Exercice n° 2 : **Ne pas confondre signification statistique et pertinence clinique**

Le *trinitrate de glycéryle*, un dérivé nitré, en pommade à 0,4 % (Rectogesic°) est commercialisé dans plusieurs pays d'Europe pour soulager les douleurs associées à des fissures anales chroniques (lire dans ce numéro page 889). Son dossier d'évaluation clinique repose principalement sur un essai comparatif randomisé versus excipient. Mais un autre essai, dont le but principal était d'évaluer l'effet du *trinitrate de glycéryle* sur la cicatrisation des fissures, a aussi étudié l'effet de cette substance sur la douleur. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de répondre à quelques questions après avoir lu des extraits d'une version publiée de cet essai, et leur traduction en français. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAIT
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ESSAI

A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures

Patients and methods
*Three hundred four subjects (…) with chronic anal fissures (fissure symptoms present for > 30 days) were randomly assigned in a double-blind manner to 1 of 8 treatment regimens (0.0, 0.1 percent (…), 0.2 percent (…), 0.4 percent (…) NTG ointment (…) applied twice or three times per day) for up to 8 weeks (…) (**a**).*
This was applied to the distal anal canal and anus with a finger cot on the subject's finger (…).
Subjects documented their anal pain (worst pain with bowel movement, worst pain of the day, and average pain) each day using a 100-mm visual analog scale. The 0 level was no pain and 100 mm corresponded to the subject's worst imaginable pain. Reductions in pain were measured for all subjects. These values were analyzed for the entire group and for those with a more severe pain level (> 25 mm) initially on the visual analog scale.

Results
(…) Treatment with 0.4 percent NTG ointment (1.5 mg nitroglycerin ointment applied two or three times per day) was associated with a significant decrease in average pain intensity (P < 0.0002), worst pain (P < 0.0002), and pain at defecation (P < 0.003) assessed by subjects with a visual analog scale (Table 3 ; (…)). The decreases were observed within the first week of treatment. Treatment was well tolerated, with only 3.3 percent of subjects discontinuing treatment because of headache. At eight weeks, the magnitude of the difference between 0.4 percent NTG and control was 21 percent for average pain, 19 percent for worst pain,

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Étude d'évaluation de la posologie optimale d'une pommade à base de trinitrine pour la cicatrisation des fissures anales chroniques

Patients et méthodes
Trois cent quatre patients (…) souffrant de fissures anales chroniques (symptômes présents depuis plus de 30 jours) ont été répartis par tirage au sort pour recevoir en double aveugle une des 8 modalités de traitement par trinitrate de glycéryle en pommade à diverses concentrations (excipient seul, 0,1 % (…), 0,2 % (…), 0,4 % (…) appliquée 2 fois ou 3 fois par jour) jusqu'à 8 semaines (…).
L'application sur la partie distale du canal anal et l'anus était effectuée à l'aide d'un doigtier par le patient (…). Les patients ont mesuré leur douleur anale (douleur maximale lors de la défécation, douleur maximale de la journée, douleur moyenne) chaque jour en utilisant une échelle visuelle analogique de 100 mm. Le score 0 correspondait à l'absence de douleur, celui de 100 mm correspondait à la pire douleur imaginable pour le patient. Les réductions de douleurs ont été mesurées pour tous les patients. Ces valeurs ont été analysées pour l'ensemble du groupe et pour ceux ayant une douleur initiale sévère (supérieure à 25 mm) sur l'échelle visuelle analogique.

Résultats
(…) Le traitement par pommade à 0,4 % de trinitrate de glycéryle (1,5 mg de trinitrine appliquée 2 ou 3 fois par jour) a été associé à une réduction significative de la douleur moyenne (p < 0,0002), de la douleur maximale (p < 0,0002) et de la douleur lors de la défécation (p < 0,003) mesurée par les patients à l'aide de l'échelle visuelle analogique (tableau 3 ; (…)). Les réductions de douleur ont été observées dès la première semaine de traitement. Celui-ci a été bien toléré, avec seulement 3,3 % des patients ayant arrêté le traitement en raison de céphalées. À 8 semaines, la différence entre le groupe pommade de 0,4 % de tri-

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

and 19 percent for defecation pain. When the analysis was restricted to those subjects who reported pain in excess of 25 mm at baseline, the magnitude of the difference between 0.4 percent NTG and control was 23 percent for average pain, 25 percent for worst pain, and 28 percent for pain at defecation (Table 3). No significant differences were observed at baseline (average pain, P < 0.145; worst pain, P < 0.441; pain at defecation, P < 0.343). »

a- *NTG = nitroglycerin.*

Bailey HR et coll. "A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures" *Dis Colon Rectum* 2002 ; **45** (9) : 1192-1199.

nitrate de glycéryle et le groupe témoin a été de 21 % pour la douleur moyenne, 19 % pour la douleur maximale, et 19 % pour la douleur liée à la défécation. Quand l'analyse a été restreinte aux patients ayant une douleur initiale supérieure à 25 mm, la différence entre le groupe pommade à 0,4 % de trinitrate de glycéryle et le groupe témoin a été de 23 % pour la douleur moyenne, 25 % pour la douleur maximale et 28 % pour la douleur lors de la défécation (tableau 3). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes lors de l'inclusion (douleur moyenne, p < 0,145 ; douleur maximale, p < 0,441 ; douleur lors de la défécation, p < 0,343). »

Traduction ©La revue Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Table 3. [Tableau 3] Percent decrease in visual analog scale pain intensity from baseline [Réduction de la douleur par rapport à l'inclusion exprimée en pourcentage] [Extraits : valeurs après 8 semaines de traitement]

	All subjects [Ensemble des patients] [n=304]				Baseline pain >25 mm [Douleur initiale >25 mm] [n=140]			
	0 %	**0,1 %**	**0,2 %**	**0,4 %**	**0 %**	**0,1 %**	**0,2 %**	**0,4 %**
average pain [douleur moyenne]	51	62	65 ‡	72*	57	66	76 ‡	80*
defecation pain [douleur à la défécation]	61	67	67	80*	55	65	78 §	83 ‡
worst pain [douleur maximale]	60	71	69	79*	57	70	79 ‡	82 §

* P < 0.001 [comparaison statistique versus valeurs du groupe excipient (0 %)]
‡ P < 0.01 [comparaison statistique versus valeurs du groupe excipient (0 %)]
§ P < 0.05 [comparaison statistique versus valeurs du groupe excipient (0 %)]

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 2 : **Ne pas confondre signification statistique et pertinence clinique**

Questions

Question n° 1

Quel est le traitement du groupe témoin ?

Question n° 2

Ce traitement est-il judicieusement choisi ?

Question n° 3

Comment a été mesurée la douleur ?

Question n° 4

Cette mesure est-elle méthodologiquement correcte ?

Question n° 5

La manière de présenter les résultats vous paraît-elle suffisamment informative pour déterminer l'efficacité antalgique de la pommade à 0,4 % de *trinitrate de glycéryle* ?

Question n° 6

Quelle conclusion tirez-vous des résultats de cet essai pour la pratique ?

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Réponses de la Rédaction

Question n° 1

Le groupe témoin est traité par une pommade contenant seulement les excipients de la pommade au *trinitrate de glycéryle*.

Question n° 2

Ce traitement est bien choisi car il permet de mesurer l'effet "spécifique" du *trinitrate de glycéryle*.

Question n° 3

La douleur est mesurée par les patients, chaque jour, à l'aide d'une échelle visuelle analogique graduée de 0 mm à 100 mm. Cette mesure est réalisée par les patients, non informés du traitement réellement reçu. Dans ce cas, il est habituel de dire que la mesure est faite "en aveugle".

Question n° 4

La méthode de mesure de la douleur est correcte. L'échelle visuelle analogique employée dans cet essai est une échelle pertinente, couramment utilisée en routine par les soignants. De plus, mesurer chaque jour la douleur moyenne, la douleur maximale et la douleur lors des défécations, apporte des informations pertinentes sur l'évolution de la douleur liée aux fissures anales au cours de la journée.

Question n° 5

En pratique, patients et soignants veulent savoir s'il existe une différence entre les scores moyens de douleur de chaque groupe, exprimés en valeur absolue en fin d'essai, si cette différence est statistiquement significative, et surtout si elle est cliniquement pertinente. Il est également important de connaître la proportion de patients qui ne souffrent plus, au cours de l'essai et en fin d'essai.
Or, les résultats sont ici présentés en pourcentage de réduction de la douleur initiale. On ne connaît pas le score moyen de douleur initiale en valeur absolue, c'est-à-dire ici exprimé en millimètres. On ne peut donc pas calculer le score moyen de douleur en fin d'essai dans chaque groupe.

