Exercice n° 3 : **Quand deux précautions valent mieux qu'une**

La *carbétocine* (Pabal°) est un analogue synthétique de l'*oxytocine*, de longue durée d'action, commercialisé en France pour la prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne (lire dans ce numéro page 10). Son dossier d'évaluation clinique repose sur deux essais comparatifs en double aveugle versus *oxytocine*. Pour vous exercer à la lecture critique des rapports d'évaluation émis par les organismes chargés du médicament, l'équipe *Prescrire* vous propose de répondre à quelques questions, après avoir lu des extraits du compte rendu d'un de ces essais, tel qu'il figure dans le rapport de la Commission française de la transparence, et quelques extraits des conclusions de cette Commission. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE L'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

(…) *Analyse des données disponibles*

Dansereau J et al. (Canada, 1999)
Etude comparative versus ocytocine [NDLR : la dénomination commune internationale (DCI) est en réalité *oxytocine*]*, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la carbétocine chez 694 femmes programmées pour un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.*
Les patientes ont reçu, après l'accouchement et avant l'expulsion du placenta, soit la carbétocine administrée en une injection unique de 100 µg en bolus IV soit l'ocytocine administrée en bolus IV de 5 U.I. suivi de 20 U.I. en perfusion de 8 heures.
Le critère principal d'efficacité a été la proportion de patientes nécessitant des doses additionnelles d'ocytocique pour l'obtention et le maintien de contractions utérines adéquates.

Résultats (…)
Dans la population de patientes randomisées (population ITT) [NDLR : ITT pour intention de traiter]*, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe carbétocine et le groupe ocytocine. La proportion de patientes ayant nécessité des doses additionnelles d'ocytocique a été de 10,1 % dans le groupe ocytocine versus 6,3 % dans le groupe carbétocine, OR = 1,71 (IC95 % : 0,99-2,99).*
(…) Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de sévérité et d'incidence entre les effets indésirables de deux groupes.
Les effets indésirables les plus fréquents ont été : douleurs abdominales, nausées, bouffées de chaleur, céphalées et vomissements.
Quatre effets indésirables graves ont été rapportés (deux dans chaque groupe) :
- dans le groupe carbétocine, une patiente a eu une douleur intense dans le thorax et une autre un épisode transitoire de confusion ;
- dans le groupe ocytocine, un décès néonatal par anomalies congénitales incompatibles avec la vie et un arrêt cardiaque récupéré chez un autre enfant.
Par ailleurs, deux patientes de chaque groupe ont eu une hémorragie du post-partum (perte de sang < 500 ml) et ont été exclues de l'essai (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 3 : **Quand deux précautions valent mieux qu'une**

Conclusions de la Commission

(…) Le service médical rendu par cette spécialité est important. (…) La commission de la transparence considère donc que PABAL [NDLR : nom de spécialité de la *carbétocine*, en France] *n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYNTOCINON* [NDLR : nom de spécialité de l'*oxytocine*, en France] *».*

Haute autorité de santé - Commission de la transparence "Avis de la Commission - Pabal" 17 janvier 2007 : 10 pages

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 3 : **Quand deux précautions valent mieux qu'une**

Questions

Question n° 1

Quel est le critère d'évaluation principal choisi dans cet essai ? Ce critère vous semble-t-il pertinent ?

Question n° 2

Auriez-vous choisi ce critère d'évaluation principal ? Sinon, lequel ?

Question n° 3

Que signifie le terme "en double aveugle" ? Pourquoi est-il important de réaliser certains essais cliniques "en double aveugle" ? Comment le "double aveugle" peut-il être obtenu alors que les modalités d'administration des traitements comparés sont différentes ?

Question n° 4

Dans cet essai, la *carbétocine* a-t-elle été plus efficace que l'*oxytocine* ?

Question n° 5

Pourquoi, selon la Commission de la transparence, le service médical rendu par la *carbétocine* (Pabal°) est important, alors que cette commission considère que la spécialité Pabal° n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponse de la Rédaction

Question n° 1

Le critère d'évaluation principal est le nombre de patientes pour lesquelles une dose supplémentaire d'ocytocique a été jugée nécessaire pour maintenir des contractions utérines adéquates. Évaluer l'efficacité sur la consommation d'un traitement complémentaire pour obtenir un effet recherché est une solution intéressante, notamment quand l'effet recherché est mal quantifiable et variable d'un(e) patient(e) à l'autre. C'est le cas notamment des troubles subjectifs.

Question n° 2

Après une césarienne, la stimulation des contractions utérines contribue à éviter les hémorragies du post-partum. Un critère d'évaluation plus pertinent aurait été d'évaluer la perte de sang. Par exemple, en dénombrant le nombre de femmes ayant été transfusées, ou les cas d'anémie survenus au décours de l'hémorragie, ou encore par une appréciation subjective de la perte de sang.

Question n° 3

Un essai est dit en "double aveugle" (ou en "double insu") quand ni les soignants ni les patients ne connaissent le traitement reçu. Un essai réalisé réellement en double aveugle a un niveau de preuves supérieur à celui d'un essai non aveugle, surtout lorsque le critère d'évaluation est subjectif, ce qui est le cas ici.
Quand les traitements comparés A et B diffèrent par l'aspect du médicament, par le rythme d'administration, etc., pour maintenir le "double aveugle", il faut utiliser une technique de "double placebo", c'est-à-dire qu'un groupe de patients reçoit le traitement A + le placebo du traitement B, et l'autre groupe reçoit le placebo du traitement A + le traitement B.

Question n° 4

Dans cet essai, la *carbétocine* n'a pas été plus efficace que l'*oxytocine*. L'analyse des résultats n'aboutit pas à une différence statistiquement significative sur le critère d'évaluation principal ; ici, la proportion de patientes ayant eu recours à des doses additionnelles d'ocytocique.

Question n° 5

La Commission de la transparence a conclu à un service médical rendu (SMR) important par la *carbétocine* car les hémorragies du post-partum mettent parfois en jeu le pronostic vital, et la *carbétocine* est efficace pour les prévenir, avec peu d'effets indésirables. Mais il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), car la *carbétocine* n'est pas plus efficace et elle n'a pas moins d'effets indésirables qu'un médicament existant, l'*oxytocine*.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 et 2. Pour trouver le critère d'évaluation le plus pertinent dans un essai, il est important de se demander, avant même de commencer la lecture du compte rendu de l'essai, ce que l'on attend concrètement, pour le patient, du traitement évalué.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Le compte rendu de la Commission de la transparence n'est pas assez précis pour savoir si la méthode du "double placebo" a bien été utilisée. On suppose que, dans cet essai, pour maintenir le "double aveugle", un groupe a dû recevoir un bolus IV de *carbétocine* suivi d'une perfusion de placebo durant 8 heures, et l'autre groupe un bolus IV d'*oxytocine* (d'aspect similaire à celui de *carbétocine*) suivi d'une perfusion durant 8 heures d'*oxytocine* (d'aspect similaire à la perfusion placebo). Bolus et perfusion doivent être préparés par une personne étrangère au service d'obstétrique. Il s'agit le plus souvent du pharmacien hospitalier.
Le fait que les modalités de traitement soient différentes (ici bolus IV versus bolus IV + perfusion) ou que l'aspect des médicaments soit différent (comprimé versus injection) est un faux prétexte parfois invoqué pour ne pas effectuer un essai en double aveugle. En effet, on peut pratiquement toujours s'en sortir avec le recours aux placebos.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Dans une analyse en intention de traiter, toutes les données concernant les patients, y compris ceux qui sont "sortis" avant la fin de l'essai ou ceux, par exemple, qui n'ont pas réellement reçu le traitement qui leur était attribué par tirage au sort, sont analysées. Une analyse en intention de traiter reflète mieux une situation de soins réelle.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. En France, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, si la firme souhaite obtenir pour sa spécialité un agrément aux collectivités et/ou un remboursement par l'assurance maladie, elle doit déposer un dossier d'évaluation clinique devant la Commission dite de la transparence. Celle-ci publie un avis de quelques pages qui comporte un résumé des principaux éléments du dossier d'évaluation clinique qu'elle a examiné avant de donner ses conclusions. Il comporte 3 éléments importants.
Le service médical rendu (SMR) est une estimation de l'intérêt du médicament en termes de santé publique. Il tient compte d'une part de l'indication de l'AMM, et d'autre part de la balance bénéfices-risques du médicament. Cette estimation ne tient aucun compte des autres traitements disponibles.
L'amélioration du service médical rendu (ASMR) indique si le nouveau médicament présente un progrès thérapeutique, en termes de balance bénéfices-risques, par rapport aux traitements déjà existants (médicamenteux ou non) pour l'indication étudiée. L'ASMR est cotée de I (progrès majeur) à V (pas d'amélioration du service médical rendu).
La Commission de la transparence doit au final donner un avis favorable ou défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et/ou sur la liste des médicaments remboursables par l'assurance maladie en proposant un taux de remboursement. La décision elle-même n'est pas de son ressort.
Les avis de la Commission de la transparence sont mis en ligne par la Haute autorité de santé avec un délai variable.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Définitions. Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234 suppl. Ensemble) : 889.
– Prescrire Rédaction "Les bonnes pratiques pour l'accouchement normal" *Rev Prescrire* 1994 ; **14** (142) : 425-428.

©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° 1-2-8-13-16-17-21.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement