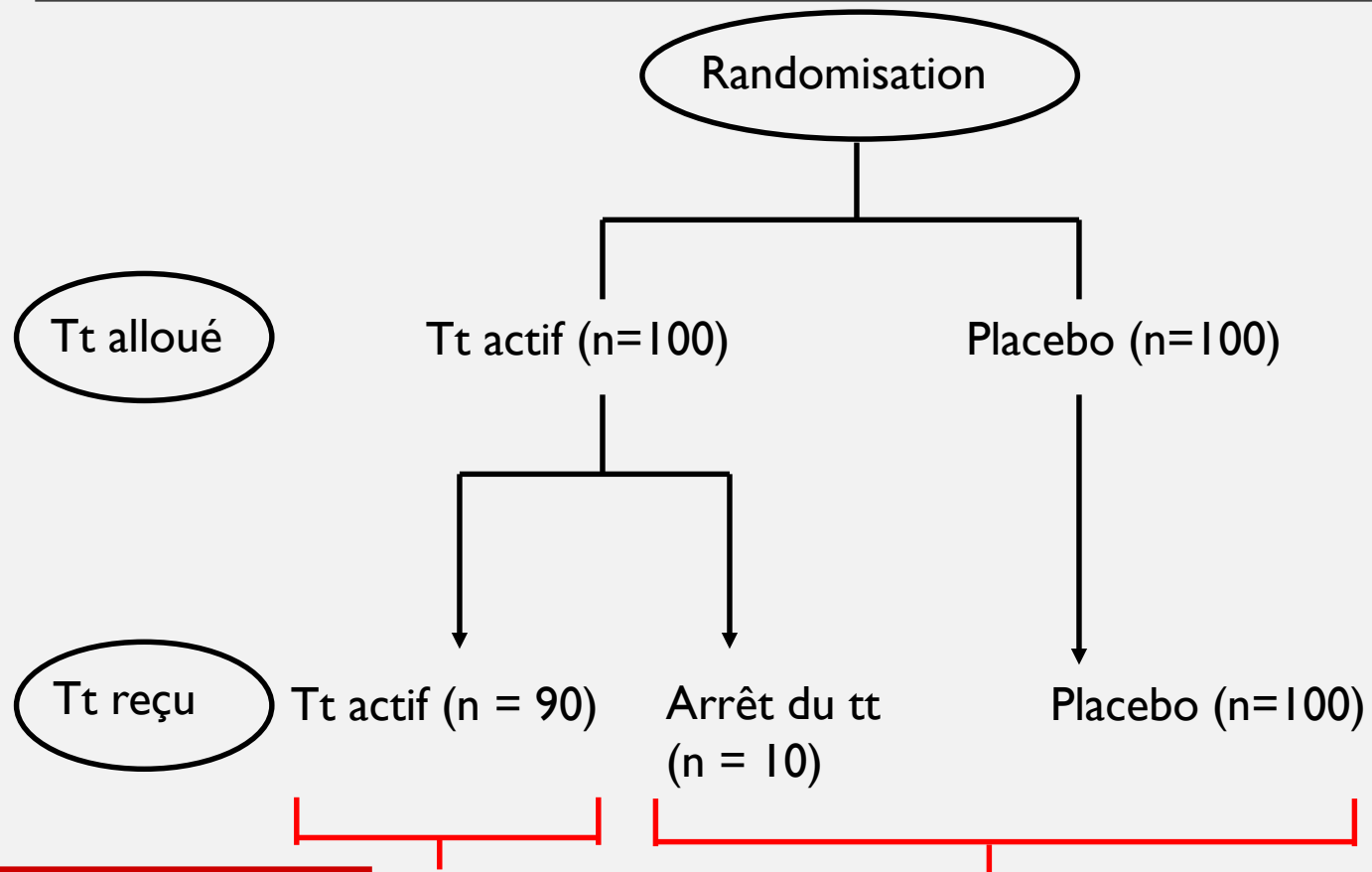
- Evite les biais d'attrition
- Préserve les avantages de la randomisation et la comparabilité initiale des groupes

ITT: EXEMPLES



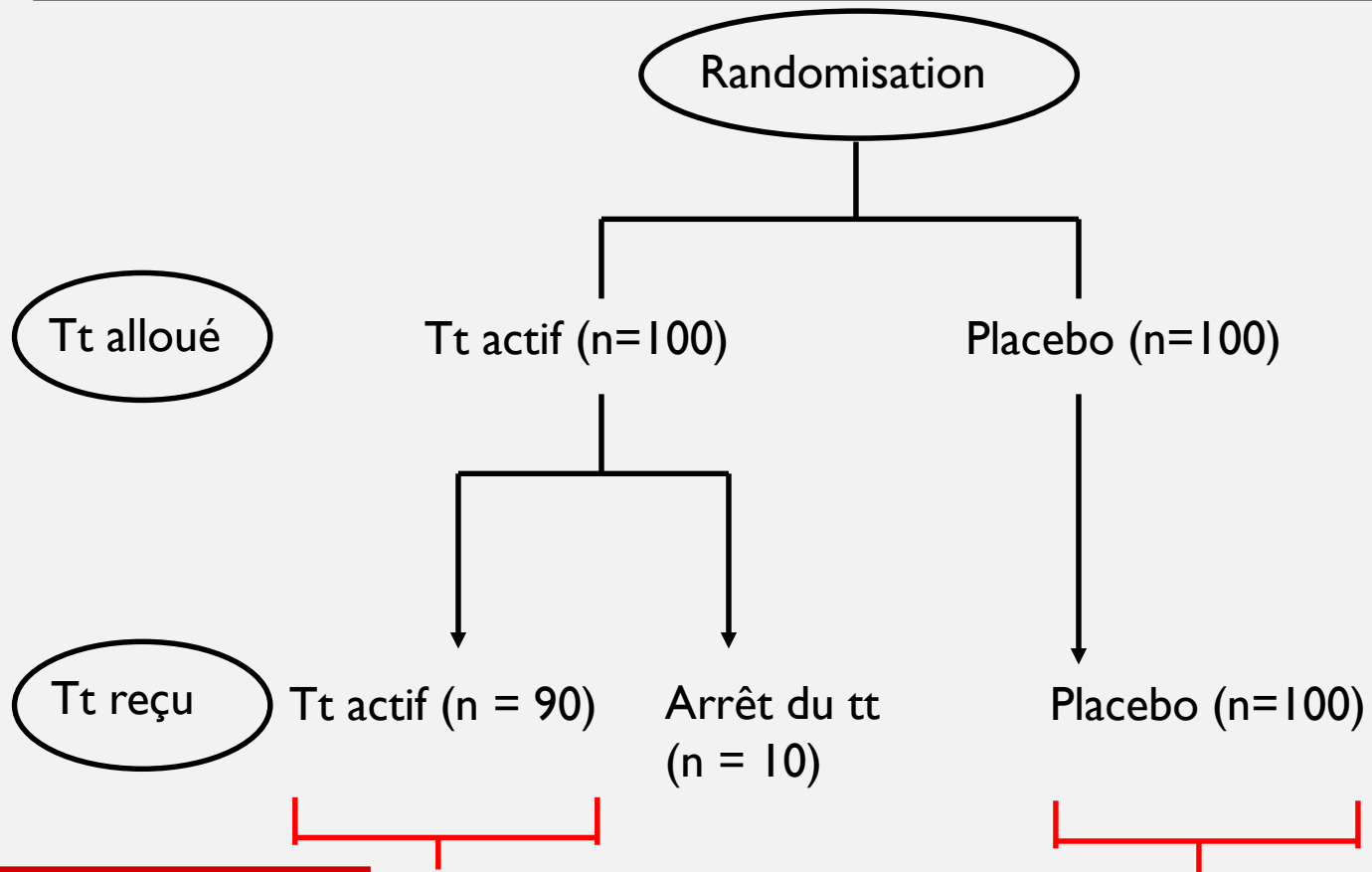
Analyse correcte

ITT: EXEMPLES



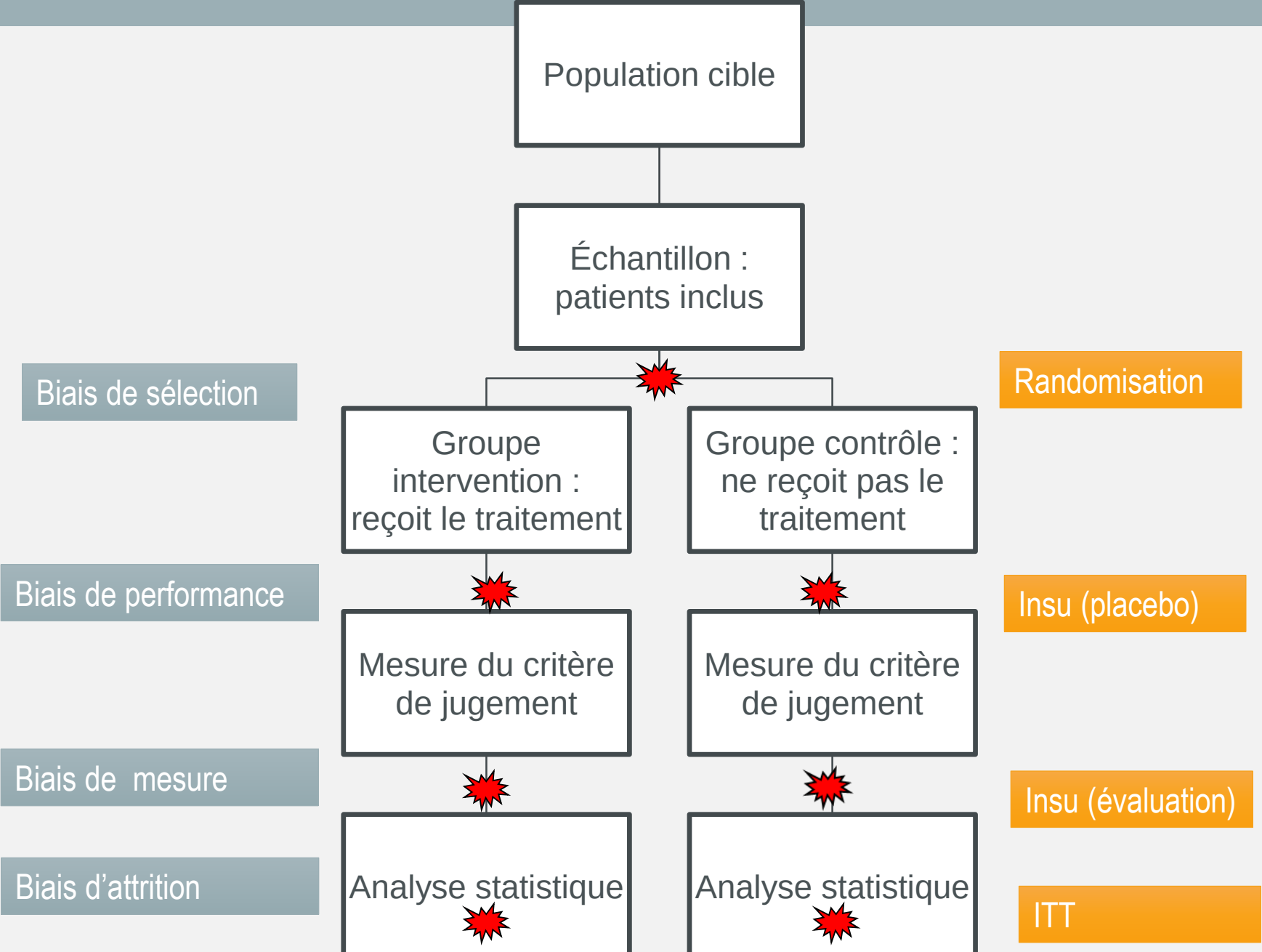
Analyse incorrecte

ITT: EXEMPLES



Analyse incorrecte

Essais contrôlés randomisés : validité interne



PLAN

- Objectif de l'évaluation thérapeutique
- Etudes quasi-expérimentales
- Essais cliniques contrôlés randomisés
 - Validité interne
 - **Validité externe**
 - Essais pragmatiques vs explicatifs

VALIDITÉ EXTERNE

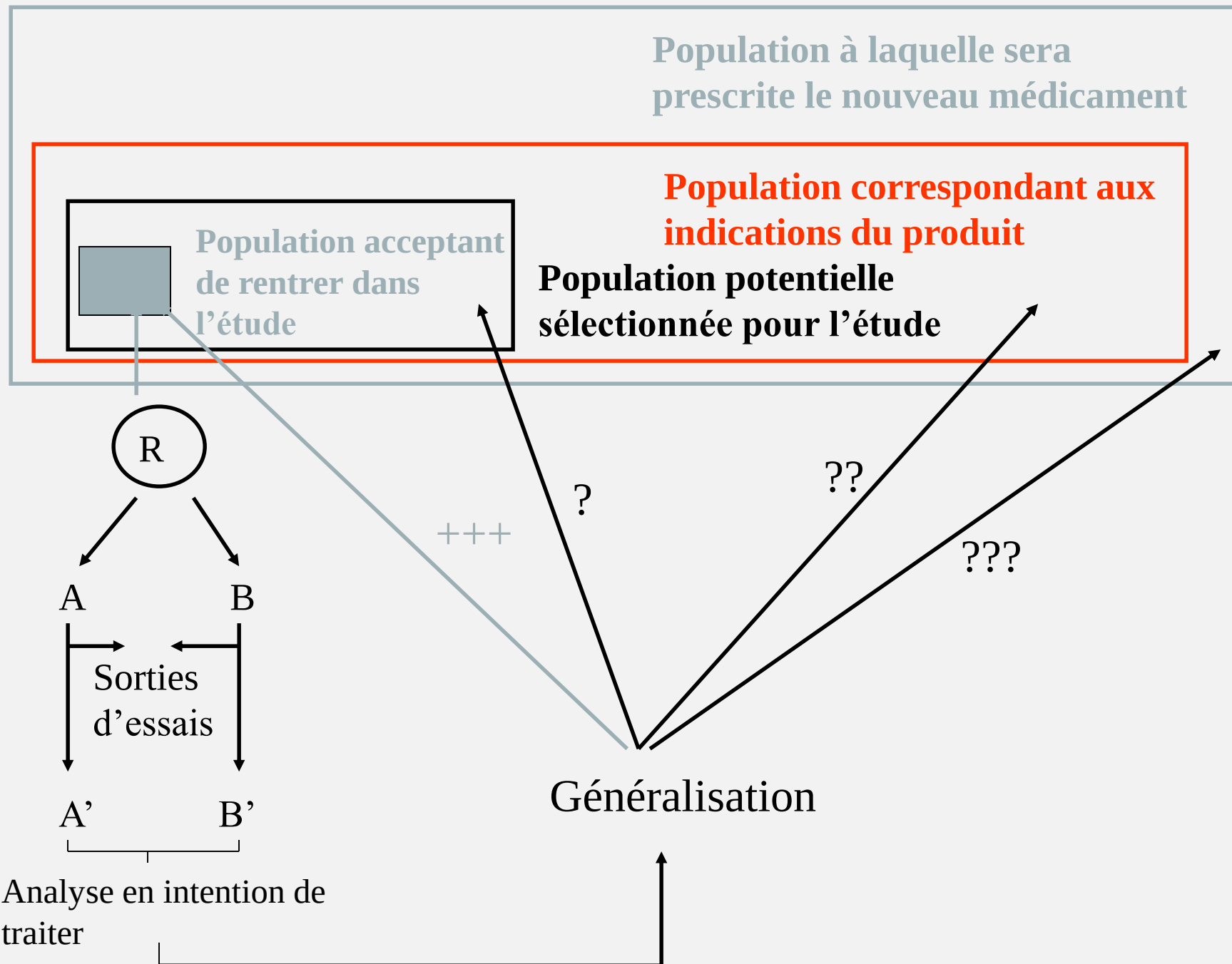
- Permet de juger de l'applicabilité des résultats, de la **généralisabilité** des résultats

Les résultats de l'essai sont-ils applicables dans mon centre ?

Les résultats de l'essai sont-ils applicables à mes malades ?

VALIDITÉ EXTERNE

- Caractéristiques des malades à recruter
- Mode de recrutement
- Centre
- Prise en charge
- Adhérence au traitement
- Administration des co-interventions
- Critères d'évaluation des traitements



CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Critères d'inclusion et non inclusion :

- Les malades doivent
 - Être atteint de la maladie
 - Former un groupe bien défini
 - Respecter la clause d'ambivalence (essais randomisés)
- Souvent **hypersélection** fondée sur des critères d'éligibilité très stricts → recrutement difficile mais donne toutes ses chances au produit de montrer son effet (s'il existe)
- **Risque** : problème de généralisabilité ultérieure des résultats

MODE DE RECRUTEMENT

- Restreint
Identification des patients par les médecins
- Large
 - Campagne de presse
 - Médecin généraliste

CENTRES

- Nombre
 - Monocentrique
 - Multicentrique
- Type de centre
 - CHU
 - CHG
 - Médecins libéraux

PRISE EN CHARGE

- Description de l'intervention
- Souvent standardisation de l'intervention

ADHÉRENCE AU TRAITEMENT

- Mise en place d'intervention pour améliorer l'adhérence

ADMINISTRATIONS DES CO-INTERVENTIONS

- 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 interdits. **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 → information très importante à recueillir

CRITÈRES DE JUGEMENT (1/2)

- Critère qui va permettre de juger l'efficacité d'un traitement, correspondant à un objectif

- **1 critère principal UNIQUE** et 1 ou plusieurs critères secondaires

ex : Efficacité du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde peut être évaluée par : douleur, déformation articulaire, fonction articulaire, qualité de vie ...

Pertinent

Simple et disponible chez tous les patients

VALIDE : Fiable et reproductible

Reconnu et validé par d'autres études

CRITÈRES DE JUGEMENT (2/2)

- **Evènements cliniques**
 - Décès, Infarctus du myocarde
- **Symptômes rapportés par le patient**
 - Douleur
- **Décisions thérapeutiques/indications**
 - Durée d'hospitalisation
 - Décision de transfusion
 - Début d'antibiothérapie
 - Indication à une prothèse de hanche
- **Examens complémentaires**
 - Biologie
 - Imagerie : critère structuraux (épaisseur intima-media, réponse tumorale radiologique)

PLAN

- Objectif de l'évaluation thérapeutique
- Etudes quasi-expérimentales
- Essais cliniques contrôlés randomisés
 - Validité interne
 - Validité externe
 - **Essais pragmatiques vs explicatifs**

ESSAIS PRAGMATIQUES : POURQUOI ?

Objectif :

Evaluer « l'intérêt » d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique **dans des conditions réelles** de prescription

ESSAIS PRAGMATIQUES VS ESSAIS EXPLICATIFS

	Essai explicatif (efficacité)	Essai pragmatique (efficience)
Nature de la question posée	Le traitement est-il efficace dans des conditions d'utilisation idéales (de réponse prévisible au traitement, d'administration du traitement, de compliance, de suivi)	Le traitement est-il efficace dans les conditions usuelles d'utilisation ?
Critères d'éligibilité des malades	Très stricts , limités aux patients a priori bons répondeurs et compliants	Tous les malades atteints de la maladie en cause
Traitement / intervention	Administré par les meilleures mains et suivi rapproché pour la dose et les effets secondaires (standardisation)	Donné comme soin de routine

ESSAIS PRAGMATIQUES VS ESSAIS EXPLICATIFS

	Essai explicatif	Essai pragmatique
Intensité du suivi	Élevée, visites fréquentes	Habituelle, pas différente des soins de routine
Compliance du malade	Etroitement évaluée, avec stratégies pour améliorer la compliance	Non différente des soins usuels
Adhésion des médecins au protocole de l'étude	Évaluée très précisément, avec feedback si adhésion incomplète	Non évaluée
Co-intervention	Le plus souvent interdite et au moins précisément définie et enregistrée	Autorisée (recueillir l'information)

ESSAIS PRAGMATIQUES VS ESSAIS EXPLICATIFS

	Conclusions issues de cet essai	
	Bénéfice clairement supérieur au risque	Bénéfice clairement NON supérieur au risque
Essai explicatif	Ambigu : le traitement marche mais les malades et les cliniciens seront-ils capables d'arriver au succès dans les conditions de routine ?	Le traitement doit être abandonné dans cette indication
Essai pragmatique	Ce traitement doit être adopté et généralisé	Ambigu : le traitement est-il inefficace car intrinsèquement inefficace ou parce que trop peu de malades ou de médecins suivent les recommandations et prennent leur traitement ?

ESSAI PRAGMATIQUE OU EXPLICATIF ?

- Planification, conduite, analyse et interprétation d'un essai **déterminées par la question à laquelle on veut répondre**
- Essais pragmatiques et explicatifs : répondent à **deux questions différentes** *sans échelle de valeur entre eux*
- **Continuum** entre ces deux types d'essais

ESSAI PRAGMATIQUE OU EXPLICATIF ?

- Un essai n'est jamais
purement explicatif : *les malades ne sont pas toujours compliants*
ou purement pragmatique : *il y a toujours des critères d'inclusion*
- Proposition de D. Sackett
 - Commencer par un essai explicatif, de taille limitée, rapide
 - Si cet essai est positif, continuer par un essai pragmatique plus large



**Take
home message*

- 1) La nécessité du groupe contrôle pour expliquer la réponse au traitement
- 2) Les biais : sélection, mesure/performance et attrition
- 3) Eviction des biais : randomisation, insu et ITT

