

Exercice n° 7 : Omission trompeuse

La *lidocaïne* est un anesthésique local connu depuis longtemps. Une forme emplâtre à 5 % de *lidocaïne* (*Versatis*®) est commercialisée en France pour le « *traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes* » (lire dans le numéro 294 pages 252-253). Son dossier d'évaluation clinique est centré sur 2 essais comparatifs versus excipient qui montrent un effet antalgique au mieux modéré. Un autre essai a également comparé cette forme emplâtre à 5 % de *lidocaïne* versus pommade à 0,75 % d'*acide acétylsalicylique*. Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire de larges extraits du compte rendu publié de cet essai, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAIT

DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ESSAI



Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for postherpetic neuralgia: results of a double-blind comparative clinical trial

(...)

Introduction

(...) Postherpetic pain is defined as pain persisting for more than one month after the rash (...). The incidence and the severity of pain are related to age. (...) Earlier studies suggested that aspirin (in combination with diethyl ether), chloroform and capsaicin are useful drugs for the treatment of postherpetic neuralgia (PHN). Others have recommended topical lidocaine-prilocaine cream (EMLA) or 5 % lidocaine as initial therapy for PHN. The aim of the present study was to compare the efficacies of acetylsalicylic acid and lidocaine.

Material and method

The study related to forty patients (27 female, 13 male) consecutively admitted to our Pain unit (n=40). The average age was 69.8 ± 11.6 S.D. years (41-89 years) (Table 1). The average duration of pain prior to treatment was 1-6 months. Patients were instructed to apply ointment A or B to cover painful skin areas 3 times a day for 4 weeks, and to return weekly for outpatient control. Pain severity was assessed on the Bond visual analog scale (VAS). The Wilcoxon rank sum test was used for statistical analysis. Material A: 750 mg acetylsalicylic acid + 4% hydrogen methylcellulose as vehicle in 100 g washable ointment. Material B: 1 g lidocaine in 20 g ointment. This study was approved by the Human Investigation Review Board at Albert Szent-Györgyi Medical University. It conformed with the declaration of the Medical World Federation proclaimed in Helsinki in 1964.

TRADUCTION

EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE



Acide acétylsalicylique topique versus lidocaïne pour les névralgies post-zostériennes : résultats d'un essai clinique comparatif en double aveugle

(...)

Introduction

(...) La douleur post-zostérienne est définie comme une douleur persistant durant plus d'un mois après l'éruption (...). L'incidence et la sévérité de la douleur sont liées à l'âge (...). Des études précédentes ont suggéré que l'aspirine (associée avec du diéthylether), le chloroforme et la capsaïcine sont des médicaments utiles pour le traitement de la névralgie post-zostérienne. D'autres ont recommandé l'application locale d'une crème associant lidocaïne + prilocaïne (*Emla*®) ou de la lidocaïne à 5 % en tant que traitement initial de la névralgie post-zostérienne. Le but de cet essai était de comparer l'efficacité de l'acide acétylsalicylique et celle de la lidocaïne.

Matériel et méthode

L'essai a inclus 40 patients (27 femmes, 13 hommes) admis consécutivement dans notre unité de la douleur (n=40). Leur âge moyen était de $69,8 \pm 11,6$ ans (41 ans à 89 ans) (tableau 1). La durée moyenne de douleur avant traitement était de 1 à 6 mois. Il a été demandé aux patients de recouvrir 3 fois par jour durant 4 semaines les zones cutanées douloureuses avec la pommade A ou B et de revenir en consultation externe toutes les semaines. L'intensité de la douleur a été mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique de Bond. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour les analyses statistiques. Traitement A : 750 mg d'acide acétylsalicylique + 4 % de méthylcellulose hydrogénée comme excipient dans 100 g de pommade lavable. Traitement B : 1 g de lidocaïne dans 20 g de pommade. L'essai a été approuvé par le Comité pour les études chez l'Homme de l'Université médicale Albert Szent-Györgyi. Il était conforme à la déclaration de la fédération médicale mondiale proclamée à Helsinki en 1964.

Results

The percentage improvement following topical application of material A (aspirin) was 72.2 ± 19.9 S.D., while with material B (lidocaine) it was 72.8 ± 25.3 S.D. The effect of topical treatment with aspirin was thus as good as that with lidocaine, since there was no significant difference ($P=0.778$).

Discussion

(...) In summary, our results suggest that the effect of topical treatment with aspirin is similar to that with lidocaine, since there was no significant difference between the two drugs in respect of pain reduction and accordingly the topical application of acetylsalicylic acid can be equally recommended (...)

Tajti J et coll. "Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for post-herpetic neuralgia : result of a double-blind comparative clinical trial" *Neurobiology* 1999 ; 7 (2) : 103-108.

Résultats

L'amélioration moyenne de la douleur après application locale du traitement A (aspirine) a été de $72,2 \% \pm 19,9 \%$ DS [Déviation standard], alors qu'après le traitement B (lidocaïne) elle a été de $72,8 \% \pm 25,3 \%$ DS. L'effet du traitement local par aspirine a ainsi été aussi bon que celui de la lidocaïne, puisqu'il n'y a pas eu de différence statistiquement significative ($p = 0,778$).

Discussion

(...) En résumé, nos résultats suggèrent que l'effet d'un traitement local par l'aspirine est similaire à celui de la lidocaïne puisqu'il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux médicaments pour le soulagement de la douleur et en conséquence l'application locale d'acide acétylsalicylique peut également être recommandée (...)

Traduction ©La revue Prescrire

Topical acetylsalicylic acid in postherpetic neuralgia
Double-blind comparative study, patient characteristics, and results (Table 1)
[Forme topique d'acide acétylsalicylique pour le traitement de la névralgie post-zostérienne
Essai comparatif en double aveugle, caractéristiques des patients et résultats (Tableau 1)]

	N°	Patient's Name	Sex (male,female)	Age (years)	Improvement (%)
	[N°]	[Nom du patient]	[Sexe]	[Âge]	[Amélioration]
			[(homme, femme)]	[(ans)]	[(%)]
Material A (aspirin)	1	V.I.	M	82	89
[Traitement A (aspirine)]	2	T.E.	F	72	75
	3	M.J.	M	86	100
	4	T.J.	F	55	88
	5	N.L.	F	70	55
	6	S.L.	M	72	25
	7	I.J.	F	80	40
	8	B.M.	F	75	82
	9	K.L.	M	73	50
	10	B.J.	F	77	63
	11	B.J.	F	68	94
	12	S.I.	F	72	59
	13	D.E.	M	73	53
	14	S.L.	F	83	90
	15	M.L.	F	66	80
	16	V.J.	M	54	82
	17	T.J.	M	61	84
	18	S.P.	M	45	68
	19	O.G.	F	67	81
	20	P.R.	F	74	98
	21	D.E.	F	77	80
	22	B.I.	F	58	53
Material B (lidocaïne)	1	S.I.	M	75	80
[Traitement B (lidocaïne)]	2	H.I.	F	84	87
	3	K.G.	F	73	100
	4	M.I.	F	74	100
	5	P.F.	M	44	100
	6	M.A.	F	86	80
	7	E.S.	F	70	100
	8	K.L.	M	73	90
	9	P.A.	F	80	30
	10	P.F.	F	63	100
	11	B.B.	F	89	50
	12	P.I.	M	41	59
	13	B.I.	F	58	20
	14	T.P.	F	56	72
	15	S.I.	M	80	72
	16	P.A.	F	69	61
	17	F.I.	F	74	71
	18	B.P.	F	66	39

Questions

Question n° 1

Il manque une précision importante dans la description des méthodes de cet essai. Laquelle ?

Question n° 2

Avez-vous l'assurance que les conditions du double aveugle sont respectées ? Justifiez votre réponse.

Question n° 3

Dans le tableau 1, il manque 2 éléments importants concernant les caractéristiques de la douleur des patients. Lesquels ? Quelles en sont les conséquences ?

Question n° 4

L'efficacité est exprimée sous forme de pourcentage de réduction de la douleur. Cette évaluation est-elle satisfaisante ? Justifiez votre réponse.

Question n° 5

Êtes-vous d'accord avec la conclusion des auteurs ? Pourquoi ?

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Le compte rendu dit que l'essai est comparatif en double aveugle (alias double insu) mais il ne précise pas si les deux groupes ont été constitués par tirage au sort (alias randomisation).

Question n° 2

La lecture du compte rendu de l'essai ne permet pas d'avoir la certitude que les deux médicaments ont une apparence identique. Il semble que les tubes de pommade de *lidocaïne* pèsent 20 g et ceux d'*aspirine* pèsent 100 g. D'autre part, étiqueter les traitements au seul moyen des lettres A et B n'est pas correct car il suffit de deviner, pour un seul patient, le médicament qu'il reçoit pour lever définitivement le double aveugle pour tous les patients.

Question n° 3

Les 2 éléments importants qui manquent sont d'une part l'intensité de la douleur initiale, et d'autre part son ancienneté pour s'assurer que les 2 groupes sont semblables de ce point de vue.

L'ancienneté de la douleur est importante à prendre en compte, car les douleurs post-zostériennes disparaissent le plus souvent spontanément dans un délai plus ou moins long.

Question n° 4

L'efficacité exprimée sous forme de pourcentage d'amélioration de la douleur initiale n'est pas satisfaisante. On ne connaît pas la douleur initiale en valeur absolue, et soulager avec le même pourcentage d'amélioration une douleur forte ou une douleur modérée n'a pas la même signification clinique.

Question n° 5

La conclusion des auteurs n'est pas acceptable. L'absence de différence statistiquement significative entre les groupes ne signifie pas automatiquement que les deux traitements ont la même efficacité. Pour affirmer l'équivalence, il aurait fallu réaliser un essai dit d'"équivalence" en s'assurant que la puissance de l'essai soit suffisante pour pouvoir affirmer, avec un faible risque d'erreur, l'absence de différence d'efficacité entre la *lidocaïne* et l'*aspirine*.

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question n° 1. Pour éviter les biais, une des grandes exigences des essais comparatifs est que les deux groupes de personnes ne diffèrent que par les traitements reçus. Ils doivent être semblables pour toutes les autres caractéristiques pouvant influencer l'évolution, qu'elles soient connues ou inconnues. Le meilleur moyen d'y parvenir est le tirage au sort (ou randomisation). C'est en effet le meilleur moyen d'avoir de grandes chances de répartir en parts égales les caractéristiques des personnes. Et encore, il faut vérifier par une analyse statistique l'absence de différence pour les caractéristiques connues car il arrive parfois que, malgré le tirage au sort, les groupes diffèrent pour une ou plusieurs de ces caractéristiques. Si c'est le cas, cela diminue notablement le niveau de preuves de l'essai.

Par ailleurs, toutes les méthodes de tirage au sort n'assurent pas une répartition aléatoire optimale des personnes. Il importe de vérifier comment ce tirage au sort a été réalisé concrètement. Ce point important est souvent omis dans les comptes rendus d'essais. L'utilisation de tables de nombres aléatoires est une méthode couramment employée pour assurer un tirage au sort de manière satisfaisante.

Commentaires de la Rédaction sur la question n° 2. Le maintien du double aveugle est important pour ne pas introduire de biais dus à la connaissance des médicaments reçus. Pour cela les médicaments comparés doivent être strictement identiques : poids, aspect, odeur, goût, etc. Cela conduit parfois à utiliser des placebos dits "impurs" c'est-à-dire des substances avec une couleur, un goût, etc. proches du traitement actif.

Si l'on devine quel est le médicament reçu pour un ou quelques patients, cela ne doit pas conduire à en faire de même pour les autres patients, ce qui est le cas si les médicaments sont trop simplement étiquetés : A et B par exemple. Pour éviter ce risque, il est habituel d'attribuer un numéro de code pour le médicament de chaque patient. La table de correspondance "numéro de code - médicament reçu" doit être inconnue de tous ceux qui participent à l'essai et n'est à transmettre qu'à ceux qui effectuent les analyses. Une copie de cette liste de correspondance est souvent gardée sous enveloppe scellée (par exemple, par le pharmacien de l'établissement si l'essai se déroule à l'hôpital). Elle permet, si nécessaire, la levée de l'aveugle pour un patient, notamment s'il se produit un événement indésirable "grave".

Commentaires de la Rédaction sur les questions 3 et 4. Nous avons déjà abordé le problème de l'évaluation de la douleur dans l'exercice n° 2 des *Lectures critiques Prescrire*. Les lecteurs intéressés peuvent se reporter aux réponses et commentaires de la Rédaction à ces questions sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations - APP" (lire dans le n° 290 pages 954-4 à 954-8).

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. L'absence de différence constatée entre deux traitements ne prouve pas leur équivalence. Le concept de puissance d'un essai comparatif est similaire à celui du grossissement d'un télescope. Un télescope "puissant" est nécessaire pour distinguer des étoiles proches les unes des autres, que l'œil ne distingue pas. Un essai "puissant" est nécessaire pour distinguer des médicaments d'efficacité proche.

Si l'on n'observe pas de différence entre deux interventions, ce peut être qu'elles sont équivalentes, ou encore qu'il existe une différence, mais qu'elle n'a pas été recherchée avec un "instrument" assez puissant.

La puissance d'un essai dépend notamment du nombre de patients inclus. Si on inclut peu de patients, il y a peu de chances qu'on mette en évidence une faible mais réelle différence d'efficacité entre les deux groupes.

Quand on veut mettre en évidence une petite différence entre les groupes, le nombre de patients à inclure est très élevé. En revanche, si seule une différence importante est jugée intéressante, l'essai peut se faire avec relativement peu de patients. Des formules mathématiques ou des abaques permettent de déterminer le nombre de patients à inclure dans chaque groupe et cela doit être fait systématiquement avant chaque essai.

Pour conclure à l'équivalence de deux traitements, il faut définir a priori, la différence au-delà de laquelle on conclura à la non-équivalence des traitements, et s'assurer que la puissance de l'essai est suffisante pour détecter cette différence, si elle existe. Ici cela n'a pas été fait.

Nous reviendrons en détail sur le concept de puissance d'une étude dans un futur numéro.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Idées-Forces Prescrire. Traitement des douleurs post-zostériennes" mise à jour octobre 2007 ; site www.prescrire.org : 6 pages.

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 5, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19.