Question n° 6

Bien que la différence entre les pourcentages de réduction de la douleur initiale dans le groupe traité par pommade à 0,4 % de *trinitrate de glycéryle* et celui traité par excipient soit statistiquement significative, on n'a pas la preuve que cette différence soit cliniquement pertinente. Il est habituellement admis qu'il faut un écart moyen d'au moins 15 mm sur une échelle visuelle analogique allant de 0 mm à 100 mm pour qu'un soulagement soit perceptible par le patient. De plus, l'objectif clinique en

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

termes de douleur est d'aboutir à une absence de douleur ou à une douleur jugée légère par les patients. Or, le compte rendu de cet essai ne permet pas de quantifier en millimètres la douleur moyenne ressentie par les patients en fin d'essai, ni la différence finale entre les groupes de patients.

En pratique, l'effet antalgique de la pommade à 0,4 % de *trinitrate de glycéryle* n'est pas démontré par cet essai.

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 et 2. Une pommade est composée d'excipients et d'un ou plusieurs "principes actifs". Si on choisit comme comparateur une pommade placebo neutre, on ne peut pas savoir si l'effet antalgique de la pommade à base de *trinitrate de glycéryle* est dû aux substances considérées comme les "principes actifs" ou aux substances considérées comme des excipients, ou à une combinaison des deux.
Dans cet essai, on peut mesurer si le *trinitrate de glycéryle* est plus efficace pour soulager la douleur qu'une pommade contenant seulement les excipients. On aurait pu aussi inclure un troisième groupe de patients traités par une pommade placebo neutre, et vérifier alors si la pommade contenant seulement les excipients avait, ou non, une efficacité antalgique supérieur à celui de la pommade placebo neutre.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 3 et 4. Quand on examine un critère de jugement, 3 éléments importants entrent en ligne de compte pour situer son intérêt :
– L'outil de mesure est-il approprié et bien utilisé ? Ici c'est une échelle validée et largement utilisée en pratique.
– Qui mesure ? Ici on mesure un critère subjectif : la douleur ressentie par le patient. Dans la mesure du possible, chaque fois que l'on mesure un symptôme, il est fondamental que l'évaluateur soit le patient lui-même.
– La mesure est-elle effectuée "en aveugle" ? Il est important que l'évaluateur (ici le patient) ne sache pas quel traitement est effectivement reçu pour éviter tout a priori, même inconscient, en faveur ou en défaveur du traitement.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 5 et 6. Lors de la lecture des résultats d'un essai, il est important d'examiner la manière dont les différences observées sont exprimées. Il y a 2 manières habituelles d'exprimer une différence numérique entre deux groupes : en valeur absolue ou en valeur relative.
Les différences exprimées en valeur relative sont souvent trompeuses. Voici un exemple pour mieux comprendre.
Dans cet essai, les réductions de douleur sont exprimées en valeur relative, avec une réduction de 72 % dans le groupe pommade à 0,4 % de *trinitrate de glycéryle*, et une réduction de 51 % dans le groupe témoin, la différence entre 72 % et 51 % étant statistiquement significative.
Si dans cet essai, le score de douleur est de 80 mm en début d'essai (douleur très intense) une réduction de 72 % correspond à un score final de 22,4 mm (douleur légère), et une réduction de 51 % correspond à un score final de 39,2 mm (douleur modérée), soit une différence d'environ 17 mm, cliniquement pertinente car probablement perceptible par la plupart des patients. Par contre, si le score de douleur est de 40 mm en début d'essai (douleur modérée), une réduction de 72 % correspond à un score final de 11,2 mm (douleur légère), et une réduction de 51 % correspond à un score final de 19,6 mm (douleur légère), soit une différence d'environ 8 mm, cliniquement non pertinente car peu ou pas perceptible par les patients.
Dans la première situation (douleur initiale intense) la réduction statistiquement significative est aussi cliniquement pertinente. Ce n'est pas le cas dans la deuxième situation (douleur initiale modérée).
Il est capital de distinguer différence statistiquement significative et pertinence clinique. L'une et l'autre ne sont pas forcément corrélées.

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction “Mieux soigner les malades en fin de vie. Première partie : soins palliatifs chez l’adulte, traiter la douleur” *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (174) : 431-439.
– Prescrire Rédaction “Glossaire méthodologique appliqué à l’UKPDS” *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (196) : 450.
– Prescrire Rédaction “La “valeur p” résume-t-elle la pertinence d’une comparaison ?” *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : 554-555.

©La revue Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l’épreuve de lecture critique d’un article médical : les objectifs n° 8-9-13-14-17-18-19.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement