EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

La *capsaïcine* est une substance extraite du piment rouge et commercialisée sous forme de patchs (Qutenza°) dans l'Union européenne pour le traitement des douleurs neuropathiques (lire dans le numéro 318, pages 250-253). Son dossier d'évaluation comporte divers essais comparatifs. Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte rendu publié d'un de ces essais, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study

Miroslav Backonja et coll. for the NGX-4010C116 Study Group

[RÉSUMÉ]

***Background**. The limitations of current treatments for postherpetic neuralgia (PHN) have led to the investigation of localised, non-systemic alternatives. NGX-4010, a high-concentration (8%) capsaicin dermal patch, was developed to treat patients with neuropathic pain. We report the results of a randomised, double blind, 12-week study of the efficacy and safety of one application of NGX-4010 in patients with PHN.*

***Methods.** In this multicentre, double-blind, parallel-group trial, 402 patients were randomly assigned to one 60-min application of NGX-4010 (640 µg/cm² [8% capsaicin]) or a low-concentration capsaicin control patch (3.2 µg/cm² [0.04% capsaicin]). Patients were aged 18-90 years, had had postherpetic neuralgia for at least 6 months, and had an average baseline numeric pain rating scale (NPRS) score of 3 to 9. The primary efficacy endpoint was percentage change in NPRS score from baseline to weeks two to eight. Analysis was by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00115310.*

***Findings**. Patients who were randomly assigned to NGX-4010 (n=206) had a significantly greater reduction in pain during weeks two to eight than did patients who had the control patch (n=196). The mean changes in NPRS score were -29.6% vs -19.9% (difference -9.7%, 95% CI -15.47 to -3.95; p=0·001). 87 (42%) patients who received NGX-4010 and 63 (32%) controls had a 30% or greater reduction in mean NPRS score*

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

NGX-4010, un patch de capsaïcine de forte concentration pour le traitement de la névralgie post-zostérienne : un essai randomisé en double aveugle

Miroslav Backonja et coll. pour le groupe d'étude NGX-4010C116

[RÉSUMÉ]

***Contexte.** Les limites des traitements actuels de la névralgie post-zostérienne ont conduit à étudier des alternatives locales, non systémiques. Le NGX-4010, un patch cutané de capsaïcine à forte concentration (8 %), a été développé pour traiter les patients ayant une douleur neuropathique. Nous rapportons les résultats d'un essai randomisé en double aveugle de 12 semaines ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'une application de NGX-4010 chez des patients ayant une neuropathie post-zostérienne.*

***Méthodologie.** Dans cet essai multicentrique en double aveugle et groupes parallèles, 402 patients ont été répartis par tirage au sort en deux groupes : application de 60 minutes de NGX-4010 (640 µg/cm² [capsaïcine à 8 %]) ou application d'un patch témoin à faible concentration de capsaïcine (3,2 µg/cm² [capsaïcine à 0,04 %]). Les patients étaient âgés de 18 à 90 ans, avaient une névralgie post-zostérienne depuis au moins 6 mois et avaient lors de l'inclusion un score moyen entre 3 et 9 sur une échelle numérique d'évaluation de la douleur (ENED). Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de changement du score de l'ENED entre l'inclusion et les semaines 2 à 8. L'analyse a été faite en intention de traiter. Cet essai est enregistré sous le numéro NCT 00115310 dans ClinicalsTrials.gov.*

***Résultats.** Les patients qui ont été assignés par tirage au sort au NGX-4010 (n=206) ont eu une réduction significativement plus grande de la douleur durant les semaines 2 à 8 que les patients qui ont eu le patch témoin (n=196). Le changement moyen du score de l'ENED a été de -29,6 % versus -19,9 % (différence : -9,7 %, IC 95 % : -15,47 à -3,95 ; p = 0,001). 87 patients (42 %) qui ont reçu le NGX-4010 et 63 témoins (32 %)*

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

(odds ratio [OR] 1.56, 95% CI 1.03 to 2.37; p=0·03). The patients who had NGX-4010 had significant improvements in pain during weeks two to 12 (mean change in NPRS score -29.9% vs -20.4%, difference -9.5, -15.39 to -3.61; p=0.002). Transient blood pressure changes associated with changes in pain level were recorded on the day of treatment, and short-lasting erythema and pain at the site of application were common, self-limited, and generally mild to moderate in the NGX-4010 group and less frequent and severe in the controls.

Interpretation. *One 60-min application of NGX-4010 provided rapid and sustained pain relief in patients with postherpetic neuralgia. No adverse events were associated with treatment except for local reactions at the site of application and those related to treatment-associated pain.*

Funding. *NeurogesX.*

[EXTRAITS DU TEXTE PRINCIPAL]

Introduction

Postherpetic neuralgia (PHN) is a chronic pain disorder that results from reactivation of varicella zoster. (…) Capsaicin, an agonist of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor (TRPV1), can give relief from chronic pain syndromes, including PHN and diabetic neuropathy, when applied topically. (…)

Standard, low-concentration, capsaicin-containing creams (0.025% and 0.075%) require many applications per day, cause a burning sensation at the site of application, and achieve only modest pain relief. NGX-4010 is a high-concentration (8%) capsaicin dermal patch that delivers a therapeutic dose of capsaicin in one short application. (…)

This randomised, double-blind, phase III study was done to extend the phase II observations by evaluating the efficacy, tolerability, and safety of one 60-min application of NGX-4010 for 12 weeks after treatment in patients with PHN.

Methods

Patients

Patients aged 18–90 years old who were diagnosed with PHN and had an average numeric pain rating scale (NPRS) score of 3–9 (inclusive) were eligible if at least 6 months had passed since crusting of their shingles vesicles. (…)

ont eu une réduction supérieure ou égale à 30 % de leur score moyen sur l'ENED (rapport de cotes : 1,56, IC 95 % : 1,03 à 2,37 ; p = 0,03). Les patients qui ont eu du NGX-4010 ont eu des améliorations significatives de la douleur durant les semaines 2 à 12 (changement moyen du score de l'ENED : -29,9 % versus -20,4 %, différence : -9,5, -15,39 à -3,61 ; p = 0 ,002). Des modifications transitoires de la pression sanguine associées à des changements du niveau de douleur ont été enregistrées le jour du traitement, et des érythèmes et douleurs de courte durée au point d'application ont été communs, limités, et généralement légers à modérés dans le groupe NGX-4010, moins fréquents et moins graves chez les témoins.

Interprétation. *Une application de 60 minutes de NGX-4010 a procuré un soulagement rapide et prolongé de la douleur chez des patients ayant une douleur post-zostérienne. Il n'y a pas eu d'événement indésirable associé au traitement, à l'exception de réactions locales au site d'application et de ceux associés à la douleur liée au traitement.*

Financement. *NeurogesX.*

[EXTRAITS DU TEXTE PRINCIPAL]

Introduction

La névralgie post-zostérienne est une douleur chronique qui résulte de la réactivation du virus de la varicelle. (…) La capsaïcine, un agoniste du récepteur vanilloïde de type 1 (TRPV1), peut améliorer des syndromes douloureux chroniques, y compris des névralgies post-zostériennes et des neuropathies diabétiques, quand elle est appliquée localement (…)

Les crèmes standard, à faible concentration de capsaïcine (0,025 % et 0,075 %), requièrent plusieurs applications par jour, provoquent une sensation de brûlure au site d'application et procurent seulement un soulagement modeste de la douleur. NGX-4010 est un patch dermique de capsaïcine à forte concentration (8 %), qui délivre une dose thérapeutique de capsaïcine en une courte application. (…)

Cet essai randomisé en double aveugle, de phase III a été réalisé pour compléter les observations de phase II par l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et de la sécurité d'emploi pendant les 12 semaines suivant une application de 60 minutes de NGX-4010 chez des patients ayant une névralgie post-zostérienne.

Méthodes

Patients

Les patients âgés de 18 à 90 ans qui avaient un diagnostic de névralgie post-zostérienne et un score moyen entre 3 et 9 (inclus) sur l'échelle numérique d'évaluation de la douleur (ENED) étaient éligibles si au moins 6 mois s'étaient écoulés depuis la transformation en croûtes de leurs vésicules. (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

Procedures

The study comprised a baseline screening period of at least 14 days, a treatment day (day zero), and a post-treatment assessment period of 12 weeks, with clinic visits at 4, 8, and 12 weeks. Patients were stratified by sex and cardiovascular risk and randomly assigned 1:1 to a high-concentration (640 µgg/cm² [8%]) capsaicin patch (NGX-4010; NeurogesX, San Mateo, CA, USA) or an identically formulated control patch that contained a lower concentration of capsaicin (3.2 µgg/cm² [0.04%]). The low-concentration capsaicin control patch was used in place of placebo to ensure effective blinding because topical capsaicin produces erythema and a local burning sensation.

(…) Owing to the double-blind study design, patients, investigators, and study staff were unaware of treatment group. The NGX-4010 patches, control patches, and the blinded study drug kits were identical. (…)

Patients were pretreated with a topical local anaesthetic cream (LMX4 [lidocaine 4%]; Ferndale Laboratories, Ferndale, MI, USA) for 60 min before the study patch was applied. The topical anaesthetic was removed and the NGX-4010 or control patch was applied for 60 min, in a double-blind manner, to painful area(s) up to a maximum of 1000 cm². After the patch was removed, the area was cleaned with a gel formulated to remove any residual capsaicin. Local cooling and an oral solution (1 mg/mL) of oxycodone hydrochloride or equivalent were given at the onset of treatment-associated discomfort and then as required. After the patch was removed, patients were monitored for 2 h before being discharged. Patients could use opioid rescue medication (5 mg hydrocodone bitartrate and 500 mg paracetamol) for up to 5 days after the application of the patch, but rescue medications were not permitted after day five and topical pain medications were not allowed during the 12-week study period.

Statistical analysis

Efficacy was assessed by daily NPRS scores throughout the 12-week study period. The NPRS is an 11-point scale that ranges from 0 to 10 points, where 0 points is no pain and 10 points is the worst pain possible. All NPRS assessments were for "average pain for the past 24 h". (…)

The primary endpoint was the percentage change in NPRS score from baseline (ie, the mean of the scores during weeks two to eight compared with baseline score). Baseline NPRS scores were recorded from 14 days before treatment to the day before treatment. (…)

Procédures

L'essai comportait une période de sélection d'au moins 14 jours, un jour de traitement (J0) et une période d'évaluation post-traitement de 12 semaines avec des consultations à 4, 8 et 12 semaines. Les patients ont été stratifiés selon le sexe et les risques cardiovasculaires et répartis au hasard dans un rapport 1/1 pour recevoir soit un patch de capsaïcine hautement concentrée (640 µg/cm² [capsaïcine à 8 %]) (NGX-4010 ; NeurogesX, San Mateo, CA, USA) soit un patch témoin de formulation identique qui contenait une moindre concentration de capsaïcine (3,2 µg/cm² [0,04 %]). Le patch de faible concentration de capsaïcine a été utilisé à la place d'un placebo car l'application de capsaïcine provoque un érythème et une sensation locale de brûlure.

(…) En raison de la conception en double aveugle de l'essai, les patients, les investigateurs et le personnel de l'essai n'avaient pas connaissance des groupes de traitement. Les patchs NGX-4010, les patchs témoins et les kits de médicaments pour l'essai étaient identiques (…)

Les patients ont été prétraités avec une crème anesthésique locale (LMX4 [lidocaïne 4 %], Laboratoires Ferndale, Ferndale, MI, USA) pendant 60 minutes avant l'application du patch de l'essai. L'anesthésique topique a ensuite été retiré et le patch NGX-4010 ou le patch témoin a été appliqué durant 60 minutes, en double aveugle, sur la (les) zone(s) douloureuse(s) jusqu'à un maximum de 1 000 cm². Après retrait du patch, la peau a été nettoyée avec un gel conçu pour enlever toute capsaïcine résiduelle. Un refroidissement local et une solution orale de chlorhydrate d'oxycodone (1 mg/ml) ou équivalent ont été administrés lors de l'apparition d'un inconfort associé au traitement, puis à la demande. Après le retrait du patch, les patients ont été surveillés pendant 2 heures, avant d'être renvoyés chez eux. Les patients pouvaient recourir à un traitement par opiacé (5 mg de bitartrate d'hydrocodone plus 500 mg de paracétamol) jusqu'à 5 jours après l'application du patch et ce à la demande, mais ces médicaments n'étaient pas autorisés après le 5e jour et les médicaments topiques pour la douleur n'étaient pas autorisés pendant les 12 semaines de l'essai.

Analyse statistique

L'efficacité a été mesurée par les scores ENED quotidiens durant les 12 semaines de l'essai. L'ENED est une échelle en 11 points allant de 0 à 10, où 0 correspond à l'absence de douleur et 10 à la pire douleur possible. Toutes les évaluations par l'ENED concernaient "la douleur moyenne des 24 heures précédentes". (…)

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de changement du score ENED depuis l'inclusion (c'est-à-dire la moyenne des scores durant les semaines 2 à 8, comparée au score initial). Les scores ENED initiaux ont été recueillis du 14e jour avant le traitement jusqu'au jour précédant le traitement. (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

Other efficacy measures included: percentage change in NPRS scores from baseline to weeks two to 12; mean change in NPRS scores from baseline to weeks two to eight and weeks two to 12; percentage of patients who responded to treatment (mean decrease in NPRS score of ≥30% and a reduction in NPRS score of at least 2 points from baseline to weeks two to eight and weeks two to 12; overall difference in PGIC [Patient global impression of change] *responses; percentage of patients who rated themselves as improved (slightly, much, or very much) on the PGIC at weeks eight and 12; patients with a 50% or more reduction in pain during weeks two to eight and weeks two to 12; and periodic assessments with the modified brief pain inventory (BPI) short-form questionnaire, short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), shortform-36 (version 2) heath survey (SF-36v2), and self-assessment of treatment (SAT), a proprietary questionnaire. Daily and weekly changes in NPRS scores were used to establish the onset and duration of efficacy. The proportion of patients with significant changes in the use of concomitant medication for neuropathic pain during the course of the study was also recorded. (…) »*

1- Backonja M et coll. "NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study" *Lancet Neurol* 2008 ; **7** : 1106-1112.

Les autres mesures d'efficacité incluaient : la modification en pourcentage des scores ENED entre l'inclusion et les semaines 2 à 12 ; la moyenne du changement de score ENED entre l'inclusion et les semaines 2 à 8 et 2 à 12 ; le pourcentage de patients qui ont répondu au traitement (diminution moyenne ≥ 30 % du score ENED et une diminution du score ENED d'au moins 2 points entre l'inclusion et les semaines 2 à 8 et 2 à 12 ; la différence globale sur l'échelle d'impression globale de changement évaluée par le patient ; le pourcentage de patients qui se sont considérés eux-mêmes comme améliorés (légèrement, beaucoup, énormément) sur l'échelle d'impression globale de changement évaluée par le patient aux semaines 8 et 12 ; les patients ayant une réduction de 50 % ou plus de la douleur au cours des semaines 2 à 8 et 2 à 12 ; et l'évaluation périodique avec l'échelle brève de douleur, le formulaire abrégé du questionnaire de douleurs McGill (SF-MPQ), le formulaire abrégé (version 2) de l'échelle d'évaluation de la santé (SF-36v2), et l'auto-évaluation du traitement (SAT), un questionnaire déposé. Les modifications quotidiennes et hebdomadaires des scores ENED ont été utilisées pour établir le début et la durée de l'efficacité. La proportion de patients ayant au cours de l'essai des modifications significatives de l'utilisation concomitante de médicaments pour les douleurs neuropathiques a aussi été enregistrée. (…) »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

Table 1 : Demographics of patients and clinical characteristics [extraits]

	NGX-4010 (n=205)	Control (n=197)
Age of safety population (years)	71.5 (11.6)	70.7 (11.7)
Men	98 (48%)	92 (47%)
Clinical characteristics of safety population		
Duration of postherpetic neuralgia (years)	4.1 (4.3)	3.7 (4.9)
Pain level at baseline	6.0 (1.6)	5.8 (1.5)
Baseline pain treatment	140 (68%)	126 (64%)
Concomitant neuropathic pain medication at baseline	102 (50%)	75 (38%)
Opioids	36 (18%)	29 (15%)
Anticonvulsants	78 (38%)	50 (25%)
Non-selective serotonin-reuptake inhibitors	28 (14%)	24 (12%)

Data are mean (SD) or number (%).

Table 2 : Summary of efficacy data [extraits]

	NGX-4010 (n=206)	Control (n=196)	p	Difference	Odds ratio
NPRS scores at baseline	6.0 (0.11, 5.73 to 6.18)	5.8 (0.11, 5.63 to 6.05)	–	–	–
Absolute change in NPRS score					
Baseline to weeks 2–8	–1.7 (0.12, –1.94 to –1.46)	–1.2 (0.12, –1.42 to –0.92)	0.002	–0.5 (0.17, –0.88 to –0.19)	–
Baseline to weeks 2–12	–1.7 (0.12, –1.96 to –1.48)	–1.2 (0.13, –1.44 to –0.94)	0.003	–0.5 (0.18, –0.87 to –0.18)	–
Percentage change in NPRS score					
Baseline to weeks 2–8	–29.6 (2.04, –33.63 to –25.59)	–19.9 (2.10, –24.02 to –15.78)	0.001	–9.7 (2.93, –15.47 to –3.95)	–
Baseline to weeks 2–12	–29.9 (2.09, –34.00 to –25.79)	–20.4 (2.14, –24.61 to –16.19)	0.002	–9.5 (3.00, –15.39 to –3.61)	–
Number of patients with a reduction in NPRS scale score of ≥30%					
Baseline to weeks 2–8	87 (42%)	63 (32%)	0.03	–	1.56 (1.03 to 2.37)
Baseline to weeks 2–12	91 (44%)	69 (33%)	0.05	–	1.51 (1.00 to 2.27)
Number of patients with a reduction in NPRS scale score of ≥2 points					
Baseline to weeks 2–8	82 (40%)	51 (25%)	0.003	–	1.94 (1.26 to 2.98)
Baseline to weeks 2–12	87 (42%)	55 (28%)	0.004	–	1.87 (1.22 to 2.86)

Data are mean (SE, 95% CI), number (%), odds ratio (95% CI).

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients [extraits]

	NGX-4010 (n=205)	Témoin (n=197)
Âge de la population (années)	71,5 (11,6)	70,7 (11,7)
Hommes	98 (48 %)	92 (47 %)
Caractéristiques cliniques		
Durée de la douleur post-zostérienne (années)	4,1 (4.3)	3,7 (4,9)
Niveau de douleur à l'inclusion	6,0 (1,6)	5,8 (1,5)
Traitement antalgique à l'inclusion	140 (68 %)	126 (64 %)
Médicaments contre les douleurs neuropathiques à l'inclusion	102 (50 %)	75 (38 %)
Opioïdes	36 (18 %)	29 (15 %)
Antiépileptiques	78 (38 %)	50 (25 %)
Inhibiteurs non sélectif de la recapture de la sérotonine	28 (14 %)	24 (12 %)

Les données sont des moyennes (écart type) ou des nombres (%).

Tableau 2 : Résumé des données d'efficacité [extraits]

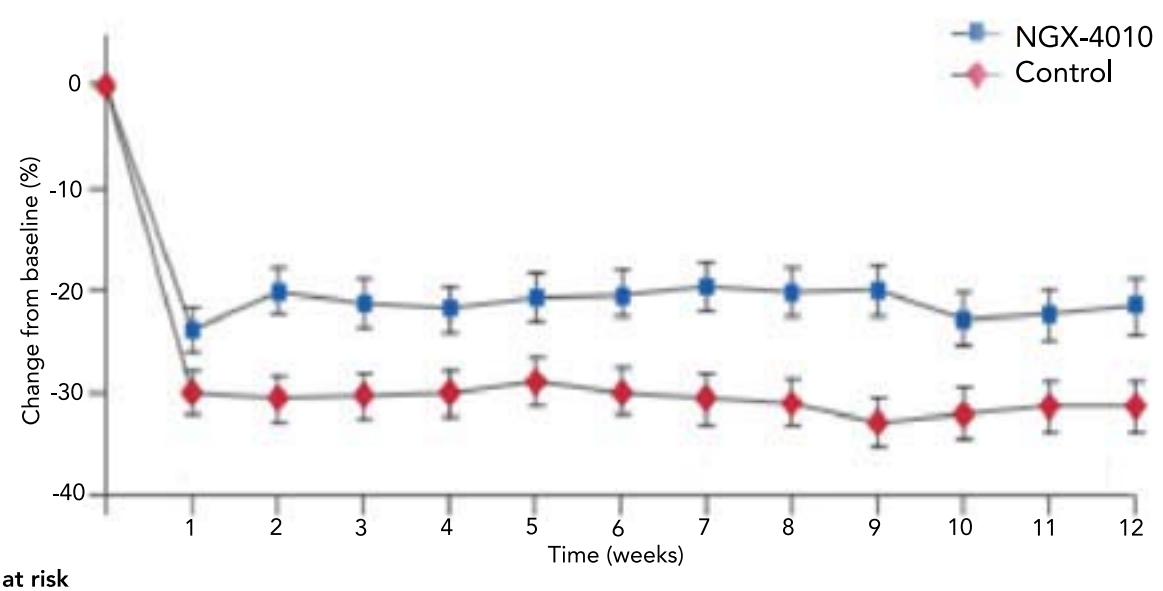
	NGX-4010 (n=206)	Témoins (n=196)	p	Différence	Rapport de cotes
Score ENED à l'inclusion	6,0 (0,11, 5,73 à 6,18)	5,8 (0,11, 5,63 à 6,05)	–	–	–
Changement de score numérique en valeur absolue					
Inclusion à sem. 2 à 8	–1,7 (0,12, –1,94 à –1,46)	–1,2 (0,12, –1,42 à –0,92)	0,002	–0,5 (0,17, –0,88 à –0,19)	–
Inclusion à sem. 2 à 12	–1,7 (0,12, –1,96 à –1,48)	–1,2 (0,13, –1,44 à –0,94)	0,003	–0,5 (0,18, –0,87 à –0,18)	–
Pourcentage de changement de score numérique de douleur					
Inclusion à sem. 2 à 8	–29,6 (2,04, –33,63 à –25,59)	–19,9 (2,10, –24,02 à –15,78)	0,001	–9,7 (2,93, –15,47 à –3,95)	–
Inclusion à sem. 2 à 12	–29,9 (2,09, –34,00 à –25,79)	–20,4 (2,14, –24,61 à –16,19)	0,002	–9,5 (3,00, –15,39 à –3,61)	–
Nombre de patients avec une réduction ≥ 30 % du score ENED					
Inclusion à sem. 2 à 8	87 (42 %)	63 (32 %)	0,03	–	1,56 (1,03 à 2,37)
Inclusion à sem. 2 à 12	91 (44 %)	69 (33 %)	0,05	–	1,51 (1,00 à 2,27)
Nombre de patients avec une réduction ≥ 2 points du score ENED					
Inclusion à sem. 2 à 8	82 (40 %)	51 (25 %)	0,003	–	1,94 (1,26 à 2,98)
Inclusion à sem. 2 à 12	87 (42 %)	55 (28 %)	0,004	–	1,87 (1,22 à 2,86)

Les résultats sont des moyennes (erreur type, IC 95 %), nombres (%), rapport de cotes (IC 95 %).

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

Figure 2

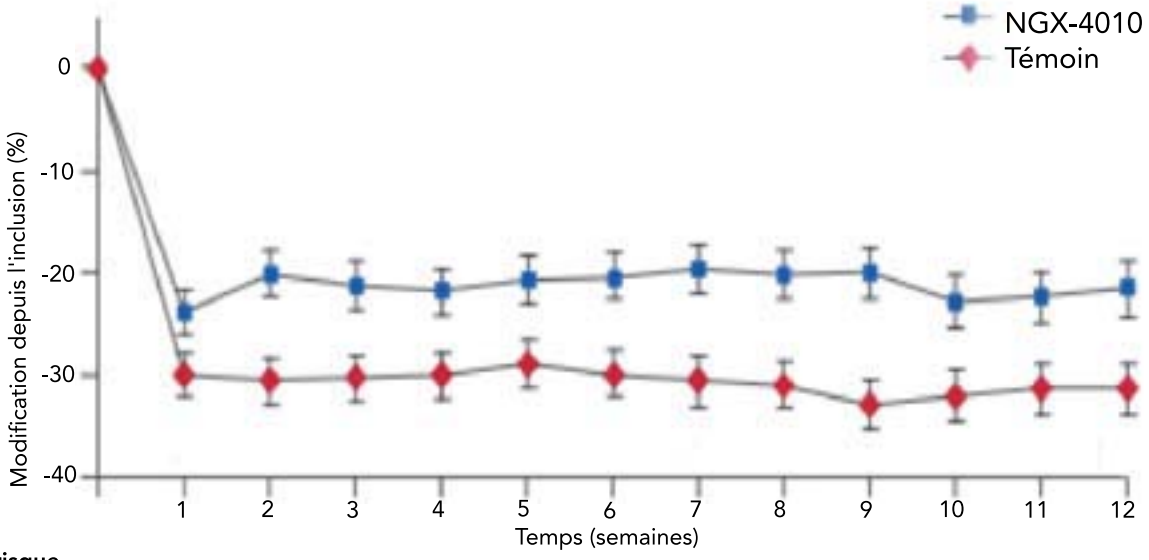


Number at risk

NGX-4010	206	203	202	202	202	199	198	197	196	190	187	187	185
Control	196	189	189	189	190	186	186	185	184	180	177	177	172

Figure 2 : Onset and maintenance of efficacy of NGX-4010 versus the low-concentration capsaicin control
Data are mean (SE) percentage change from baseline in numeric pain rating scale score for average pain for the past 24 h after one 60-min application of NGX-4010 or the low concentration capsaicin control.

(Adapté de *Lancet Neurol* 2008 ; **7** : 1106-1112)



Nombre à risque

NGX-4010	206	203	202	202	202	199	198	197	196	190	187	187	185
Control	196	189	189	189	190	186	186	185	184	180	177	177	172

Figure 2 : Début et durée de l'efficacité de NGX-4010 versus le témoin capsaïcine à faible concentration
Les données sont les modifications moyennes du score numérique d'évaluation de la douleur, exprimées en pourcentage (erreur standard de la moyenne) depuis l'inclusion, après une application de 60 minutes de NGX-4010 ou d'un témoin capsaïcine à faible concentration.

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

Questions

Question n° 1

Dans cet essai, comment a été traité le groupe témoin ? Pourquoi n'avoir pas choisi un groupe traité uniquement par excipient ?

Question n° 2

Pourquoi la première semaine post-traitement n'a-t-elle pas été incluse dans l'analyse des résultats ?

Question n° 3

Concernant le recours aux traitements antalgiques complémentaires, le protocole de cet essai vous paraît-il éthique ?

Question n° 4

Le critère d'évaluation principal est fondé sur un score de douleur, mesuré à l'aide d'une échelle numérique (ENED) graduée de 0 à 10. Le résumé et la figure 2, qui rapportent l'évolution de ce score au cours de l'essai, suffisent-ils pour évaluer l'intérêt clinique de la *capsaïcine* dans la douleur post-zostérienne ? Sinon, quelle est l'information qui vous manque, et où pouvez-vous la trouver dans ces extraits ?

Question n° 5

À l'inclusion, quelle était en moyenne l'intensité de la douleur ressentie par les patients ? Quelle donnée utilisez-vous pour apprécier si les patients formaient, lors de l'inclusion, un échantillon homogène vis-à-vis de l'intensité de la douleur ressentie ? Dans quel tableau figure cette donnée ?

Question n° 6

Les résultats dans le tableau 2 et la figure 2 sont-ils concordants ?

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 29 : **Savoir ne pas relativiser**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Dans cet essai, le groupe témoin a été traité par la *capsaïcine* à faible concentration (0,04 %). L'application locale de *capsaïcine* provoquant un érythème et une sensation de brûlure, un groupe témoin traité seulement par l'excipient qui n'a pas ces effets n'aurait pas permis de respecter le secret de l'assignation dans les groupes et d'assurer le double aveugle.

Question n° 2

La première semaine post-traitement n'a pas été incluse dans l'analyse des résultats car les patients inclus pouvaient recevoir un traitement antalgique complémentaire.

Question n° 3

Après la première semaine post-traitement, le protocole n'autorisait pas le recours à un traitement antalgique complémentaire. Il n'est pas éthique qu'un traitement antalgique n'ait pas été autorisé à partir d'un certain seuil de douleur.

Question n° 4

Dans le résumé et la figure 2 les résultats sont donnés en pourcentage de diminution de la douleur (valeurs relatives), ce qui ne permet pas d'évaluer l'intérêt clinique de la *capsaïcine* dans cette indication. Pour interpréter ces résultats en termes d'intérêt clinique pour le patient, il faut savoir quel était, en moyenne, le score initial de douleur dans chaque groupe. Cette précision figure dans les tableaux 1 et 2.

Question n° 5

À l'inclusion, le score moyen de douleur était de 6 dans le groupe NGX-4010 et de 5,8 dans le groupe témoin. L'écart type est la donnée qui reflète l'homogénéité de la population, c'est-à-dire la dispersion du score de douleur dans l'échantillon que forme chaque groupe de l'essai. Plus il est élevé, plus la dispersion est grande. Cet écart type figure dans le tableau 1.

Question n° 6

Les résultats dans le tableau 2 et la figure 2 ne sont pas concordants : dans la figure 2, les courbes du groupe témoin et du groupe traité ont été inversées.

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaire de la Rédaction sur la question 1. Pour le maintien du double aveugle, il est indispensable que les traitements reçus soient indiscernables par les patients et par les soignants. Ce n'est pas toujours facile, pour de multiples raisons : ici les réactions locales, dans d'autres cas parce que les présentations sont différentes, etc. Le recours à un placebo "impur", c'est-à-dire un traitement qui n'est pas totalement dénué d'activité pharmacologique, est un des moyens de maintenir le double aveugle malgré tout. Cela nécessite de savoir avant l'essai si les deux traitements sont indiscernables. Mais il est prudent aussi de le vérifier après l'essai, en demandant à chaque participant quel traitement il pense avoir reçu.
Le placebo "impur" est une notion abordée aussi dans l'exercice N° 4 des *Lectures Critiques Prescrire*, en accès libre sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations – APP".

Commentaires de la Rédaction sur les questions 2 et 3. Il n'est pas éthique que le protocole d'un essai empêche les patients de bénéficier par ailleurs des meilleurs soins possibles, ici de soulager la douleur.
Dans cet essai, les patients sont ambulatoires et libres d'agir comme bon leur semble. Il est possible que certains patients souffrant encore après la première semaine prennent des antalgiques sans en aviser les investigateurs : soit dans le cadre d'une automédication, soit en s'adressant à un autre médecin. Cela introduit un biais. Il existe pourtant un moyen à la fois de respecter l'éthique et d'éviter ce biais : le supplément thérapeutique. Il consiste à standardiser les traitements antalgiques complémentaires que le patient est autorisé à prendre, et à comparer la consommation de ces traitements supplémentaires dans chaque groupe. C'est une estimation indirecte de l'efficacité du médicament étudié.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Une différence, diminution ou augmentation, peut être exprimée en valeur absolue ou en valeur relative. Isolément, la valeur relative est trompeuse car elle tend à amplifier les résultats et elle ne permet pas d'estimer la pertinence clinique de la modification. Une variation en valeur relative ne peut être interprétée que si elle est accompagnée du score initial en valeur absolue.
Ici, par exemple, dans le groupe traité, la diminution de la douleur est de 29,6 % en valeur relative. Le score initial de douleur étant de 6, cela ne correspond qu'à une différence moyenne de 1,7 point en valeur absolue sur une échelle de 11 points (ce qui figure dans le tableau 2). Si le score initial de douleur avait été de 10 au lieu de 6, une diminution de 29,6 % aurait alors traduit une différence de 3 points en valeur absolue.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. L'écart type (en anglais : "standard deviation", SD) informe sur la dispersion des valeurs individuelles par rapport à la moyenne observée dans l'échantillon étudié. Pour le critère étudié (ici le score initial de douleur) l'écart type traduit le degré d'homogénéité de l'échantillon choisi. L'écart type est la racine carrée de la variance. Par définition, lorsque les valeurs d'une variable sont réparties selon une "loi normale" (alias distribution gaussienne), environ deux tiers (68,27 %) des valeurs mesurées se situent dans l'intervalle moyenne ± 1 écart type et 95 % des valeurs mesurées se situent dans l'intervalle moyenne ± 1,96 écart type. Il ne faut pas confondre écart type et erreur standard de la moyenne (alias erreur type, en anglais "standard error", SE). L'erreur standard est toujours plus étroite que l'écart type, mais ces deux valeurs n'ont pas la même signification. Comme dans un sondage, la moyenne d'un score mesuré dans un

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

échantillon n'est qu'une estimation de la moyenne de ce score dans l'ensemble de la population dont est issu l'échantillon. Pour savoir avec quelle précision est estimée cette moyenne, on utilise l'erreur standard de la moyenne ou l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne. L'erreur standard de la moyenne est calculée en divisant l'écart type par la racine carrée du nombre de patients qui forment l'échantillon.
Ici, par exemple, pour le niveau de douleur à l'inclusion dans le groupe traité, on lit dans le tableau 1 : écart type = 1,6. L'erreur standard est donc $1,6 / \sqrt{206} = 0,11$, valeur qu'on retrouve dans le tableau 2. Autrement dit, plus l'échantillon a comporté de patients, plus l'erreur standard est réduite ; ce qui signifie que l'estimation de la moyenne de la population est alors plus précise.
L'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne correspond à la moyenne ± (1,96 x erreur standard).

Commentaire de la Rédaction sur la question 6. Il arrive qu'il y ait des erreurs dans un compte rendu d'essai publié. Certaines sont assez faciles à détecter, comme ici, d'autres passent inaperçues. Les revues sérieuses font paraître des errata. Cela a été le cas pour cette publication. Mieux vaut ne pas se contenter de lire un article, mais aussi vérifier l'absence d'erratum publié ultérieurement. Il est aussi intéressant de lire les lettres à la Rédaction : elles renseignent souvent sur des erreurs, des biais potentiels, etc.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "L'intervalle de confiance : une fourchette qui rend compte de l'incertitude statistique" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 630-633.
- Prescrire Rédaction "Sur les bancs de l'école : exercices Prescrire" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 637-638.
- Prescrire Rédaction "Gamberges - remue-méninges : décodage" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (297) : 484.
- Prescrire Rédaction "La présentation des résultats d'un essai influence les prescriptions" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (170) : 131-132.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 10,11,12,17.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement