EXERCICE N°14 : **1+1 = 1, et autres biais**

Le *docosanol* (Erazaban°) est un alcool autorisé pour le traitement symptomatique des épisodes d'herpès labial (lire dans ce numéro pages 6-8). Dans cette indication, son dossier d'évaluation clinique repose principalement sur quelques essais versus excipient et un essai versus *aciclovir*. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits d'une publication ayant trait à l'évaluation clinique du *docosanol*, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Clinical efficacy of topical docosanol 10% cream for herpes simplex labialis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial

Recurrent oral-facial herpes simplex (recurrent herpes simplex labialis [HSL]) is a common disease estimated to occur in 20% to 40% of the US population. (…) HSL is self-limiting, with healing normally occurring in 7 to 10 days. (…)
Penciclovir cream 1% is currently the only other treatment approved for HSL in the United States. Docosanol 10% cream was recently (July 2000) approved by the Food and Drug Administration (FDA) as an over-the-counter topical treatment for cold sores (Abreva). Penciclovir was studied in a total of 3057 patients with active HSL in two parallel clinical trials demonstrating reductions in time to healing (0.5 day) and loss of pain (0.5 day). (…)
This report describes the results of two identical, double-blind, placebo-controlled, multicenter treatment studies conducted to evaluate the safety, efficacy, and tolerance of topical docosanol 10% cream in patients with episodes of acute, recurrent HSL. Treatment was initiated before papule formation. Efficacy and safety data from the two studies were analyzed as a combined study (as prospectively defined in the protocol) and as individual studies. The results demonstrate the effectiveness of topical docosanol 10% cream in the treatment of this disease.

MATERIAL AND METHODS
Patients
Patients were recruited at 21 sites including university clinics, private practices, and public health facilities across the United States. Eight sites were assigned to

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Efficacité clinique d'une crème topique de docosanol à 10 % pour l'herpès labial : un essai multicentrique, randomisé, versus placebo

L'herpès labial (herpes simplex labialis) récurrent est une maladie commune affectant environ 20 % à 40 % de la population des États-Unis d'Amérique. (…) L'herpès labial est d'évolution spontanément favorable, avec une guérison survenant normalement en 7 à 10 jours. (…)
La crème à base de penciclovir à 1 % est actuellement le seul autre traitement de l'herpès labial autorisé aux États-Unis d'Amérique. La crème à base de docosanol à 10 % a récemment (juillet 2000) été autorisée par la Food and Drug Administration (FDA), comme traitement topique en libre accès des boutons de fièvre (Abreva°). Le penciclovir a été étudié chez un total de 3 057 patients ayant un herpès labial en évolution, au cours de deux essais en parallèle qui ont démontré un raccourcissement du délai avant guérison (0,5 jour) et avant disparition de la douleur (0,5 jour). (…)
Ce compte rendu décrit les résultats de deux essais cliniques identiques, en double aveugle versus placebo, réalisés pour évaluer les effets indésirables, l'efficacité et l'acceptabilité d'une crème topique de docosanol à 10 % chez des patients avec un épisode aigu d'herpès labial récurrent. Le traitement a été débuté avant la formation des papules. L'efficacité et les effets indésirables dans les deux essais ont été analysés en tant qu'essai combiné (comme il avait été défini de manière prospective dans le protocole) et en tant qu'essais séparés. Les résultats démontrent l'efficacité de la crème topique de docosanol 10 % dans le traitement de cette maladie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES
Patients
Les patients ont été recrutés dans 21 sites, notamment des consultations universitaires, des cabinets privés, et des établissements publics de santé à travers les États-Unis d'Amérique. Huit sites ont été dédiés à

study 06 and 13 sites were assigned to study 07. All sites were included in the combined study, designated 06/07. (…)

Study design

This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, clinic-initiated, early-treatment study to compare and evaluate the safety, efficacy, and tolerance of topical docosanol with a placebo in a population of patients with acute recurrence of HSL. Treatment was initiated within 12 hours of episode onset (…).

Study medication was to be applied to the lesion area 5 times per day until healing for a maximum of 10 days. Subjects were instructed to reapply study medication after heavy exercise, showering, or bathing. These extra applications were not counted as scheduled. Subjects kept a daily diary of study medication application times.

Subjects were required to report for twice-daily assessments by the investigator or other trained clinician for the first 7 days. Clinics visits could not be closer together than 6 hours or longer apart than 16 hours. (…) Subjects with HSL episodes that did not abort or heal within 7 days were also followed up once a day for days 8 to 10. Treatment was discontinued for HSL episodes that did not abort or heal within 10 days, and the subjects were again assessed at the point of lesion abortion, healing, or adverse experience. All baseline and safety and efficacy parameters were determined by the clinician.

Study medications

Each gram of docosanol 10% cream contained 100 mg of docosanol formulated into a white, nongreasy, moisturizing cream that was easily applied and readily disappeared into the skin and mucous membranes. A placebo formulation lacking docosanol but containing polyethylene glycol provided a medication similar in appearance to docosanol 10% cream. The polyethylene glycol formulation was identical to that used previously as a vehicle for topical acyclovir and as a placebo for topical HSL trials and was chosen in consultation with the FDA. In this instance it was not possible to use the vehicle of the cream as placebo because the active drug substance, docosanol at a 10% concentration, is a major contributor to the consistency of the cream. Its removal produces a watery vehicle that is clearly unsuitable as a control for a blinded study.

l'essai 06 et 13 sites ont été dédiés à l'essai 07. Tous les sites ont été inclus dans l'essai combiné, nommé 06/07. (…)

Protocole

Il s'agissait d'un essai en groupes parallèles, multicentrique, randomisé en double aveugle versus placebo, d'un traitement initié de manière précoce en centre médical, pour comparer et évaluer l'efficacité, les effets indésirables et l'acceptabilité du docosanol topique versus un placebo dans une population de patients ayant une récurrence aiguë d'herpès labial. Le traitement était débuté dans les 12 heures suivant le début de l'épisode (…).

Les médicaments étudiés devaient être appliqués sur la lésion 5 fois par jour jusqu'à la cicatrisation pendant au maximum 10 jours. Les patients avaient la consigne d'appliquer à nouveau le médicament étudié après un exercice physique intense, une douche ou un bain. Ces applications supplémentaires n'ont pas été comptabilisées comme des applications prévues. Les patients ont tenu un journal quotidien des heures d'application des médicaments étudiés.

Il a été demandé aux patients de revenir pour une évaluation biquotidienne par l'investigateur ou un autre clinicien entraîné durant les 7 premiers jours. Les visites au centre médical ne devaient pas être rapprochées de plus de 6 heures ni espacées de plus de 16 heures. (…)

Les patients dont l'épisode d'herpès labial n'avait pas avorté ou ne s'était pas cicatrisé en l'espace de 7 jours ont ensuite été suivis une fois par jour du 8e au 10e jour. Le traitement a été arrêté pour les épisodes d'herpès labial qui n'ont pas avorté ou cicatrisé en 10 jours, et les patients ont fait à nouveau l'objet d'une évaluation au moment de l'avortement des lésions, de leur cicatrisation ou d'effets indésirables. Tous les paramètres initiaux et de sécurité et d'efficacité ont été évalués par le clinicien.

Médicaments étudiés

Chaque gramme de crème à 10 % de docosanol contenait 100 mg de docosanol incorporé dans une crème hydratante, non grasse, qui était d'application facile et disparaissait rapidement dans la peau et les muqueuses. Une formulation placebo sans docosanol mais contenant du polyéthylène glycol procurait un médicament d'apparence similaire à la crème à 10 % de docosanol. Cette formulation de polyéthylène glycol était identique à celle utilisée précédemment comme excipient pour l'aciclovir topique et comme placebo lors d'essais de traitement topique de l'herpès labial et a été choisie en concertation avec la FDA. Dans cette situation particulière, il n'était pas possible d'utiliser les excipients de la crème en tant que placebo, car le principe actif, le docosanol à la concentration de 10 %, contribue de manière majeure à la consistance de la crème. Sa suppression produit un excipient aqueux qui, à l'évi-

Efficacy end points
The primary efficacy end point (time to healing) was calculated from the date and time of the initiation of therapy until the date and time of the clinic visit at which complete resolution of all local signs and symptoms was documented (…).

RESULTS
(…)
Time to healing of the episode (primary end point). *(…) The vast majority of participants healed during 10-day treatment period (91% of docosanol recipients and 90% of placebo recipients). (…) The median time to complete healing for all lesions was 4.08 days for docosanol recipients versus 4.80 days for placebo recipients, a difference of 15% (P = .008; 95% CI: 2, 22 hours). (…)*

DISCUSSION
This trial with docosanol 10% cream demonstrates clinical efficacy of early clinic-initiated therapy for recurrent HSL. (…)
The statistical differences identified in the individual substudies (06 and 07) were slightly less robust than in the combined study, which is reflective of fewer participants. (…)
The combined analysis approach for the substudies was planned by the protocol. The two studies combined represented a cohort size approximately half that recently reported for each of two topical penciclovir cream studies in HSL, nevertheless, the studies demonstrated clinical and statistical significance for docosanol against both the healing and symptom components of HSL. (…)
As observed in the penciclovir studies, the placebo-treated time of about 5 days in these studies is shorter than the reported natural history of HSL lesion healing of 7 to 10 days. This raises suspicions of a placebo effect, which has been well recognized in HSL. Placebo effects often occur with dermatologic products, resulting not only from the psychologic effects typically associated with placebo treatment, but also from simply covering the lesion, which itself alter the physiology of untreated skin. (…) »

1- Sacks SL et coll. "Clinical efficacy of topical docosanol 10% cream for herpes simplex labialis : a multicenter, randomized, placebo controlled-trial" *J Am Acad Dermatol* 2001 ; **45** : 222-230.

Critères de jugement
Le critère principal de jugement (délai de guérison) a été calculé à partir de la date et de l'heure du début du traitement jusqu'à la date et l'heure de la consultation à laquelle a été constatée la disparition complète de tous les signes locaux et symptômes (…).

RÉSULTATS
(…)
Délai de guérison de l'épisode (critère principal de jugement). *(…) La grande majorité des participants a guéri durant les 10 jours de traitement (91 % des patients recevant le docosanol et 90 % de ceux recevant le placebo). (…) Le délai médian de guérison de toutes les lésions a été de 4,08 jours pour les patients recevant le docosanol, versus 4,80 jours pour les patients recevant le placebo, soit une différence de 15 % (p = 0,008 ; IC95 % : 2 à 22 heures). (…)*

DISCUSSION
Cet essai avec la crème de docosanol à 10 % démontre l'efficacité d'un traitement débuté précocement en centre médical pour l'herpès labial récurrent. (…)
Les différences statistiques observées dans chaque sous-essai (06 et 07) étaient un peu moins probantes que dans l'essai combiné, ce qui est le reflet d'un moindre nombre de participants. (…)
L'analyse combinée des deux sous-essais était prévue par le protocole. Les deux essais combinés représentent une cohorte dont la taille est approximativement la moitié de ce qui a récemment été rapporté pour chacun des essais du penciclovir topique dans l'herpès labial, néanmoins, les essais ont démontré un effet cliniquement et statistiquement significatif du docosanol à la fois sur la guérison et les symptômes de l'herpès labial. (…)
Comme cela a été observé dans les essais du penciclovir, la durée d'évolution sous placebo, d'environ 5 jours dans ces essais, est plus courte que ce qui est rapporté de l'évolution naturelle des lésions d'herpès labial qui guérissent en 7 à 10 jours. Cela suggère l'existence d'un effet placebo, qui a bien été mis en évidence dans l'herpès labial. Les effets du placebo surviennent souvent avec les produits dermatologiques, non seulement du fait des effets psychologiques typiquement associés au traitement par placebo, mais également en raison du recouvrement de la lésion, qui suffit à modifier la physiologie de la peau non traitée. (…) »

Traduction ©Prescrire

Exercice n° 14 : **1+1 = 1, et autres biais**

Questions

Question n° 1

De combien d'essais ce compte rendu rapporte-t-il les résultats ? Quelles sont les discordances concernant ce nombre entre les différentes parties du texte ? En quoi est-il important de savoir s'il s'agit d'un seul essai ou de plusieurs essais pour interpréter les résultats ?

Question n° 2

Les patients volontaires pour participer à cet essai ont dû accepter certaines contraintes imposées par le protocole, que ne subiraient pas les patients traités par *docosanol* en dehors d'un protocole de recherche. Quelles sont ces contraintes ? Quelles sont les limites d'un tel protocole pour l'extrapolation à la pratique quotidienne ?

Question n° 3

Quel est le critère principal de jugement dans cet essai ? Par qui a-t-il été évalué ? Discutez de ce choix.

Question n° 4

À quoi a été comparé le traitement par *docosanol* ? Ce comparateur est-il approprié pour mettre en évidence une éventuelle activité spécifique du *docosanol* ?

Question n° 5

La comparaison des résultats du groupe témoin avec l'évolution naturelle de la maladie vous permet-elle de conclure à l'existence d'un effet placebo dans ce groupe, comme le suggèrent les auteurs dans la partie "discussion" ?

Question n° 6

La différence observée entre le *docosanol* et son comparateur pour le critère principal de jugement est-elle significative ?

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Ce compte rendu rapporte les résultats de deux essais. Mais il y a des discordances entre les diverses parties : le titre fait état d'un essai, l'introduction de deux essais, le paragraphe "protocole" d'un seul essai, etc.
Il est important de savoir s'il s'agit d'un ou de deux essais car le niveau de preuves n'est pas le même dans les deux cas. S'il s'agit de deux essais effectués par des équipes différentes, de taille suffisante pour mettre en évidence une différence entre les groupes, tous deux convergents, le niveau de preuves est élevé. S'il s'agit de deux essais de taille comparable, mais dont les résultats divergent, il est difficile de conclure. Si on fait l'analyse globale des deux essais comme s'il s'agissait d'un seul, et si un essai est biaisé, les résultats de l'analyse globale s'en trouvent faussés.

Question n° 2

Dans cet essai, les patients devaient tenir un journal sur lequel ils notaient quotidiennement les heures d'application du traitement. Ils devaient, deux fois par jour durant une semaine, se rendre en consultation pour une évaluation. En cas de non cicatrisation, ils devaient avoir une évaluation quotidienne durant 3 jours supplémentaires. Ces contraintes tendent à sélectionner les patients les plus observants, et incitent à suivre scrupuleusement le traitement, donc à avoir des résultats probablement supérieurs à ceux observés en situation réelle de soins.

Question n° 3

Dans cet essai, le critère principal de jugement est le temps écoulé entre le début du traitement et la constatation de la guérison clinique par l'investigateur. Ce n'est donc pas le patient qui évalue lui-même l'efficacité du traitement. Pour les patients, il aurait été plus pertinent de mesurer le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la guérison évaluée de manière subjective par le patient lui-même.

Question n° 4

Le *docosanol* a été comparé à une crème contenant du *polyéthylène glycol*. Dans l'absolu, il aurait fallu que le *docosanol* soit comparé à une crème contenant uniquement les excipients de sa forme commercialisée. Cependant, l'absence de *docosanol* modifie la texture de la crème, et cela aurait renseigné les investigateurs sur le traitement reçu. La priorité était de choisir un comparateur qui permette le respect du secret de l'assignation. Le choix d'un comparateur utilisé dans le groupe témoin d'essais ayant établi l'efficacité d'autres traitements topiques dans la même indication est alors une solution acceptable.

Question n° 5

Il n'est pas rigoureux de conclure à l'existence d'un effet placebo en utilisant comme argument la comparaison des résultats du groupe témoin avec l'évolution naturelle de la maladie. En effet, cette comparaison est une comparaison indirecte, puisque ces deux essais ne comportaient pas de groupe de patients ne recevant ni placebo, ni *docosanol*. Une comparaison indirecte ne permet pas de conclusion solide, car de nombreux biais sont possibles.

Question n° 6

Pour le critère principal de jugement, la différence observée entre le *docosanol* et le comparateur est statistiquement significative (p = 0,008). Mais le gain apporté par le *docosanol* est modeste : un raccourcissement de l'épisode de l'ordre de 0,7 jour (environ 17 heures) pour une affection qui guérit spontanément en 7 jours à 10 jours. De plus, cette mesure a été faite avec une marge d'erreur importante, chaque évaluation étant espacée de 6 heures à 16 heures. La différence observée entre le *docosanol* et le comparateur est, au total cliniquement peu significative.

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Au lieu de faire d'emblée un seul essai de grand effectif, organiser deux essais de moindre effectif présente de nombreux avantages pour les firmes. Un essai de taille importante est plus difficile à conduire en pratique que deux essais de taille plus petite. Le second essai peut être mis en route de manière décalée par rapport au premier, en bénéficiant ainsi de l'expérience acquise lors du premier essai. Si les deux essais menés dans ces centres différents sont positifs, le niveau de preuves est plus élevé qu'avec un seul essai positif, même s'il est d'effectif plus grand. Si les résultats des deux essais sont divergents, la firme peut être tentée de ne publier que les résultats de l'essai positif et choisir ou non de publier l'analyse combinée des deux essais selon son résultat.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Les patients acceptant de participer à un essai sont rarement représentatifs de l'ensemble des patients susceptibles d'être traités par le médicament. Cela pose problème lors de l'extrapolation des résultats de l'essai à la pratique quotidienne. Pour ne pas fausser davantage cette extrapolation, on a intérêt à ce que les conditions de traitement et de suivi dans l'essai soient les plus proches possibles de ce qui se passera en situation de soins habituelle.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Lorsque le but d'un traitement est de soulager des symptômes, il est généralement préférable que ce soient les patients eux-mêmes qui jugent de l'effet du traitement.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Le choix de traitement du groupe témoin est particulièrement important dans les essais concernant des formes topiques. Le groupe témoin est souvent traité par des excipients et ceux-ci ne sont pas toujours ceux présents dans la spécialité qui sera finalement commercialisée. C'est gênant parce que certains excipients ont eux-mêmes des effets pharmacologiques positifs ou négatifs en termes d'efficacité ou d'effets indésirables (excipients dits "à effets notoires"). Ainsi, le *polyéthylène glycol* pourrait avoir des effets positifs ou négatifs sur l'évolution de l'herpès labial. En toute rigueur, il aurait donc fallu comparer également *docosanol* + *polyéthylène glycol* versus *polyéthylène glycol*, pour s'assurer que la présence de *polyéthylène glycol* ne fausse pas l'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables spécifiques au *docosanol*.
Nous avons déjà abordé la question du choix du comparateur pour les médicaments topiques dans l'exercice N° 2 des *Lectures critiques Prescrire*, en accès libre sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations – APP" (lire dans le numéro 290, page 954-7).

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Une comparaison indirecte est habituellement de très faible niveau de preuves, car de nombreux biais sont possibles. Par exemple, les patients inclus dans les essais et ceux des études ayant mesuré l'évolution naturelle n'ont pas nécessairement les mêmes caractéristiques ; la manière de mesurer la durée d'évolution (date de début, critères de guérison) n'est pas forcément semblable.
Les comparaisons indirectes entre essais sont néanmoins utiles pour soupçonner des biais lorsque les résultats dans le groupe témoin ou non traité sont très divergents d'un essai à l'autre.

Pour comparer valablement deux traitements dans une même indication, il est toujours préférable de réaliser une comparaison directe par un essai clinique randomisé. De même, pour conclure valablement à l'existence d'un effet placebo, mieux vaut comparer directement histoire naturelle et placebo dans un essai.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Il est important de ne pas confondre significativité statistique et pertinence clinique. Une différence statistiquement très significative signifie simplement qu'on a peu de chance de se tromper en concluant que le *docosanol* est plus efficace que son comparateur. Mais cela ne reflète pas l'ampleur de cette différence, ni l'utilité clinique.
La différence entre significativité statistique et significativité clinique est aussi abordée dans l'exercice N° 2 des *Lectures critiques Prescrire*.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "La "valeur p" résume-t-elle la pertinence d'une comparaison ?" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 621-622.
– Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
– Prescrire Rédaction "Diclofénac topique : quelle efficacité dans l'arthrose ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 636 (version complète sur le site www.prescrire.org : 1 page).
– Prescrire Rédaction "Essais cliniques en France : trop de résultats non publiés" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 533-534.
– Prescrire Rédaction "Les excipients peuvent être responsables d'effets indésirables". In : "19es Journées françaises de pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (187) : 595.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 13, 14, 15, 16, 17, 24.

■