

CONCEPTS ET MÉTHODES Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients

● Définir les objectifs d'un traitement du point de vue des patients est le préalable à toute démarche d'évaluation des bénéfices de ce traitement.

● Les critères pertinents pour juger de l'efficacité d'un traitement sont cliniques.

● Les critères dits "intermédiaires" ne traduisent pas directement l'amélioration de l'état de santé des patients. Mais ils sont parfois utiles dans certaines situations cliniques. Faute de mieux, on parle alors de critères de substitution.

● Reste alors à évaluer les effets indésirables du traitement.

Est-ce que je vais moins souffrir ou être moins handicapé(e) ou moins gêné(e) par la maladie avec ce traitement ? Est-ce que je vais guérir avec ce traitement ? Est-ce que ce traitement va réduire substantiellement mon risque d'avoir telle ou telle maladie ?

Répondre à ces questions élémentaires, que formulent plus ou moins explicitement les patients, est une des tâches des professionnels de santé.

Les bases de ces réponses sont à tirer des données d'évaluation du traitement. Pour analyser ces données, qu'il s'agisse d'un traitement, curatif ou préventif, médicamenteux ou non, la première étape est de définir les objectifs du point de vue des patients (1).

Sur quels critères juger alors l'efficacité thérapeutique d'un traitement ?

Critères cliniques utiles aux patients. D'une manière générale, la mortalité, la souffrance, le handicap, la gêne fonctionnelle ou la qualité de vie sont des critères utiles aux patients (1). Un critère utile est le plus souvent un critère clinique, généralement perceptible par le patient lui-même (a).

Pour bien choisir les critères d'évaluation d'un traitement, il est nécessaire de connaître l'évolution naturelle de la maladie.

Par exemple, pour évaluer un traitement après un infarctus du myocarde, souvent mortel, la mortalité est un critère manifestement utile au patient.

Après pose d'un "stent" coronaire, mieux vaut chercher à évaluer le risque d'infarctus du myocarde ou la mortalité que l'incidence de nouvelles sténoses détectées par angiographie.

Par contre, la mortalité n'est sûrement pas le critère d'évaluation d'efficacité le plus utile pour des patients ayant de l'arthrose, alors que la douleur, la mobilité articulaire ou la qualité de vie le sont manifestement.

Prudence avec les critères intermédiaires. Des critères intermédiaires sont souvent utilisés dans les essais cliniques, car il est plus facile et plus rapide de montrer par exemple qu'un médicament baisse la pression artérielle ou la cholestérolémie que d'attendre une éventuelle diminution du nombre d'accidents cardiovasculaires.

Pour la firme qui tire ses revenus du médicament, c'est un moyen de retour sur investissement plus rapide. Et pour les soignants, il est bien plus facile de mesurer l'effet d'un traitement sur un critère intermédiaire, effet mesurable dans un court intervalle de temps.

Mais c'est beaucoup plus discutable pour les patients, puisqu'un traitement efficace sur un critère intermédiaire est parfois inefficace, voire délétère, sur des critères qui importent pour les patients (2,3).

Ainsi, ce qui est utile aux patients hypertendus, c'est de prévenir l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'infarctus du myocarde, etc. La mesure isolée de la pression artérielle dans un essai ne permet pas de répondre au patient sur les bénéfices cardiovasculaires du traitement testé. Par exemple, la *doxazosine*, un alphabloquant, et l'*hydrochlorothiazide*, un diurétique thiazidique, abaissent tous deux la pression artérielle. Mais l'*hydrochlorothiazide* est beaucoup plus efficace en termes de prévention des complications cardiovasculaires chez les patients hypertendus (4,5).

Autre exemple, le *tériparatide*, un dérivé de l'hormone parathyroïde humaine, et l'*acide alendronique*, un diphosphonate, augmentent tous deux la densité minérale osseuse des femmes ménopausées qui ont une ostéoporose. Mais seul l'*acide alendronique* a une efficacité prouvée en prévention des récurrences de fractures non vertébrales (6).

Critères de substitution. Dans certains cas cependant, force est d'utiliser des critères intermédiaires pour évaluer un traitement. À condition qu'il existe des données solides démontrant une bonne corrélation entre la modification du critère intermédiaire choisi et l'évolution clinique de la maladie (2,3,7).

Par exemple, compte tenu de la gravité du sida en l'absence de traitement, pas question de risquer une perte de chance pour les malades en attendant des résultats d'essais versus placebo basés sur la mortalité. Il a fallu trouver des critères intermédiaires utiles pour évaluer les médicaments antirétroviraux. La mesure de la charge virale et le taux de lymphocytes CD4 sont des critères intermédiaires qui se sont avérés satisfaisants pour évaluer l'efficacité des médicaments antirétroviraux car ils sont bien corrélés à l'évolution du sida, c'est-à-dire aux risques de maladies opportunistes ou de décès (8,9).

Ainsi, certains critères intermédiaires sont des critères d'évaluation des bénéfices d'une intervention utiles aux patients, particulièrement lorsque les critères cliniques d'évaluation sont éloignés dans le temps ou comportent un caractère particulièrement grave (tels que la mort ou un handicap sévère) ; on les appelle des critères de substitution.

La balance bénéfices-risques a deux plateaux. Cependant, un critère de substitution bien choisi pour sa bonne corrélation avec l'évolution de la maladie ne suffit pas.

Un tel critère risque fort de méconnaître les effets du traitement dans d'autres domaines que celui de la maladie traitée.

Ainsi, une autorisation de mise sur le marché avait été accordée pour le *clofibrate*, un fibraté, sur la foi de l'effet constaté en termes de baisse du taux sanguin de cholestérol. Ce n'est qu'après sa commercialisation qu'a été mise en évidence une augmentation de la mortalité dans les groupes de ►►

a- Il existe quelques cas particuliers où un critère est utile sans concerner directement la personne qui reçoit le traitement. Ainsi, la mortalité des personnes âgées en institution est un critère utile pour évaluer les bénéfices de la vaccination antigrippale du personnel travaillant dans ces institutions (réf. 13).

► patients prenant ce médicament, du fait d'un excès de cancers (10,11).

De même, le *torcétrapib* augmente la HDL cholestérolémie, mais il a aussi augmenté la mortalité dans un essai clinique, d'où l'arrêt de son développement (12).

Lorsqu'on mesure la pression artérielle ou la cholestérolémie ou lorsqu'on compte les extrasystoles ventriculaires sur un enregistrement électrocardiographique, ou encore lorsqu'on mesure la densité osseuse, on utilise des critères intermédiaires qui ne suffisent pas à prouver l'utilité des traitements pour les patients.

En conclusion. Pour bien cerner les bénéfices d'une intervention préventive ou curative, mieux vaut donner la priorité aux critères cliniques utiles aux patients. Cependant, la décision thérapeutique doit aussi prendre en compte les risques et les options thérapeutiques, en comparant les balances bénéfices-risques. Pour cela, il est nécessaire d'évaluer les risques d'une intervention. Nous y reviendrons dans un futur numéro.

©La revue Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Critères cliniques" *Rev Prescrire* 1989 ; 9 (84) : 150.
- 2- Prescrire Rédaction "Critères intermédiaires", "critères de substitution". À ne pas confondre avec "critères cliniques" *Rev Prescrire* 1989 ; 9 (85) : 200.
- 3- Greenhalgh T "Les articles qui décrivent des essais thérapeutiques". In : Greenhalgh T "Savoir lire un article médical pour décider" *RanD*, Meudon 2000 : 79-87.
- 4- Prescrire Rédaction "Hypertension artérielle : diurétique en première ligne. Confirmation par un grand essai" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (238) : 299-301.
- 5- Prescrire Rédaction "HTA : l'essai ASCOT-BPLA ne change pas la stratégie thérapeutique" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (270) : 205-206.
- 6- Prescrire Rédaction "Ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées en bonne santé. Utile pour éviter des traitements inutiles" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (285) : 516-521.
- 7- Kassai B et coll. "Critères intermédiaires et critères de substitution" *Médecine thérapeutique* 2006 ; 12 (2) : 96-103.
- 8- Prescrire Rédaction "Les lymphocytes T CD4+ dans l'infection HIV" *Rev Prescrire* 1993 ; 13 (132) : 467-469.
- 9- Prescrire Rédaction "Antirétroviraux : de nouveaux critères européens d'AMM" *Rev Prescrire* 1998 ; 18 (181) : 117.
- 10- Prescrire Rédaction "Médicaments hypocholestérolémiants. Une efficacité démontrée pour certaines substances, mais un intérêt différent en prévention primaire ou secondaire" *Rev Prescrire* 1999 ; 19 (194) : 282-288.
- 11- Prescrire Rédaction "Hyperlipidémies. Quelle place pour les fibrates en prévention cardiovasculaire ?" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (219) : 555-556.
- 12- Prescrire Rédaction "Torcétrapib : arrêt du développement d'un hypolipidémiant" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (280) : 108.
- 13- Prescrire Rédaction "Soignants : se faire vacciner contre la grippe. Un service rendu aux patients à risque" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (209) : 603-604.



AU CRIBLE Trier et savoir jeter : on continue

● Bilan 2007 du tri parmi les Guides de pratique clinique de la HAS.

L'année 2007 a vu la naissance de la rubrique "Au crible" dans la revue *Prescrire*. Son objectif est d'aider les soignants à faire le tri, parmi les guides de pratique clinique émis par la Haute autorité de santé (HAS) française. Cette expression d'usage international (clinical practice guidelines, en anglais) désigne une synthèse méthodique des données et des propositions pratiques sur un sujet ; elle permet de réserver le terme "recommandations" aux propositions concises faites après analyse des données. Cependant, la HAS préfère l'expression ambiguë "recommandations pour la pratique clinique".

Lire moins, lire mieux pour mieux soigner. L'objectif de "Au crible" est d'aider les abonnés à reconnaître les guides contribuant à mieux soigner, c'est-à-dire ceux qui font passer l'intérêt du patient avant d'autres intérêts, ceux dont l'argumentaire compare les avantages et les inconvénients de l'ensemble des options, ceux qui sont élaborés par toutes les parties concernées par le sujet, ceux qui rapportent de façon adéquate le niveau de preuves des recommandations.

Animées par un groupe de rédacteurs aux profils professionnels complémentaires, les analyses de "Au crible" sont élaborées selon un processus spécifique.

Ce processus comporte le relevé des recommandations telles qu'elles apparaissent dans le document "Recommandations" de la HAS, la recherche de l'adéquation entre les recommandations et les preuves contenues dans le document "Argumentaire" de la HAS, l'évaluation de la qualité méthodologique en utilisant la grille Agree par plusieurs rédacteurs de la revue *Prescrire*.

Ce travail permet de repérer les recommandations avancées sans argumentation suffisante ou au contraire les données bien argumentées non reprises dans les recommandations, les discordances d'une recommandation avec les données de l'Argumentaire de la HAS.

Lorsque les recommandations sont faites par "accord professionnel" (et cela est acceptable lorsque les preuves solides manquent) la composition du groupe de travail et de relecture, qui doit refléter la diversité des soignants et des personnes intéressées par le sujet, sans corporatisme, est particulièrement examinée.

Résultats contrastés. D'avril à décembre 2007, cette méthode nous a conduits à estimer que 2 guides étaient intéressants (a), 1 était acceptable (b), 2 étaient inutiles (c) ; et à exprimer notre désaccord sur le contenu et les recommandations de 3 guides (d). D'autres guides ont été publiés en 2007. Certains sont incomplets, l'argumentaire n'étant pas disponible au 1^{er} décembre 2007. D'autres ont été complètement publiés en fin d'année. Nous publierons en 2008 les analyses de ceux dont l'ensemble des composants sont disponibles.

Le tri est toujours nécessaire. La qualité des guides de la HAS analysés en 2007 est donc très variable. En soi, cela représente une information importante pour tous les soignants ; et encourage à poursuivre le tri des guides de la HAS en 2008.

©La revue Prescrire

- a- "Polyarthrite rhumatoïde : aspect thérapeutique hors médicament et chirurgie - aspects médicosociaux et organisationnels" (n° 288 p. 787) ; "Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans)" (n° 289 p. 868).
- b- "Prise en charge de l'ulcère de jambe, veineux ou à prédominance veineuse, hors pansement" (n° 284 p. 469).
- c- "Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée" (n° 285 p. 548) ; "Préparation à la naissance et à la parentalité" (n° 290 p. 946).
- d- "Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation, et de rééducation)" (n° 282 p. 307) ; "Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation)" (n° 283 p. 389) ; "Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée" (n° 287 p. 708).

La méthode de tri "Au crible" et les critères de cotation sont présentés dans le n° 282 p. 305-306.