



L'efficacité c'est bien, l'impact c'est top!

Rev Med Suisse 2012; 8: 2260-5

N. Senn
C. Lengeler
J. Cornuz
B. Genton

Dr Nicolas Senn
 Prs Jacques Cornuz et Blaise Genton
 PMU
 Pr Blaise Genton
 Division des maladies Infectieuses
 CHUV, 1011 Lausanne
 nicolas.senn@hospvd.ch

Dr Nicolas Senn
 Prs Christian Lengeler et Blaise Genton
 Institut tropical et de santé publique
 suisse
 Socinstrasse 57, 4051 Bâle

Efficacy is good, impact is great

This article summarizes the different stages of research for the development of medical interventions and their specific characteristics in terms of design, population, resources, importance of results and scientific interest. The emphasis is focused on the two final stages of development, the effectiveness and the impact. An example from our own experience is given to illustrate the reduction of the effect of an intervention against malaria in young children at different stages of the development of the intervention, and the parallel decrease of the recognition by the scientific community of the importance of these results.

Cet article résume les différentes étapes de recherche pour le développement d'une intervention médicale et leurs caractéristiques spécifiques en termes de design, population, ressources, magnitude du résultat et intérêt scientifique. L'accent est particulièrement porté sur les deux phases ultimes de développement, l'effectivité et l'impact. Un exemple tiré de notre propre expérience est donné pour illustrer la diminution de l'effet d'une intervention contre la malaria chez les petits enfants lors des différentes étapes de l'évaluation de l'intervention, et la diminution parallèle de la reconnaissance par la communauté scientifique de l'importance de ces résultats.

INTRODUCTION

Combien de fois lit-on dans la presse spécialisée et les médias les nouvelles découvertes qui révolutionnent notre compréhension du monde dans lequel nous vivons. Toutes extraordinaires qu'elles soient, celles-ci ne sont souvent que le début d'un long chemin. Pour les interventions médicales, vaccins ou médicaments par exemple, l'intérêt est majeur lors de l'identification d'une nouvelle molécule prometteuse, mais le développement clinique jusqu'à son application dans la routine recueille moins de lauriers. Si la première démonstration de l'efficacité d'un vaccin ou d'un médicament par rapport à un placebo ou un ancien produit est encore intéressante pour le monde scientifique et un certain public, les résultats des études à plus large échelle, dans des conditions programmatiques

de mise en place d'une intervention, ne font pas habituellement l'objet de publications de haut niveau ni d'un battage médiatique. Et pourtant, ces études d'effectivité ou d'impact sont cruciales pour estimer le bénéfice réel d'une intervention et sélectionner des stratégies de santé publique raisonnables. Toute rigoureuse qu'elle puisse être, la méthodologie des évaluations d'effectivité ou d'impact est plus complexe et l'influence des facteurs environnementaux et autres plus difficile à contrôler. En l'absence d'un groupe de contrôle comparatif et de randomisation, les résultats sont souvent plus difficiles à interpréter. Beaucoup considèrent donc avec un certain scepticisme les résultats. Il est donc important que les épidémiologistes et les scientifiques en général établissent des procédures similaires à celles qui ont été établies pour les études d'efficacité (CONSORT statement par exemple, www.consort-statement.org/) ou pour les études épidémiologiques observationnelles (STROBE statement, www.strobe-statement.org/). Mais cela n'est probablement pas suffisant eu égard à la difficulté pour les scientifiques de publier leurs résultats dans des journaux à haut facteur d'impact s'ils ne sont pas issus des essais cliniques randomisés contrôlés, si possible en double aveugle.

Cela représente-t-il un problème mis à part pour les scientifiques concernés? La réponse est indéniablement oui, et ceci pour une simple raison. Sans mesurer l'impact d'une intervention dans les conditions de la vie réelle, c'est-à-dire en dehors du contexte extrêmement contrôlé des études cliniques, ni les cliniciens ni les responsables de santé publique ne peuvent être sûrs de l'impact réel d'un



nouveau médicament, d'un vaccin ou d'une quelconque intervention de santé publique. L'exemple de la supplémentation en vitamine A, testée dans de grandes études randomisées multicentriques chez des enfants âgés de un à cinq ans, mais ensuite mise en œuvre uniquement chez les nourrissons, représente un exemple très illustratif. A la suite de ce changement de groupe-cible, de nombreux épisodes de fontanelle bombée ont été constatés, et ceci a mené à un arrêt immédiat de la distribution. Celle-ci a repris deux ans plus tard lorsque la sécurité chez les nourrissons a pu être démontrée mais, à ce jour, nous ne connaissons pas l'impact épidémiologique de cette intervention très répandue dans ce groupe d'âge. Dans une perspective d'utilisation rationnelle de moyens, cette situation n'est pas satisfaisante.¹

Cet article résume les différentes étapes du développement d'une intervention médicale et leurs caractéristiques spécifiques en termes de design, population, ressources, magnitude du résultat et intérêt scientifique. Un exemple tiré de notre propre expérience est donné pour illustrer la diminution de l'effet d'une intervention contre la malaria chez les petits enfants lors des différentes étapes de l'évaluation de l'intervention, et la diminution parallèle de la reconnaissance par la communauté scientifique de l'importance de ces résultats.

CONCEPTS

Efficacité

Les essais cliniques randomisés sont, historiquement, les études de niveau de preuve scientifique le plus élevé, comme en témoigne l'échelle de Guyatt (tableau 1) pour les interventions médicales thérapeutiques.²

Elles sont suivies par les études d'observation (ou les revues systématiques des études d'observation). Si les essais cliniques ont longtemps été considérés comme le *gold standard*, en particulier pour l'évaluation des interventions thérapeutiques, c'est essentiellement par leur potentialité à ne pas générer des biais ou des erreurs systématiques, c'est-à-dire leur capacité à assurer une très bonne *validité interne*. La validité interne désigne l'absence de biais et la réalité statistique du résultat. Les essais cliniques connaissent cependant plusieurs limites quant à leur *validité externe*, c'est-à-dire leur capacité à généraliser leurs résultats, en définitive leurs pertinences clinique et populationnelle. Il

Tableau 1. Echelle hiérarchique de niveau de preuve pour des interventions médicales thérapeutiques

Revue systématique d'essais cliniques randomisés

Essai clinique randomisé individuel

Revue systématique d'études d'observation utilisant des critères de jugement cliniquement pertinents

Etude d'observation individuelle utilisant des critères de jugement cliniquement pertinents

Etudes physiopathologiques

Observations cliniques non systématiques

est ainsi justement reproché aux essais cliniques de porter sur des échantillons de patients sélectionnés, qui ne sont pas représentatifs des patients issus de la pratique médicale courante, et de réaliser un suivi d'une intensité non réalisable en pratique clinique. Il n'en demeure pas moins important de passer par cette étape d'un essai clinique, une étape donc nécessaire, mais pas suffisante et dans un second temps, de confirmer l'efficacité d'une intervention, ou son absence d'effet secondaire majeur, dans le cadre d'études observationnelles de type études de cohortes, voire d'impact. Alors que les essais cliniques sont souvent initiés puis valorisés par l'industrie pharmaceutique, peu de partenaires sont malheureusement prêts, disponibles à soutenir financièrement des études de phase IV.

En résumé, l'efficacité (*efficacy* en anglais) d'une intervention réfère donc à sa capacité d'avoir un effet donné dans des conditions standardisées, voire idéales, avec des sujets d'étude sélectionnés selon des critères précis, souvent avec peu ou pas de comorbidités et suivis de manière serrée. L'effet mesuré correspond donc en général au maximum de bénéfices que l'on peut attendre d'une intervention.

Effectivité

L'effectivité (*effectiveness* en anglais), est la mesure de l'effet dans des conditions se rapprochant de la réalité. Il s'agit souvent d'une population plus large et correspondant à la population cible recherchée mais relativement bien contrôlée et surtout avec un suivi rapproché. Les conditions de réalisation de l'étude sont moins strictes que lors des études d'efficacité.

Impact

L'impact d'une intervention est un domaine moins souvent investigué, car plus difficile à estimer sur le plan méthodologique et souvent considéré comme moins « scientifique » et donc moins intéressant. Cette notion est souvent considérée comme proche de l'effectivité. L'impact représente le bénéfice réel d'une intervention lorsqu'elle est déployée à large échelle dans une activité clinique de routine ou dans des programmes de santé élargis. Cette mesure est cruciale pour déterminer le bénéfice en termes de santé publique et donc pour décider de la mise en place de stratégies nationales.

Le tableau 2 résume les différentes phases de développement d'une intervention clinique et leurs principales caractéristiques en termes de populations, moyens engagés, force de l'évidence et reconnaissance de la communauté scientifique.

La figure 1 montre le long chemin qui mène de la preuve de principe d'une intervention à la démonstration de son impact et les nombreux facteurs qui vont intervenir à différents échelons pour diminuer (généralement) les bénéfices globaux d'une intervention.

PRÉPARER UN ESSAI CLINIQUE : ANTICIPER LES CONDITIONS RÉELLES DE MISE EN PLACE DE L'INTERVENTION

Lorsqu'il s'agit de préparer le design d'une étude clinique, il est possible d'anticiper, pour le moins en partie, les

Tableau 2. Phases de développement d'une intervention clinique

Populations, moyens engagés, force de l'évidence et reconnaissance de la communauté scientifique.
RCT: essai randomisé et contrôlé.

Phase de recherche	Stade de développement	Moyen de recherche		Intérêts et bénéficiaires				Données/ preuves scientifiques	Type de publication	Type d'étude
		Taille d'échantillon	Besoins logistiques et financiers	Intérêt pour la santé publique	Intérêt actuel pour les scientifiques	Intérêt actuel pour les cliniciens	Bénéfices pour la population			
	Hypothèse	0	(+)	0	0	0	0		Journaux spécialisés	
I	Preuve de principe	+	+	(+)	+++	+	0	+++	Journaux spécialisés ou généraux majeurs	Expérimental
II-III	Efficacité	++	++	++	+++	++	0	+++	Journaux généraux majeurs	RCT
IV	Effectivité	+++	+++	+++	++	+++	++	++	Journaux importants spécialisés	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Essais pragmatiques • Cluster RCT • Etudes observationnelles
Implémentation	Impact	+++++	++	+++++	+	+	+++	+	Journaux secondaires-littérature grise	Etudes écologiques

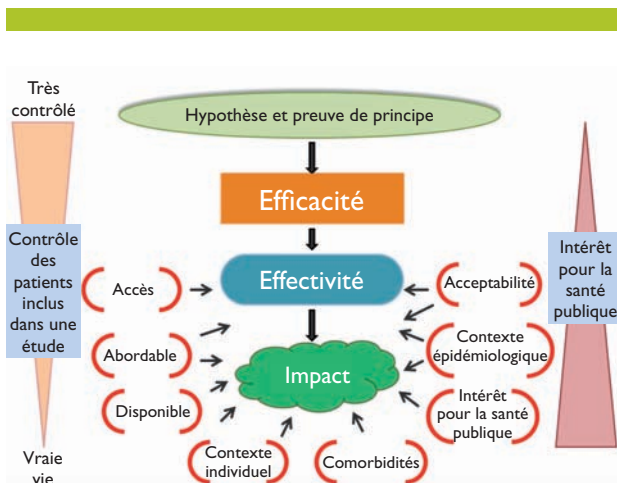


Figure 1. De l'efficacité à l'impact d'une intervention

facteurs qui déterminent la faisabilité de l'intervention si elle doit être mise en pratique une fois (par exemple: nouvelle stratégie pour le diagnostic de la grippe, nouveau traitement pour les dyslipidémies, l'hypercholestérolémie, etc.). L'outil PRECIS a été développé à cet effet.³ Cette approche illustre les dix dimensions-clés dont il faut tenir compte quand il s'agit de préparer un essai clinique randomisé. Pour chacun des axes, il faut juger si l'on se trouve plutôt au centre, soit dans des conditions expérimentales ou exploratoires (loin du terrain) ou bien en périphérie, soit dans des conditions dites pragmatiques (proche de la réalité finale, du terrain du médecin praticien). En reliant les dix points sur les axes, nous obtenons ainsi une toile plus ou

moins grande selon que l'on se trouve en présence d'une étude proche de la pratique de routine ou non. La **figure 2** montre deux exemples d'études, la toile verte étant un exemple d'essai clinique plutôt éloigné du terrain et la toile rouge une étude pragmatique, proche de la pratique clinique habituelle.³

Cet outil peut être utile aux chercheurs dans la préparation d'un essai clinique afin d'anticiper les potentiels problèmes qui pourraient survenir lors du déploiement d'une intervention. Cet outil a également des limites, il ne prend notamment pas en compte les aspects liés au coût d'une intervention.

EXEMPLE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE INTERVENTION: LES TRAITEMENTS INTERMITTENTS PRÉVENTIFS POUR LA MALARIA CHEZ LES ENFANTS (IPTi)

Contexte

Au début des années 2000, la malaria est l'affection parasitaire la plus répandue dans le monde et responsable d'une importante proportion de décès, notamment chez les enfants ne présentant pas d'immunité. Hormis les traitements curatifs des épisodes palustres, peu d'interventions sont alors disponibles pour prévenir la maladie, hormis les moustiquaires imprégnées. En outre, la résistance du parasite aux médicaments habituels augmente rapidement. Tous ces éléments ont conduit à imaginer de nouvelles stratégies afin de combattre la maladie. C'est sur cette base qu'a été développé le concept de traitement intermittent préventif de la malaria chez les petits enfants (ou en anglais: *intermittent preventive treatment in infants*, IPTi). De nombreuses déclinaisons ont également été créées, par

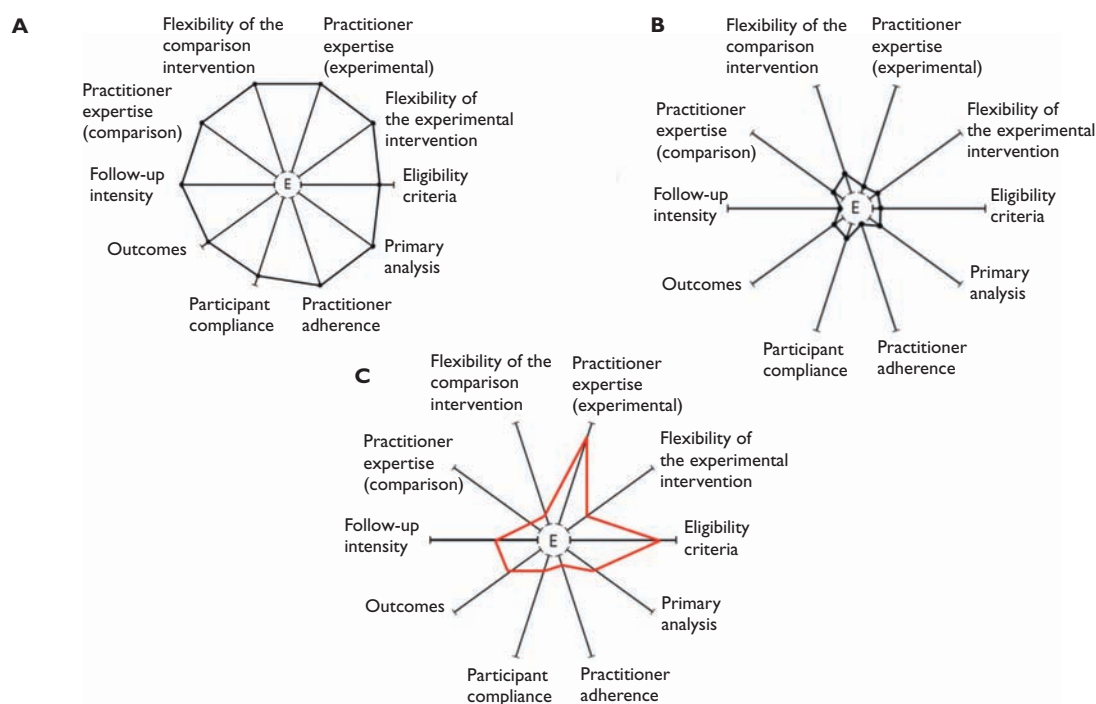


Figure 2. Les dix dimensions-clés à prendre en compte pour un essai clinique

Exemples d'étude pragmatique, proche de la routine (A), exploratoire, éloignée de la routine (B) et le même modèle appliqué à l'étude de l'IPTi en Papouasie-Nouvelle-Guinée⁴ (C). (Adaptée de réf.³).

exemple chez la femme enceinte (IPTp) ou selon la saison (IPTs).

Hypothèse

Le concept de l'IPTi est de délivrer un traitement pour la malaria à titre préventif durant la première année de vie en même temps que sont administrés les vaccins de routine; par exemple à trois, six, neuf et douze mois selon le plan de vaccination du pays. C'est a priori une intervention simple utilisant des infrastructures existantes (les cliniques mère-enfant pour la vaccination), peu onéreuse et qui a le potentiel de prévenir la malaria durant la période la plus dangereuse de la vie.

Preuve de principe

La preuve de principe a été apportée par Schellenberg et coll., en 2001, qui montrait une importante réduction de 59% du risque de malaria durant la première année de vie chez des enfants tanzaniens fortement exposés à la maladie.⁵

Consortium IPTi

Suite à cette découverte importante, un consortium pour l'IPTi regroupant de nombreux instituts de recherche à travers le monde a été constitué (www.ipti-malaria.org/). Cette initiative novatrice avait pour objectif de coordonner les efforts de recherche globalement afin d'arriver à un consensus rapide sur l'utilité de l'IPTi. Cela permettait notamment

un gain de temps pour la réalisation d'études complémentaires telles que les analyses coûts-bénéfices ou les méta-analyses d'efficacité. Cette forme de collaboration est un excellent exemple à suivre dans la perspective de répondre rapidement et complètement aux multiples questions qui se posent avec une nouvelle intervention.

Etudes d'efficacité

Faisant suite à la preuve du concept de l'intervention, une série d'études ont été réalisées dans des contextes épidémiologiques et avec des médicaments différents.⁶⁻¹³ Globalement, l'efficacité était moins importante que dans l'essai initial avec un taux de protection de 30% en moyenne pour les infections à *Plasmodium falciparum* (Pf) lors de l'administration de trois doses uniques de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) au cours de la première année de vie.¹⁴ L'efficacité était moindre sur les infections à *P. vivax* (Pv) avec 23% de protection.⁴ La plupart des études n'ont pas montré d'effet significatif sur la morbidité générale ou sur les épisodes fébriles totaux. Le **tableau 3** résume les principales caractéristiques des différentes études.

Effectivité et impact de l'IPTi

Peu de données sont disponibles sur l'effectivité de l'IPTi dans des conditions de routine. Deux études réalisées en Tanzanie tendent à montrer que les bénéfices réels sont faibles lorsque l'intervention est déployée à large échelle.^{15,16}



Tableau 3. Résumé des caractéristiques des différentes études publiées sur l'IPTi

Résultats respectifs et facteur d'impact du journal de publication.

SP: sulphadoxine-pyriméthamine dose unique; AS: artésunate; AS3: 3 jours AS; MEF: méfloquine; CD: chlorproguanil-dapsone; CD3: 3 jours CD; AQ: amodiaquine; AQ3: 3 jours AQ.

Lieux	Années	Traitements	Tailles d'échantillon	Réduction significative du risque de malaria	Réduction du risque d'hospitalisation	Réduction du risque de visite ambulatoire	Facteur d'impact du journal de publication
Efficacité							
Tanzanie	1999-2000	SP	701	59%	30%	non	38
Ghana	1999-2000	SP	2485	25%	35% (anémie)	Uniquement 1 mois après 1 ^{re} dose	14
Mozambique	2000-2002	SP	1503	22%	19%	Uniquement 1 mois après 1 ^{re} dose	6
Ghana	2002-2004	SP	1070	20% (après 2 doses uniquement)	Non	Non	9
Gabon	2003-2005	SP	1189	Non	Non	Non disponible	6
Ghana	2004-2005	SP	1200	23%	33% (1 mois après 1 ^{re} dose)	Non	5
Tanzanie	2003-2005	MEF, SP ou CD	1280 + 1139	38% (MEF)	Non	Non disponible	38 (nouveau médicament)
Kenya	2004-2008	SP, AQ-AS3 ou CD3	1365	26% (SP-AS) 26% (AQ-AS)	Non	Non	5
Papouasie-Nouvelle-Guinée	2006-2010	SP AQ3 ou SP-AS3	1121	28% (SP-AQ3) 11% (SP-AS3)	Non	Non	16 (région hors Afrique)
Effectivité – impact							
Tanzanie	2005-2007	SP	5760 «ménages»	6% réduction absolue de la parasitémie	Pas mesuré	Pas mesuré	2
Tanzanie	2005-2007	SP	> 50000 enfants	Pas d'effet sur la survie	Pas mesuré	Pas mesuré	3

En effet, aucun effet substantiel n'a été démontré sur la survie des enfants. Ces deux études ont également mis en avant les difficultés méthodologiques et logistiques majeures que l'on rencontre dans l'évaluation de l'effectivité (et de l'impact) d'une intervention telle que l'IPTi. Notons finalement que ces études, pourtant importantes si l'on entend mettre en œuvre à large échelle l'IPTi, n'ont suscité que peu d'intérêt dans le monde scientifique et ont donc été publiées dans des journaux à faible facteur d'impact.

Recommandations de l'OMS

Malgré les bémols quant aux bénéfices réels de l'IPTi, et en considérant toutes les preuves disponibles, l'OMS a décidé de recommander la mise en œuvre de l'IPTi dans des pays où l'endémicité de la malaria est moyenne à haute.¹⁷

DISCUSSION

Au travers de cet exemple concernant l'IPTi, nous constatons qu'il peut être nécessaire de confirmer ou d'infirmer l'efficacité d'une intervention démontrée dans les conditions d'un essai dans le cadre d'une intervention réalisée dans les conditions de la vie de tous les jours (effectivité et impact). Cela est cependant rarement réalisé pour trois raisons principales: a) une complexité méthodologique qui découle de l'impossibilité de mener une étude rando-

misée à large échelle (menant à d'importants problèmes potentiels de facteurs confondants par exemple); b) des ressources nécessaires pour ces études à très large échelle (financières et logistiques) et c) un manque d'intérêt du monde scientifique pour cette ultime phase de développement d'une intervention pourtant cruciale pour comprendre réellement son importance pour la santé publique.

Mesurer l'impact d'une intervention dans la pratique de routine n'est pas seulement d'investiguer les bénéfices pour la population, mais permet également de confirmer au clinicien que sa pratique quotidienne de prise en charge individuelle a le potentiel d'améliorer l'état de santé de ses patients.

Les scientifiques, les médecins praticiens, la communauté et les pourvoyeurs de fonds ont tous un rôle essentiel à jouer pour que ces études d'impact soient réalisées. Les autorités et la société en général peuvent ainsi choisir en connaissance de cause les stratégies qui présentent le meilleur rapport coût-bénéfice. Cette dernière caractéristique est souvent considérée avec circonspection dans les pays riches mais reste fondamentale pour optimiser le fonctionnement de tout système de santé, que ce soit dans les pays riches ou les pays à ressources très limitées. ■



Implications pratiques

- > S'il est important de démontrer l'efficacité d'une intervention médicale dans des conditions standardisées, il est également essentiel d'investiguer les bénéfices potentiels qu'apporte une intervention une fois implémentée dans la pratique de routine. Ceci est investigué au travers d'études d'effectivité et d'impact
- > Les informations issues d'études d'effectivité et d'impact sont très importantes non seulement pour la santé publique afin de mesurer l'effet qu'une intervention a sur la population, mais également pour le médecin dans sa pratique quotidienne
- > Les études d'effectivité et, a fortiori, d'impact sont rarement réalisées en raison de leur complexité méthodologique, des ressources logistiques et financières nécessaires et du manque d'intérêt relatif de la communauté scientifique pour ce type d'investigations

Bibliographie

- Haider BA, Bhutta ZA. Neonatal vitamin A supplementation for the prevention of mortality and morbidity in term neonates in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10):CD006980.
- * Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' guides to the medical literature: XXV. Evidence-based medicine: Principles for applying the users' guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:1290-6.
- * Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): A tool to help trial designers. *CMAJ* 2009; 180:E47-57.
- Senn N, Rarau P, Staniscic DI, et al. Intermittent preventive treatment for malaria in Papua New Guinean infants exposed to *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*: A randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012;9: e1001195.
- Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, et al. Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357: 1471-7.
- Chandramohan D, Owusu-Agyei S, Carneiro I, et al. Cluster randomised trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana. *BMJ* 2005;331:727-33.
- Schellenberg D, Menendez C, Aponte JJ, et al. Intermittent preventive antimalarial treatment for Tanzanian infants: Follow-up to age 2 years of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1481-3.
- Macete E, Aide P, Aponte JJ, et al. Intermittent preventive treatment for malaria control administered at the time of routine vaccinations in Mozambican infants: A randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2006;194:276-85.
- Grobusch MP, Lell B, Schwarz NG, et al. Intermittent preventive treatment against malaria in infants in Gabon – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2007;196:1595-602.
- Kobbe R, Kreuzberg C, Adjei S, et al. A randomized controlled trial of extended intermittent preventive antimalarial treatment in infants. *Clin Infect Dis* 2007;45:16-25.
- Mockenhaupt FP, Reither K, Zanger P, et al. Intermittent preventive treatment in infants as a means of malaria control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in northern Ghana. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3273-81.
- Gosling RD, Gesase S, Moshia JF, et al. Protective efficacy and safety of three antimalarial regimens for intermittent preventive treatment for malaria in infants: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1521-32.
- Odhiambo FO, Hamel MJ, Williamson J, et al. Intermittent preventive treatment in infants for the prevention of malaria in rural western Kenya: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *PLoS ONE* 2010; 5:e10016.
- ** Aponte J, et al. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: A pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2009;374: 1533-42.
- Armstrong Schellenberg JR, Shirima K, Maokola W, et al. Community effectiveness of intermittent preventive treatment for infants (IPTi) in rural southern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:772-81.
- ** Schellenberg JR, Maokola W, Shirima K, et al. Cluster-randomized study of intermittent preventive treatment for malaria in infants (IPTi) in southern Tanzania: Evaluation of impact on survival. *Malar J* 2011; 10:387.
- WHO. WHO Policy recommendation on intermittent preventive treatment during infancy with sulphadoxine-pyrimethamine (SP-IPTi) for *Plasmodium falciparum* malaria control in Africa. 2010.

* à lire

** à lire absolument