

Evaluation des interventions complexes en santé :

Designs et méthodes

Jamal ATFEH

UE Evaluation des parcours– L3 SpS



Université Claude Bernard

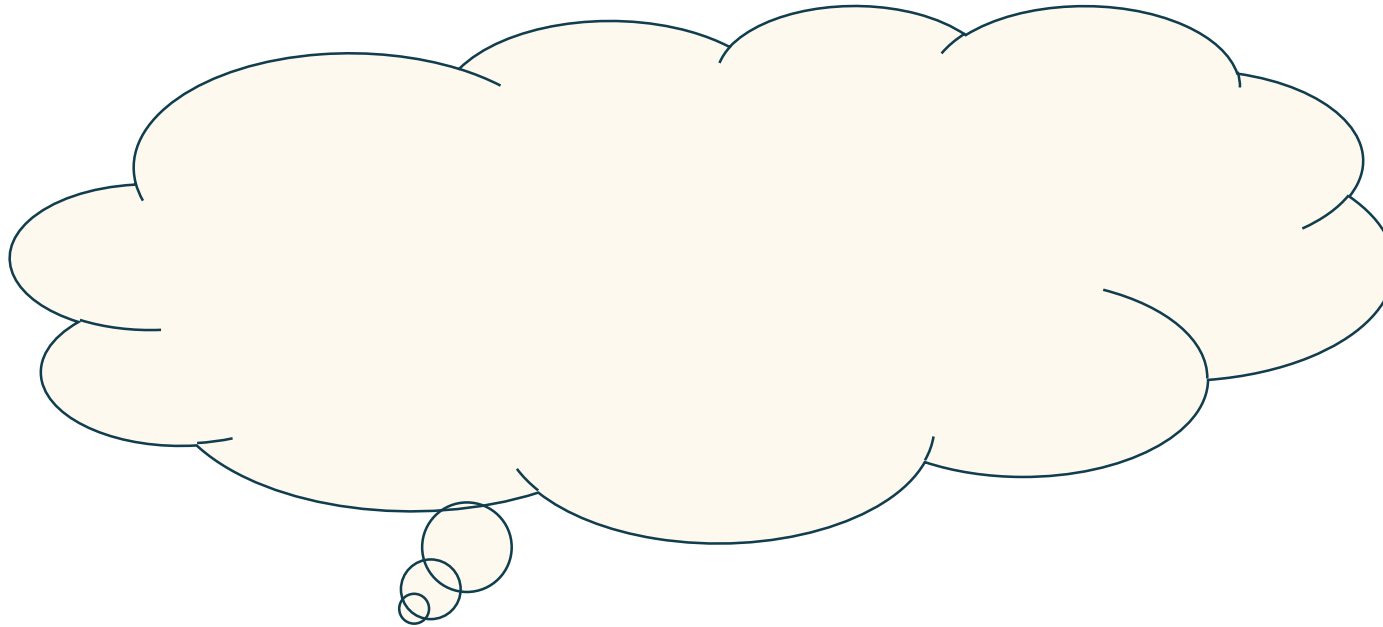


Lyon 1

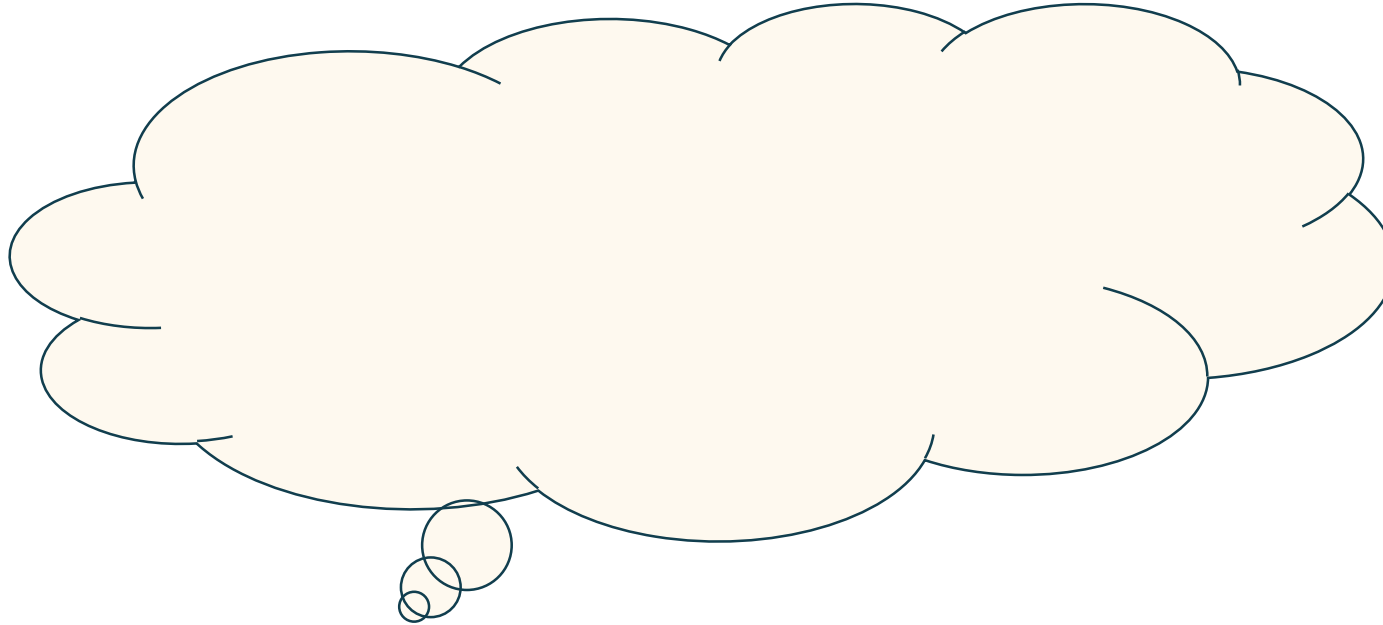
Plan du cours

- Types d'études en santé
- Méthodologies des essais cliniques
- Limites de cette méthodologie
- Définition des interventions complexes
- Méthodologie d'évaluation des interventions complexes
- Données mobilisables
- Cas pratique

Pourquoi initier un travail de recherche en santé ?

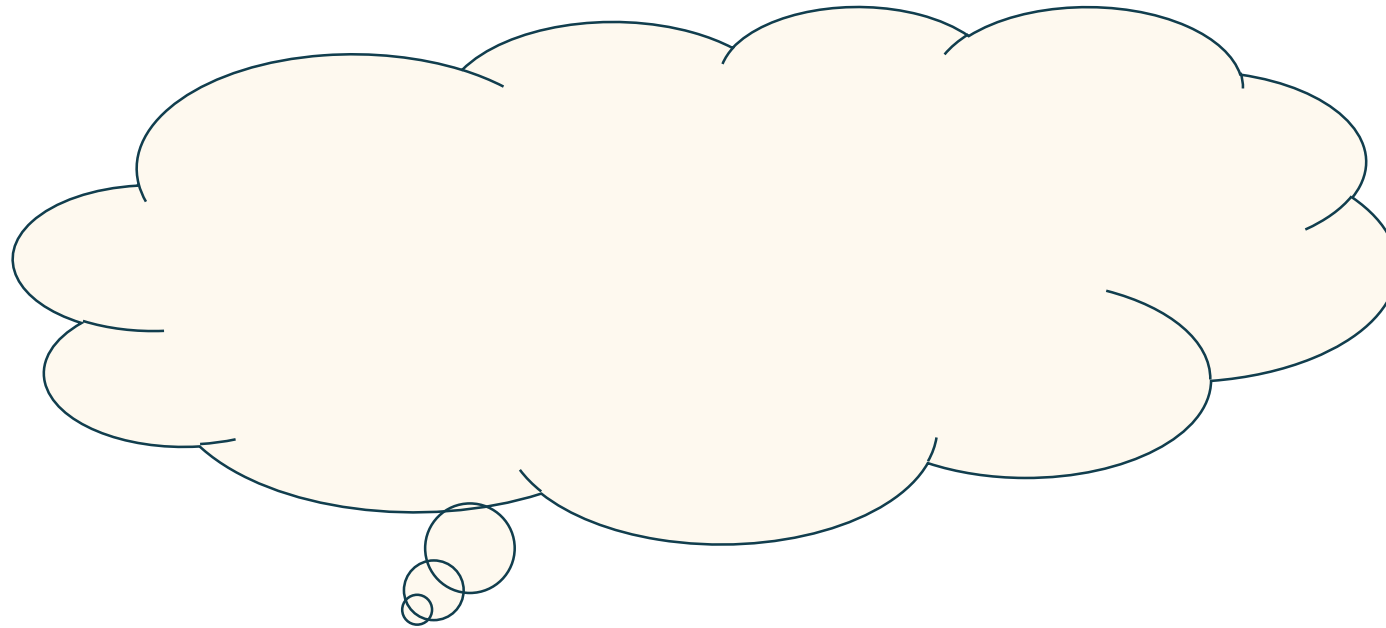


Pourquoi initier un travail de recherche en santé ?

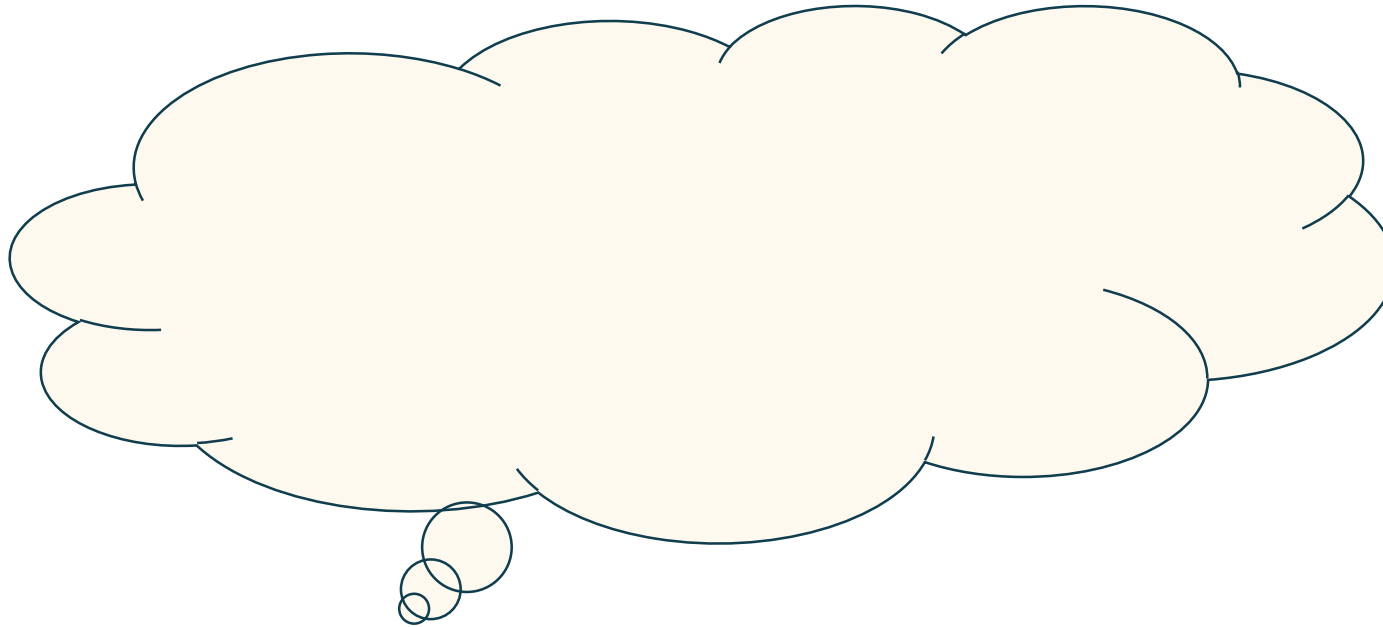


But final = Changer les pratiques médicales

Sous quelles conditions peut on changer les pratiques médicales ?



Sous quelles conditions peut on changer les pratiques médicales ?



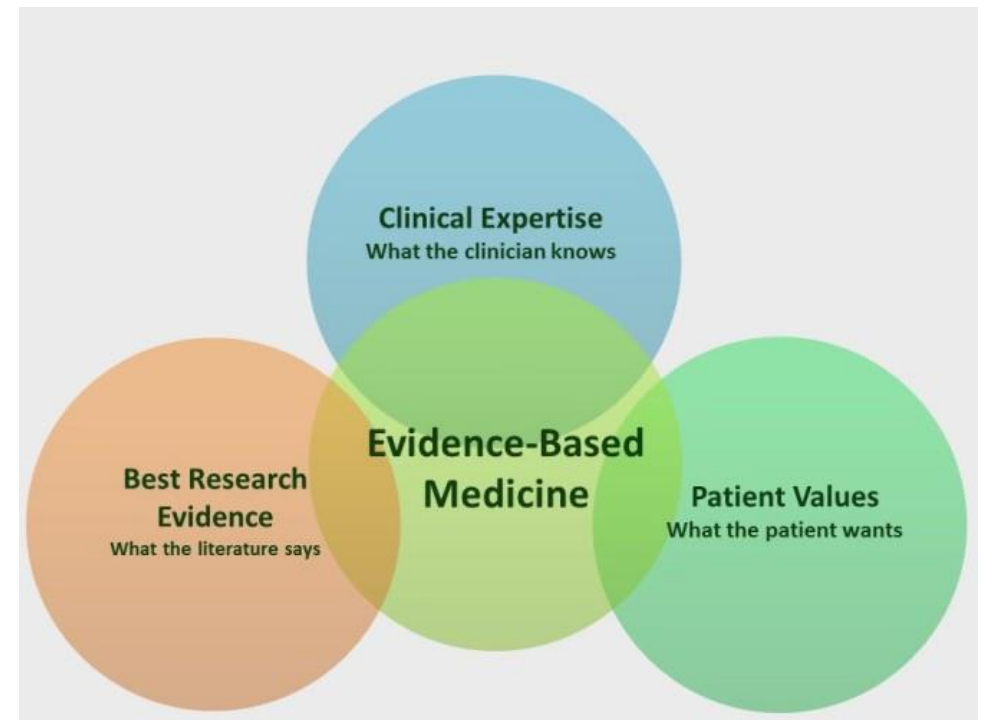
Si le résultat est fiable, pertinent et de preuve suffisante

Les études en santé : base de l'EBM

Pourquoi des études ? Pour répondre à 3 questions :

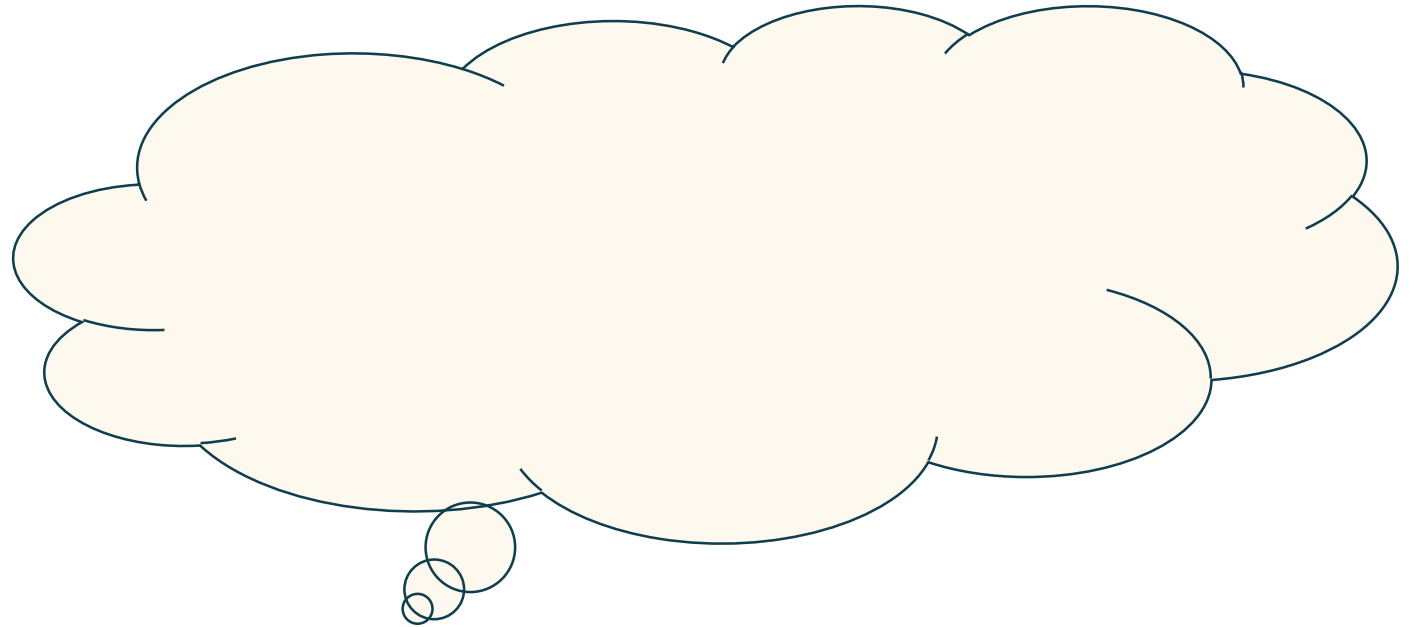
- 1) Ce traitement est-il bénéfique de façon fiable?
- 2) Ce bénéfice est-il pertinent cliniquement?
- 3) Ce bénéfice est-il de preuve suffisante ?

« Evidence-based medicine » (EBM)

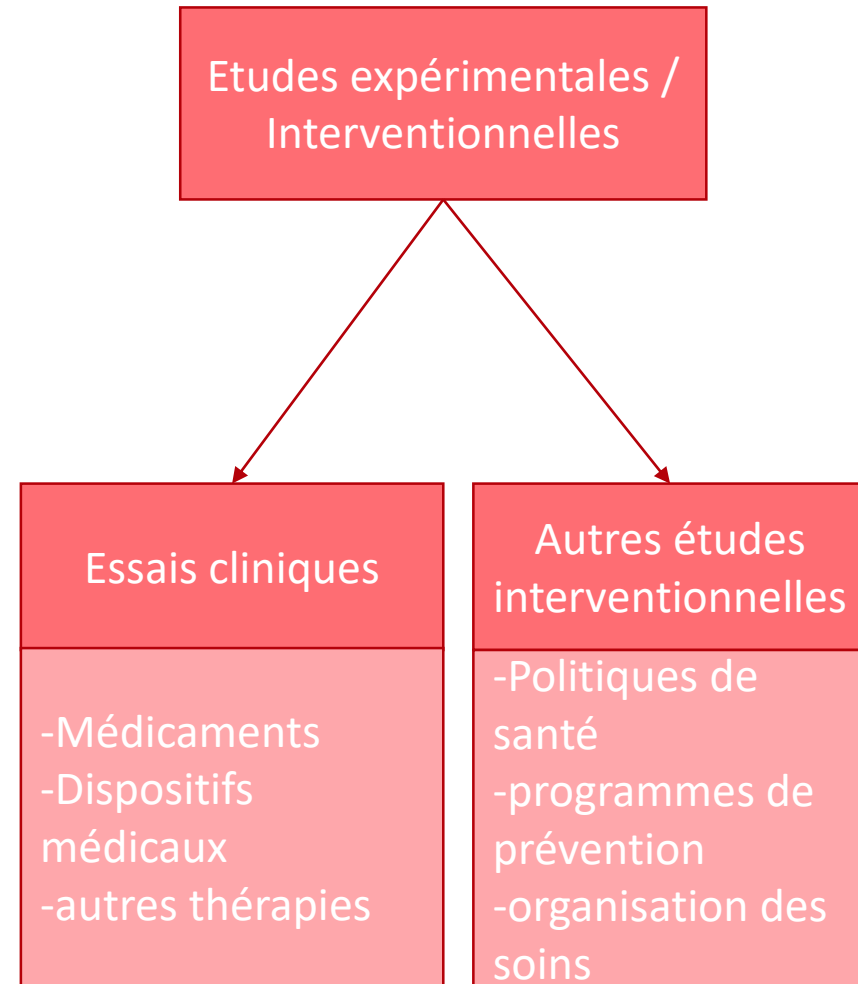
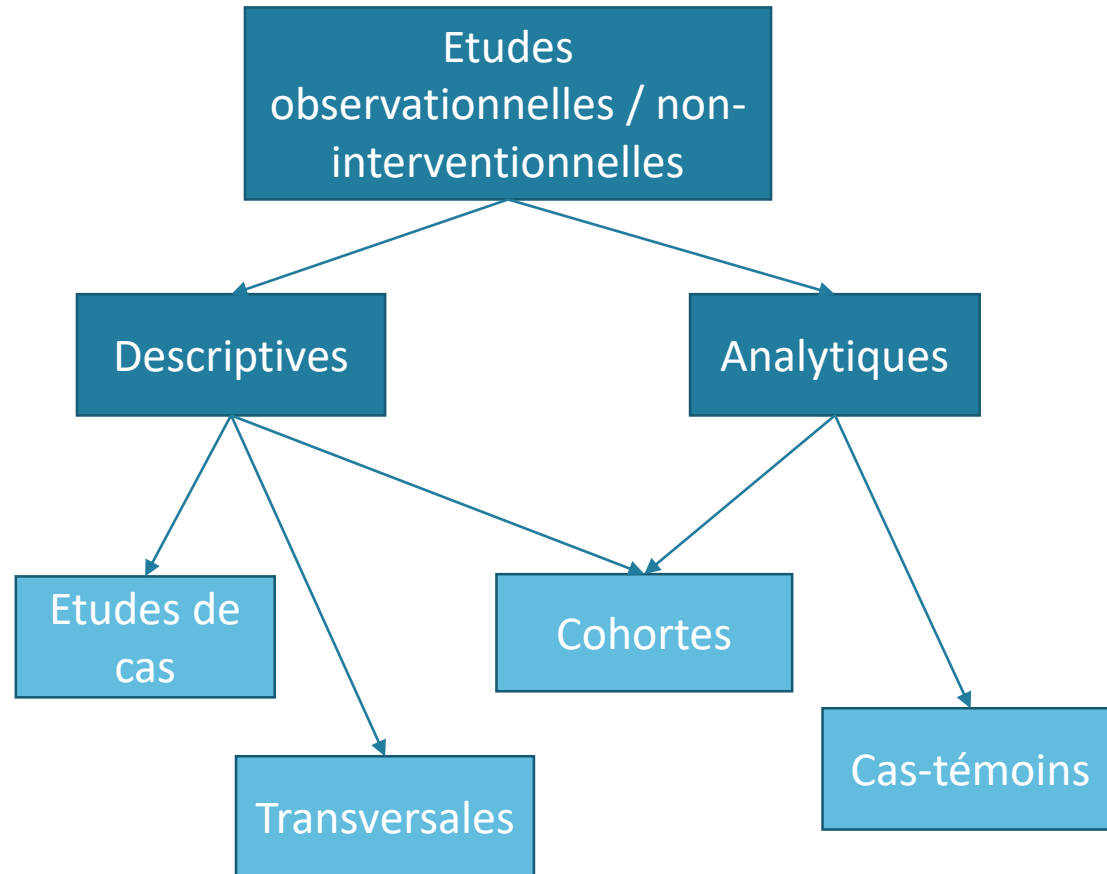


La recherche en santé se base sur des études scientifiques

Quels types d'études connaissez vous ?



La recherche en santé



Exemples d'études et leurs objectifs

TYPE D'ETUDE	OBJECTIF
Essai thérapeutique/clinique	Évaluer l'intérêt d'un nouveau médicament
Étude épidémiologique observationnelle descriptive	Étudier la fréquence et la répartition d'un problème de santé à un moment donné
Étude épidémiologique observationnelle causale, étiologique ou analytique	Recherche les facteurs de risque d'une maladie
Étude pronostique	Prédire le risque de la survenue d'une complication lors de l'évolution de la maladie
Étude d' évaluation d'une méthode diagnostique	Étudier l' intérêt d'un nouvel examen diagnostique par rapport à un examen de référence
Étude d' évaluation d'une intervention en santé	Évaluer l' intérêt d'une intervention en santé (programme de prévention, parcours de soins etc..)

Exemples d'études et leurs objectifs

TYPE D'ETUDE	OBJECTIF
Essai thérapeutique/clinique	Évaluer l'intérêt d'un nouveau médicament
Étude épidémiologique observationnelle descriptive	Étudier la fréquence et la répartition d'un problème de santé à un moment donné
Étude épidémiologique observationnelle causale, étiologique ou analytique	Recherche les facteurs de risque d'une maladie
Étude pronostique	Prédire le risque de la survenue d'une complication lors de l'évolution de la maladie
Étude d' évaluation d'une méthode diagnostique	Étudier l' intérêt d'un nouvel examen diagnostique par rapport à un examen de référence
Étude d' évaluation d'une intervention en santé	Évaluer l' intérêt d'une intervention en santé (programme de prévention, parcours de soins etc..)

Comment avoir confiance en un résultat ?

Niveau de preuve : caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée, et la confiance que l'on peut avoir en un résultat

Proposition d'une gradation de designs d'études, basée sur le nombre de biais potentiels auxquels est sujet chaque type d'étude :

Plus ce nombre ↗ plus le niveau de preuve ↘



Echelles de niveau de preuve

Exemple : Grade des recommandations HAS

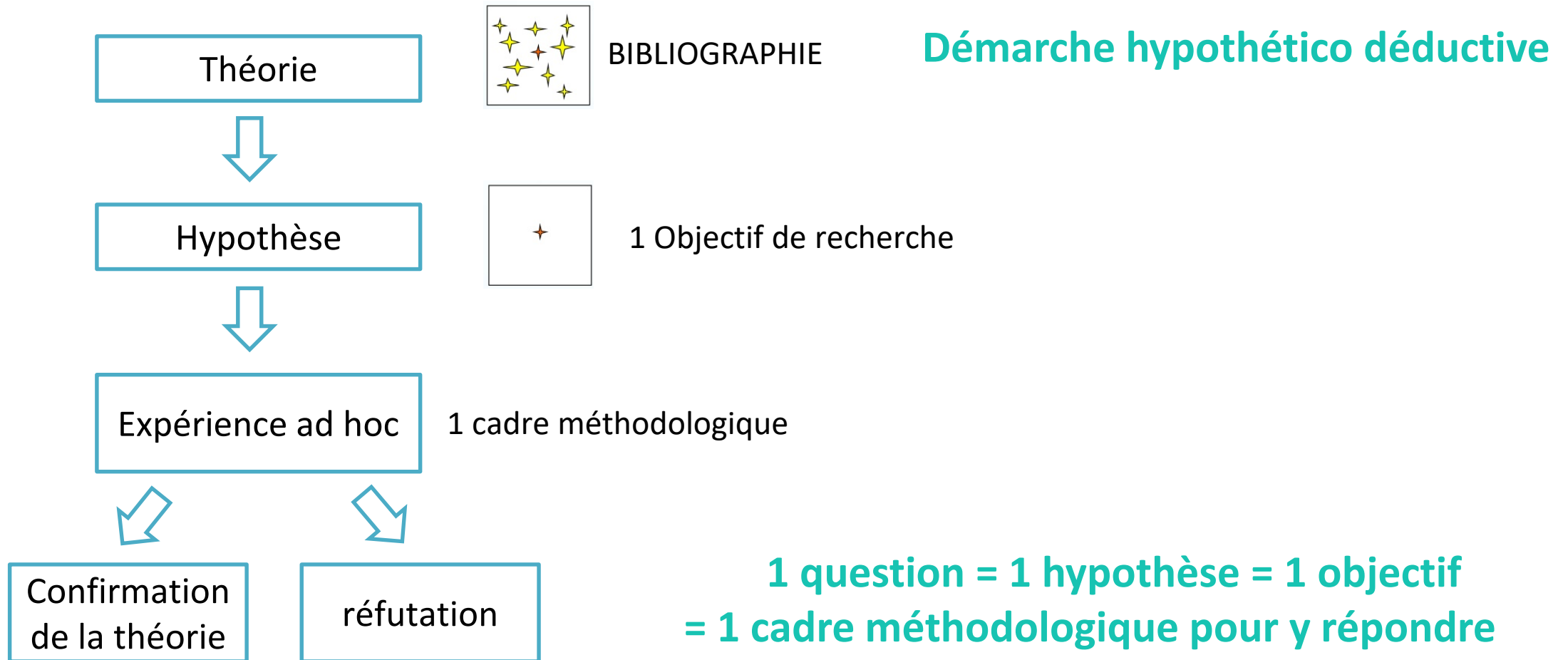
Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Comment construire une étude qui soit le plus à l'abris de biais ?

1. Question et objectif de recherche
2. Design d'étude
3. Critère de jugement
4. Population
5. Allocation des traitements
6. Suivi des sujets et recueil des critères de jugement

1) Ciblage de la question de recherche



1) Question et objectif de recherche: PICO

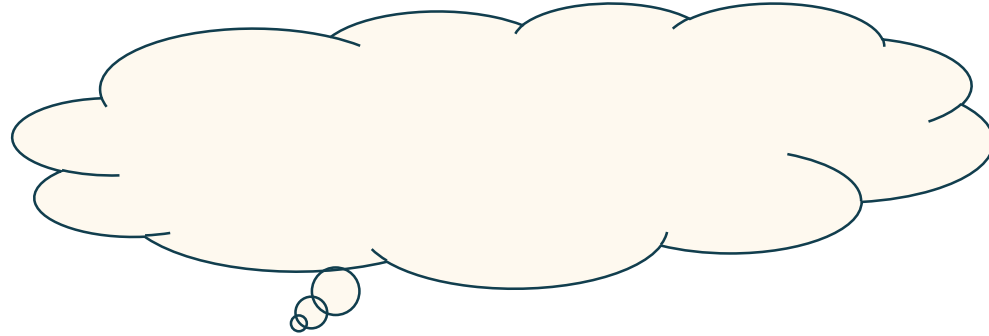
Population : Lieu et Echantillon d'étude

Intervention : Phénomène ou action étudié

Comparateur : Groupe contrôle envisagé

Outcome : Résultat clé (= critère de jugement)

1) Question et objectif de recherche: PICO



Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial

1) Question et objectif de recherche: PICO

Intervention

Comparateur

Population

Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial

Schéma d'étude

Outcome

2) Design d'étude

- Schémas d'étude selon la question posée
 - ✓ **Essai de supériorité** : Essai clinique visant à montrer une différence entre plusieurs traitements/interventions
 - ✓ **Essai de non-infériorité** : Essai clinique visant à démontrer qu'un nouveau traitement n'est pas moins efficace qu'un traitement de référence, selon une marge de non-infériorité établie au préalable
 - ✓ **Equivalence** : Essai clinique visant à démontrer qu'un nouveau traitement n'est ni plus ni moins efficace qu'un traitement de référence, selon une marge d'équivalence établie au préalable

Justification de la Non infériorité

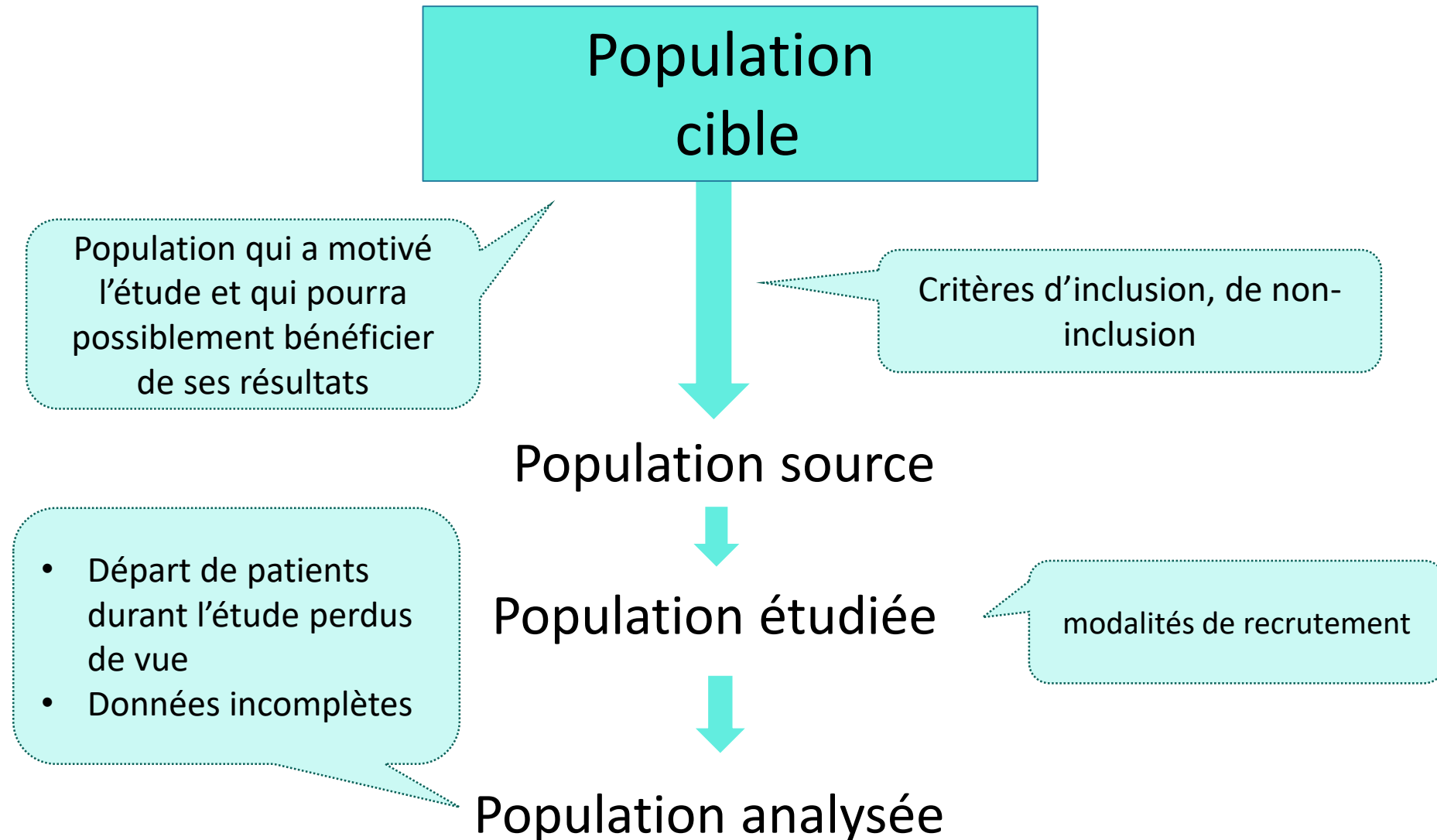
Une perte d'efficacité consentie, mais un gain ailleurs !

Avantage en termes de tolérance	• Fréquence des effets secondaires moindre • Effets secondaires moins graves
Facilité d'utilisation plus grande	• Voie d'administration plus simple (par exemple orale par rapport à intraveineuse, bolus à la place d'une perfusion)
	• Une administration par jour à la place de plusieurs ou dose unique à la place d'un traitement de plusieurs jours • Absence d'ajustement de dose
Moins d'inconvénients	• Traitement médical à la place d'un traitement chirurgical • Chirurgie moins délabrante • Radiothérapie moins prolongée

3) Les critères de jugement

- Critère de jugement principal : Démonstration de l'efficacité du traitement
 - Doit être soigneusement choisi
 - ✓ Doit mesurer le mieux l'effet du traitement
 - ✓ Choix pertinent cliniquement vis-à-vis de l'objectif thérapeutique
 - Chiffrable, exact, précis, objectif et reproductible +++
- Critères de jugement secondaires → objectif exploratoire

4) Définir la population d'étude



4) Définir la population d'étude

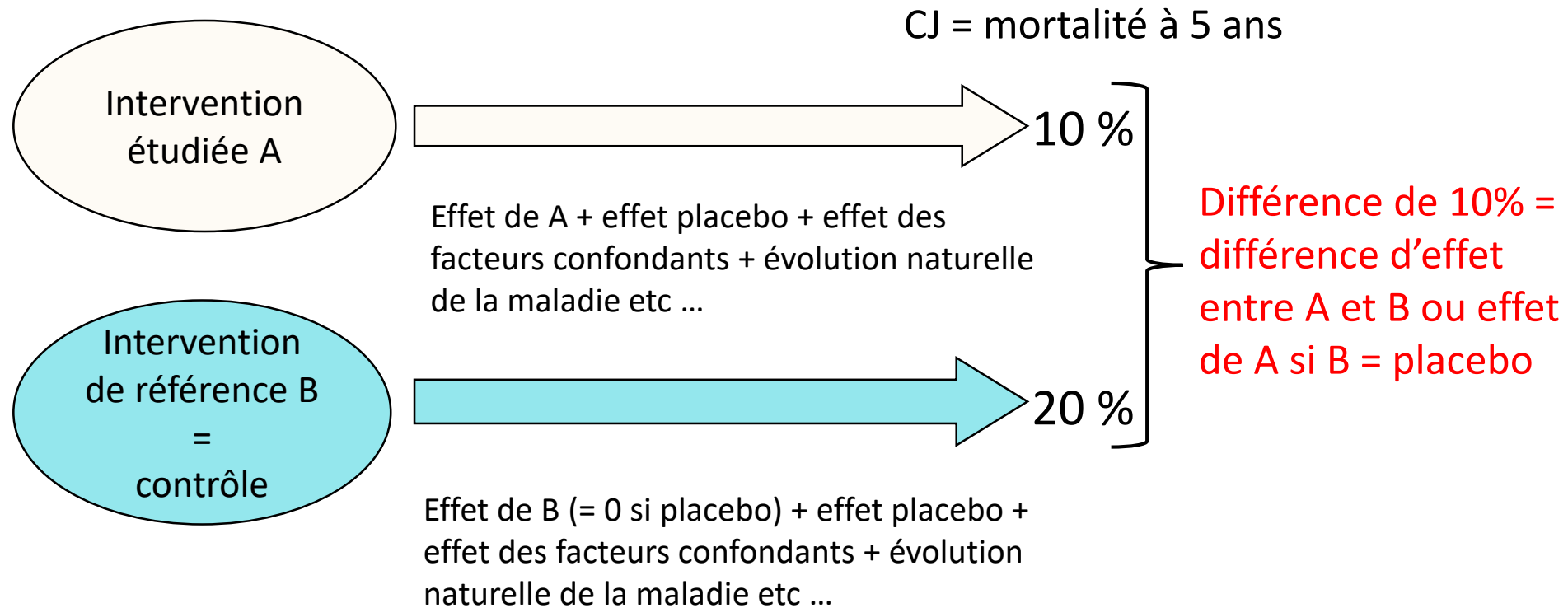
Critères d'inclusion : vont, s'ils sont TOUS présents, déclencher l'inclusion dans l'étude.

Critères de non-inclusion : vont empêcher l'inclusion du patient dans l'étude malgré la présence de critères d'inclusion.

→ Définition de ces critères préalable et non-ambiguë

5) Allocation des traitements - groupe contrôle?

→ Pour mesurer l'effet propre d'une intervention ou son bénéfice relatif



Mais condition ? → groupes initialement comparables

5) Allocation des traitements - randomisation

Objectif : obtenir 2 groupes initialement comparables en moyenne

La répartition ne doit dépendre

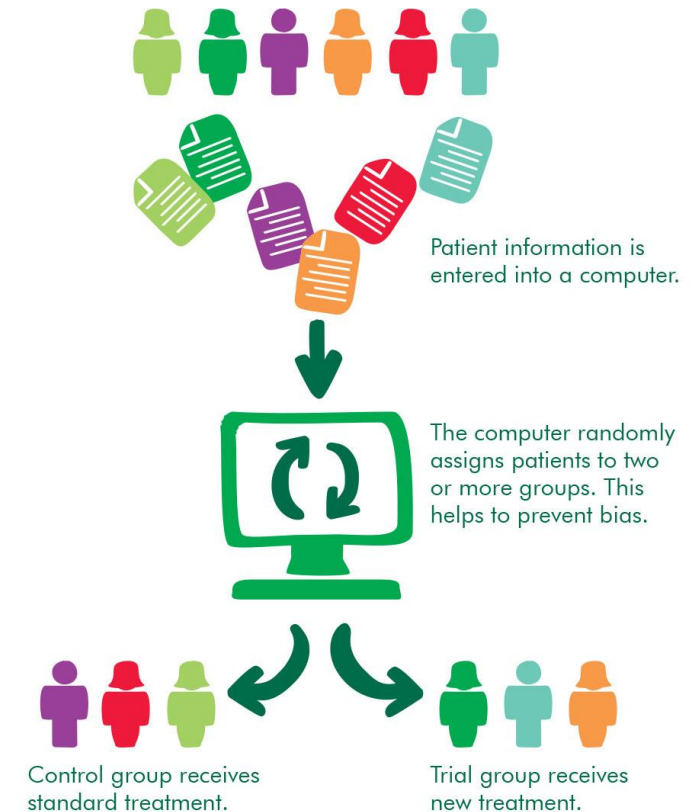
- ni des caractéristiques du patient
- ni de la gravité de la maladie
- ni du contexte de soins du patient



Allocation aléatoire, **randomisation**

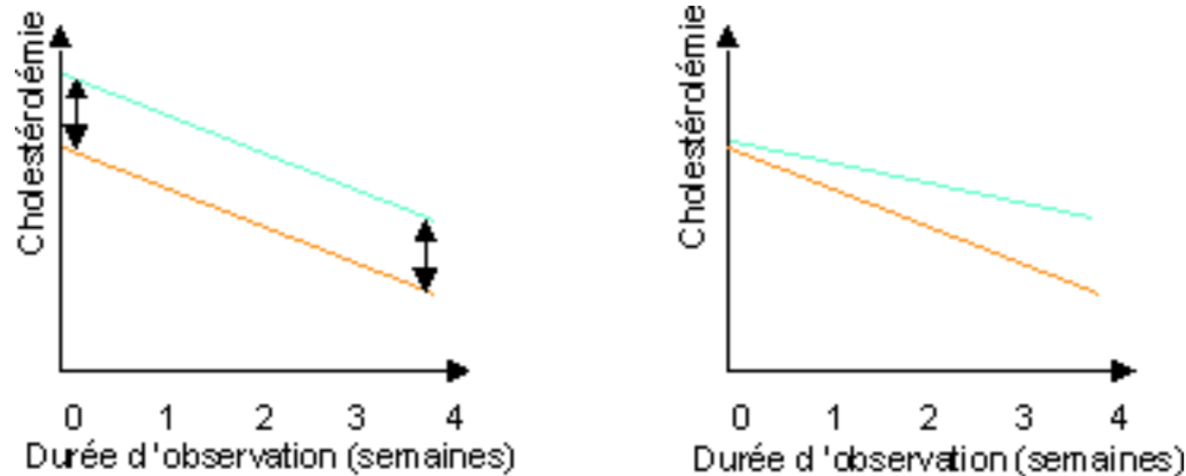
Comparabilité INITIALE +++

Doit être aléatoire et imprévisible



5) Allocation des traitements - randomisation

Objectif : obtenir 2 groupes initialement comparables en moyenne



→ La randomisation (allocation aléatoire des traitements) *produit des groupes de patients initialement comparables en moyenne*, qui ne différeront que par le traitement qui leur sera appliqué dans l'essai.

→ De ce fait, **si aucun patient ne quitte les groupes**, une différence observée à la fin proviendra du traitement étudié.

5) Suivi et recueil du CJP

Nécessaire de s'assurer que les deux groupes **sont suivis ou évalués de la même manière au cours de l'essai**

Sinon, une différence peut apparaître en dehors de tout effet traitement

- Dans l'idéal:
 - ✓ En aveugle
 - ✓ Par un évaluateur externe
 - ✓ À l'aide d'un outil validé si besoin
 - ✓ De façon similaire et standardisé dans les deux groupes

5) Suivi et recueil du CJP

- **Essai en double insu ou double aveugle : IDEAL**
 - ni l'investigateur, ni le patient ne connaît la nature réelle du traitement
- **Essai ouvert**
 - le traitement est connu de tous (ex : chirurgie vs traitement médicamenteux)
 - **évaluation du critère de jugement en aveugle à privilégier +++** (sinon risque de biais) ; CJP le + objectif possible
- **Essai en simple insu ou simple aveugle**
 - l'investigateur connaît le traitement, pas le patient
 - +, si possible, évaluation du critère de jugement en aveugle

Gold standard : ECR en double aveugle

Design d'essai théorique le plus à l'abri de biais.

Prospectif : données recueillies pour répondre à la question posée

Comparatif : effet déterminé par rapport à un groupe contrôle

Randomisé : production de groupes initialement comparables, qui ne différeront que par le traitement qui leur sera appliqué

En **double aveugle** : pour s'assurer d'un suivi indépendant de l'allocation des traitements

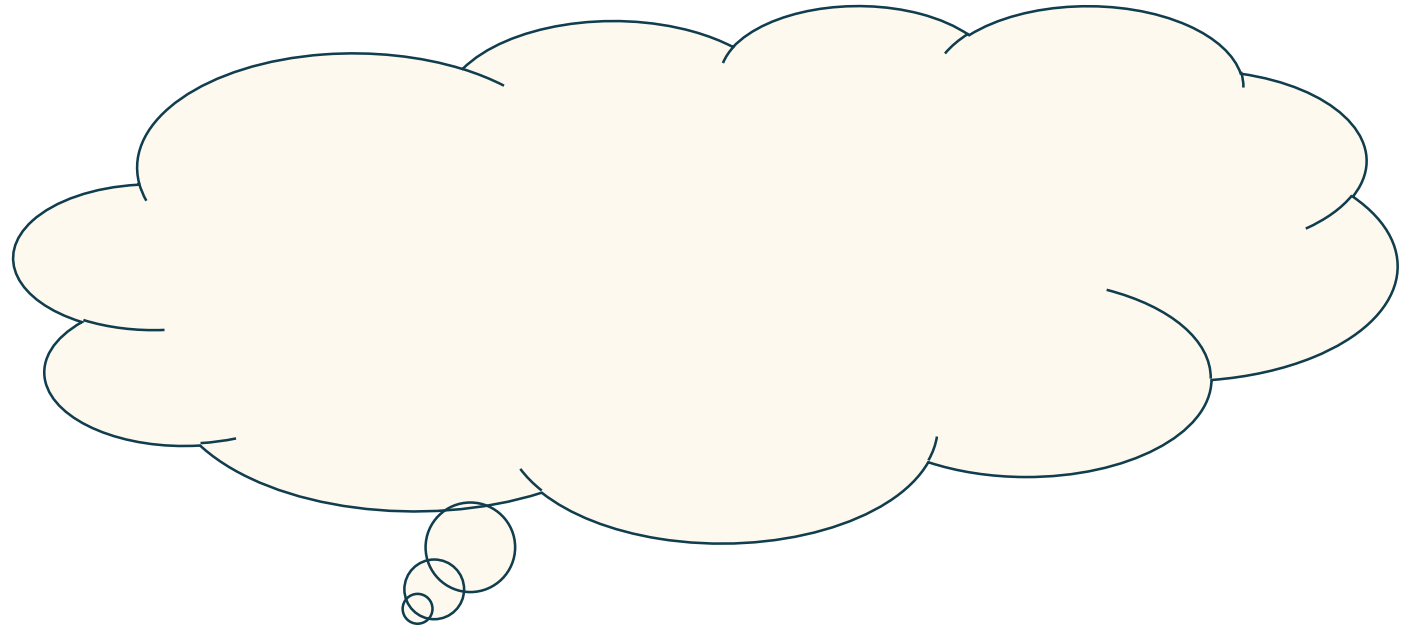
Sans donnée manquante et analyse en **intention de traiter**

Mais n'est pas toujours pertinent

-> +++ pour l'évaluation des interventions complexes en santé

Intervention complexe

Que vous évoque « Intervention complexe » ?



Définitions d'une intervention complexe

Une intervention est dite complexe quand :

- Elle comprend plusieurs éléments d'intervention +/- avec interaction entre eux
- Ses finalités/dimensions sont multiples
- Elle cible des changements de comportements
- Elle est organisée sur plusieurs niveaux, et met en jeu des structures multiples
- Il existe une interdépendance des niveaux, activités, acteurs
- Elle nécessite des compétences multiples des intervenants
- Il existe de la flexibilité autour de l'intervention
- Son horizon temporel est mal défini

+ Complexité du contexte -> système hospitalier, parcours ville/hopital etc...

Niveau de flexibilité de l'intervention



Standardisation

Flexibilité

Médicament

Chirurgie

Programme ETP
adaptable

Les interventions en santé sont souvent complexes

- **Changement de l'offre de soins** : Unités neurovasculaires, Hospitalisation à domicile
- **Changement de comportement des professionnels de la santé** : Stratégies pour la mise en œuvre des recommandations, d'aides à la décision informatisés
- **Les interventions communautaires** : promotion de la santé, prévention du risque cardio-vasculaire
- **Les interventions de groupe** : programme dans les écoles pour réduire le tabagisme chez les adolescents
- **Les interventions visant chaque patient** : thérapie comportementale cognitive pour la dépression, interventions pour réduire la consommation d'alcool ou soutenir le changement alimentaire

Exemples de programmes de prévention

Prévention des pandémies grippales: par les vaccinations, la détection précoce du foyer initial, le traitement des sujets contacts, l'isolement des cas, le lavage des mains, le port de masques...

Prévention de la surmortalité lors des fortes variations climatiques: par l'identification des sujets à risque, leur suivi voire leur prise en charge...

Prévention des cancer broncho-pulmonaire: par un dépistage radiologique, un rehaussement du prix des cigarettes, des mises en gardes et des interdictions dans les lieux publics, des campagnes de prévention nationales...

Prévention des accidents de la route: par permis à points, feux rouges, limitations vitesse, radars, voitures moins rapides...



Exemples d'interventions organisationnelles concernant des parcours de soins

- Parcours de suivi à domicile des patients greffés hépatiques
- Parcours de réadaptation cardiaque post infarctus dans des structures libérales
- Dispositif de repérage et de prise en charge du surpoids et de l'obésité chez l'enfant en milieu scolaire

.....

Gold standard : ECR en double aveugle

Design d'essai théorique le plus à l'abri de biais.

Prospectif : données recueillies pour répondre à la question posée

Comparatif : effet déterminé par rapport à un groupe contrôle

Randomisé : production de groupes initialement comparables, qui ne différeront que par le traitement qui leur sera appliqué

En **double aveugle** : pour s'assurer d'un suivi indépendant de l'allocation des traitements

Sans donnée manquante et analyse en **intention de traiter**

Mais n'est pas toujours pertinent

-> +++ pour l'évaluation des interventions complexes en santé

Enjeux de l'évaluation d'une intervention complexe

Son évaluation soulève des enjeux conceptuels, méthodologiques, et opérationnels

La stratégie d'évaluation doit tenir compte du caractère complexe de l'intervention

- L'évaluation d'une intervention complexe doit souvent aller plus loin que la question de l'efficacité définie sur un critère de jugement unique.
- Groupe contrôle : Difficile à identifier ou à mettre en place
- Randomisation : souvent impossible, non éthique, risque de contamination
- Aveugle souvent impossible

Questions préalables

Quel est le problème ?

Pourquoi évalue-t-on et pour quoi faire ?

Pour qui évalue-t-on ?

Qu'est-ce qu'on évalue ?

Où évalue-t-on ?

De quelles ressources humaines et financières dispose-t-on pour évaluer ?

Quand choisit-on d'évaluer ?

QUAND évaluer une intervention complexe ?

Avant, pendant et/ou après l'intervention

→ Idéalement les 3

AVANT : Evaluation a priori → Evaluation de la conception de l'intervention

PENDANT : Evaluation(s) intermédiaire(s) → Evaluation de l'implémentation de l'intervention

APRES : Evaluation finale → Evaluation des résultats de l'intervention : effets (impact) +/- efficience +/- transférabilité

QUOI ? Quelles dimensions évaluer ?

Faisabilité

Mise en place de l'intervention (indicateurs de structure, de processus)

Efficacité

Nombre d'événements, de décès, amélioration des paramètres biologiques...

Efficience

Rapport entre l'efficacité et les moyens nécessaires (coûts ++)

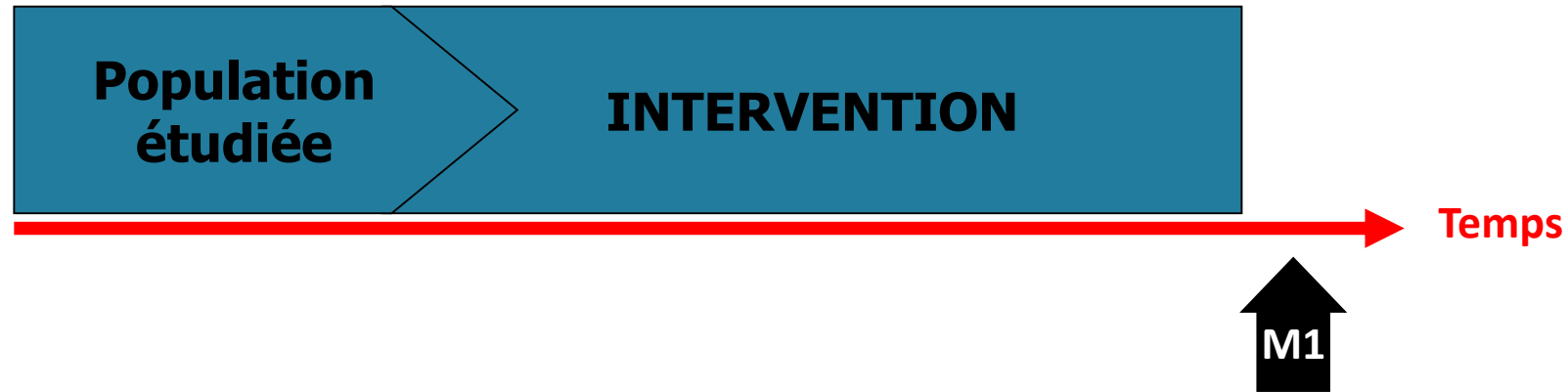
Transférabilité, reproductibilité

Possibilité d'adapter l'intervention à d'autres lieux / contextes

Acceptabilité, Qualité, Accès aux soins

Satisfaction des professionnels et patients/usagers, événements indésirables

Quels designs pour évaluer les interventions complexes ?

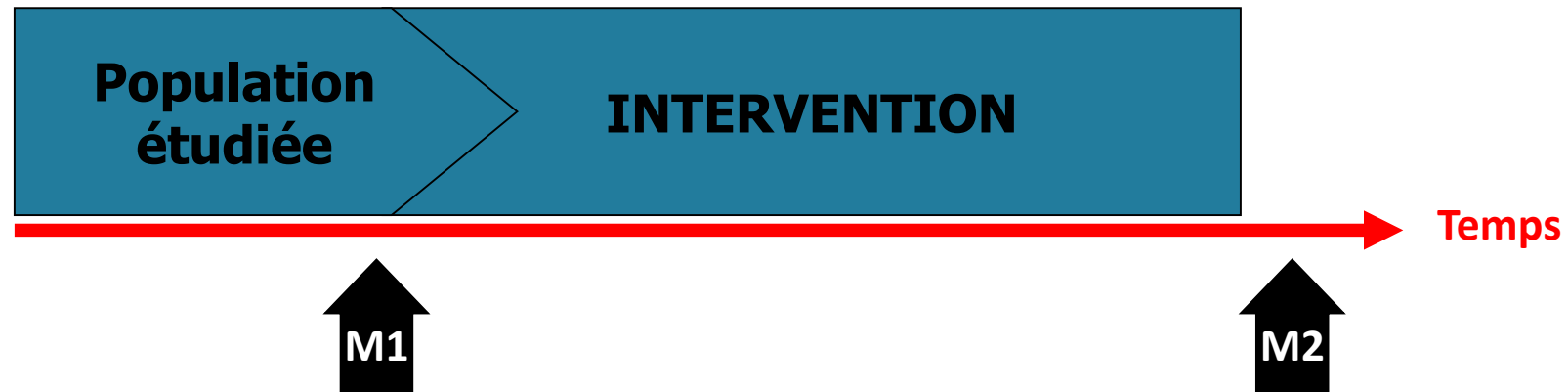


1 seule mesure immédiatement après ou à distance du programme

→ Il n'est pas possible de l'interpréter

Quels designs pour évaluer les interventions complexes ?

Etude “avant-après”

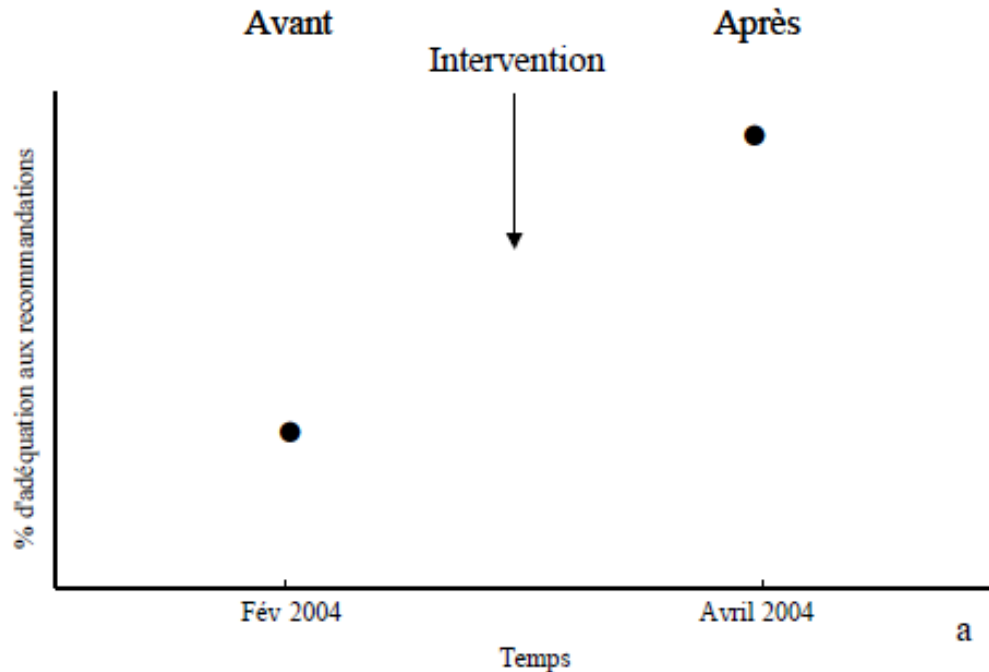


2 mesures : 1 avant et 1 après le programme

Quels designs pour évaluer les interventions complexes ?

Etude “avant-après”

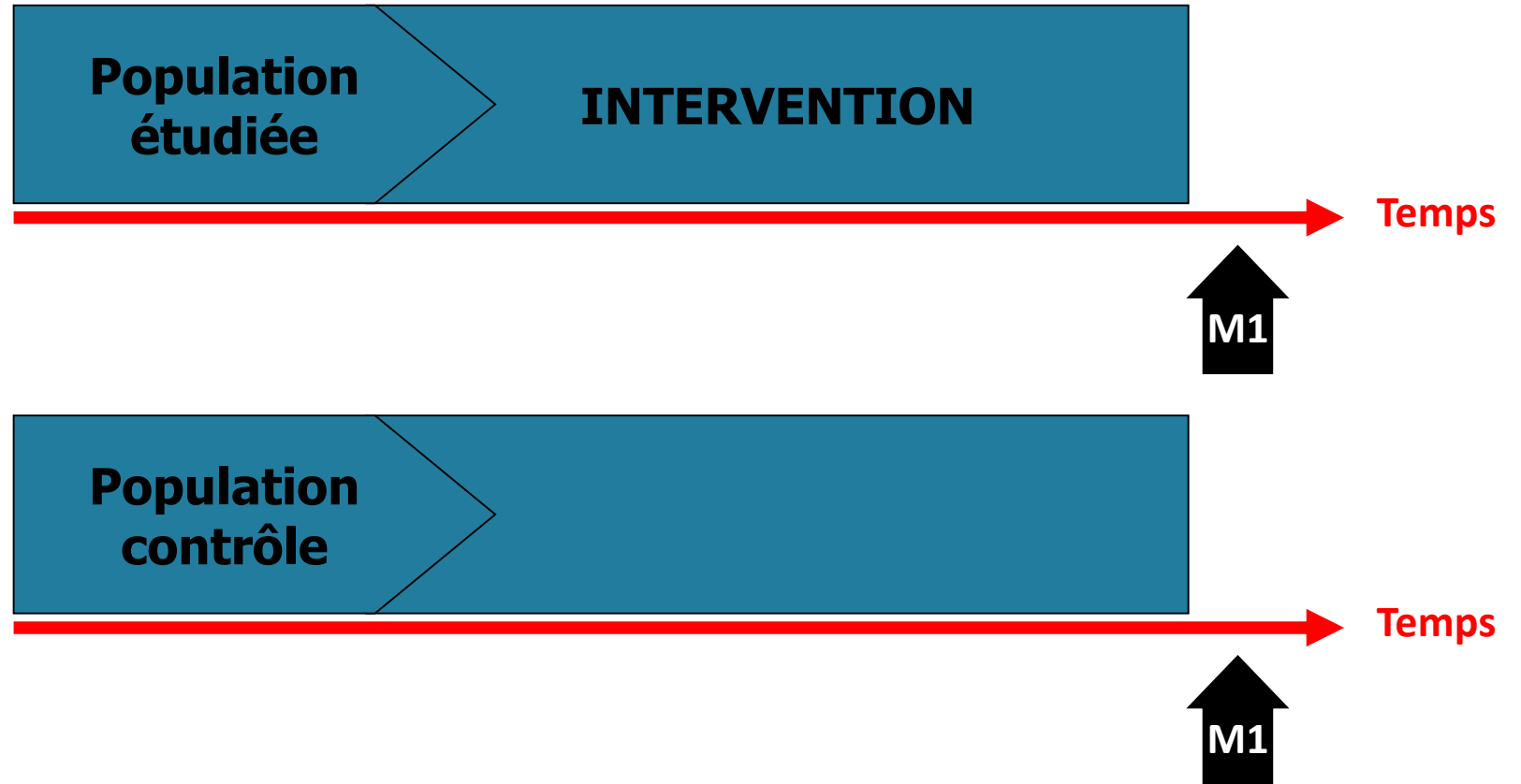
A quoi est liée l'augmentation ?



- Effet de l'intervention étudiée ?
- Une tendance sous jacente ?
 - Une autre intervention ? (ex : meilleure rémunération des médecins selon utilisation ou non des recommandations)
- Effet Hawthorne : les professionnels s'améliorent car ils se savent observés ?
- Facteurs confondants

Quels designs pour évaluer les interventions complexes ?³²

Etude “ici-ailleurs”



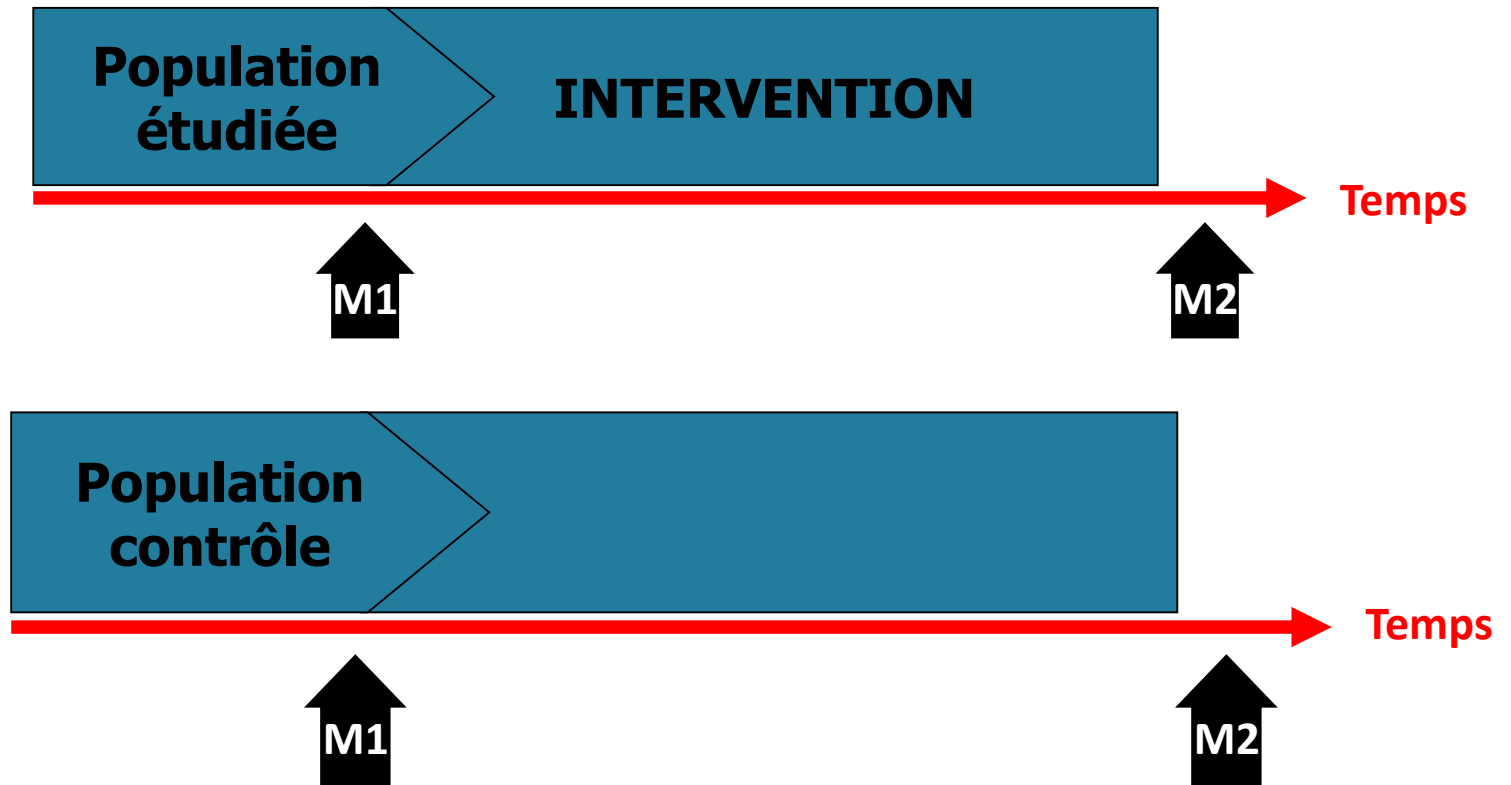
2 mesures : 1 dans chaque groupe immédiatement après ou à distance du programme

→ Mais existait-il une comparabilité initiale ???

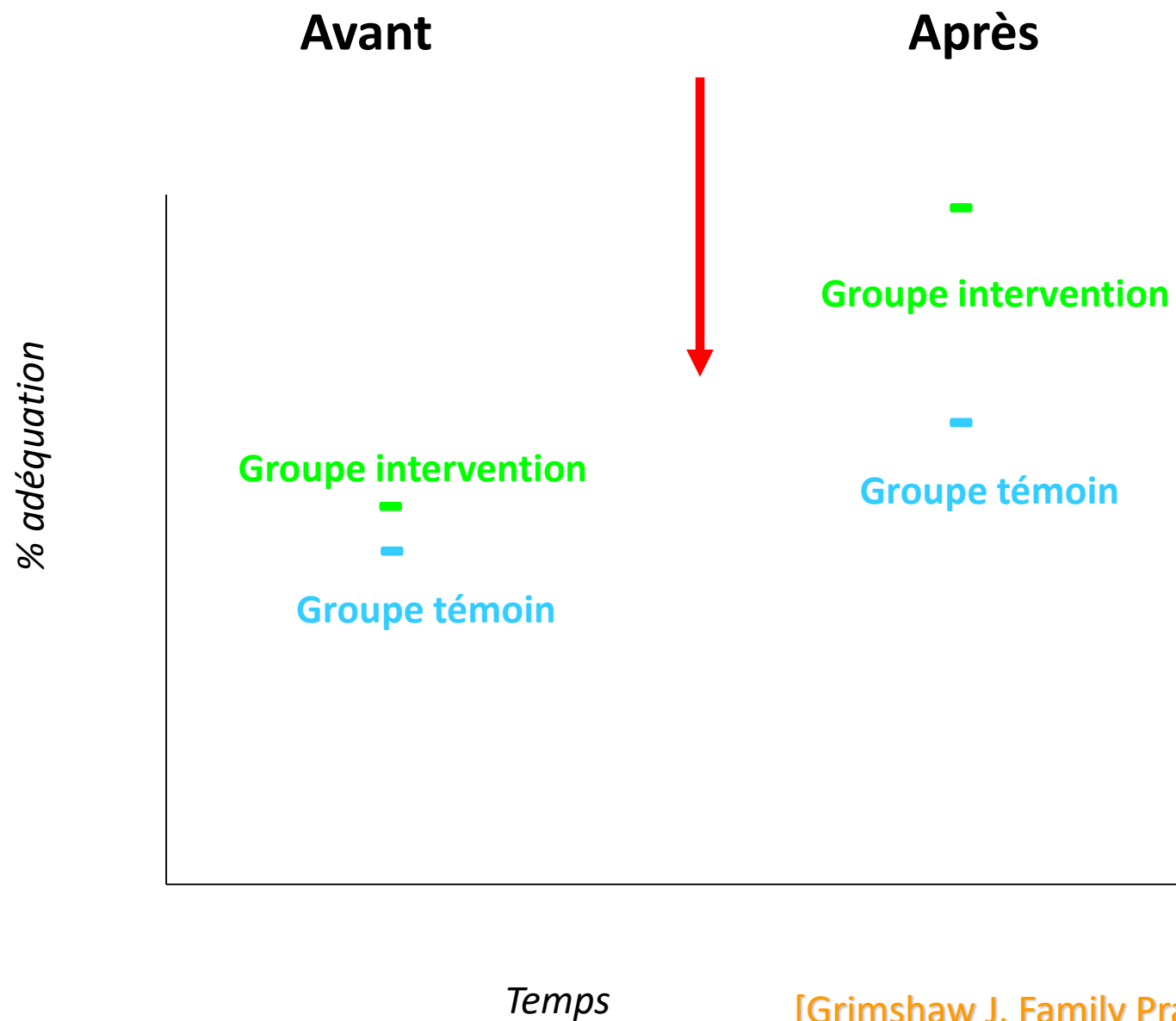
Etude “avant-après/ici-ailleurs”

Trouver une population contrôle comparable à celle avec intervention

Objectif = supprimer l'effet lié à une tendance préexistante de celui liée à l'intervention



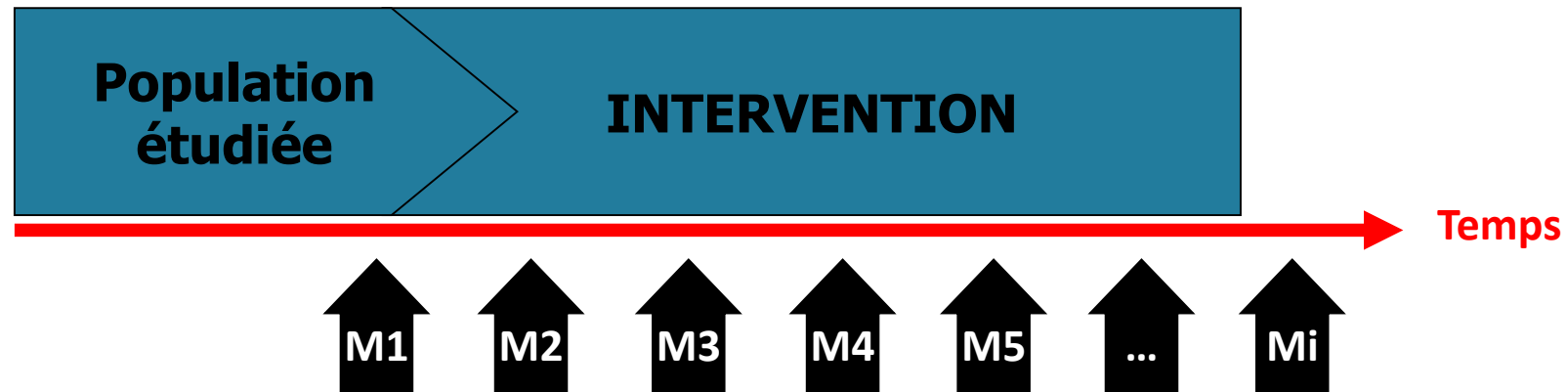
2 mesures dans chaque groupe avant et après le programme



[Grimshaw J, Family Practice 2000]

Quels designs pour évaluer les interventions complexes ?²³

Séries chronologiques



X mesures (souvent 10 ou plus) avant et/ou au cours et/ou après le programme

Evaluer l'effet de l'intervention au cours du temps

Effet Hawthorne ? Les modifications observées sont dues à la présence d'un observateur externe indépendamment de l'efficacité de l'intervention

Interprétation des résultats : rester prudent

Si différence significative

- Est-ce due à l'intervention étudiée ?
- Est-ce due à une ou d'autres interventions intercurrentes ?
- Est-ce due à des différences initiales entre les groupes ?
- Méthodologie de l'enquête correcte ?

Si pas de différence significative

- Intervention inefficace ?
- Mauvaise application de l'intervention ?
- Manque de puissance ?
- Est-ce extrapolable à un autre service, un autre hôpital etc ...
- Services/organisations volontaires : surestimation de l'effet réel ?
- D'autres entités accepteront-elles aussi bien l'intervention ?

Aparté : Essais en cluster

Problème de la randomisation individuelle = risque de contamination entre les groupes

→ Des essais contrôlés randomisés un peu particuliers : Les **essais randomisés à unité de randomisation collective (essais en cluster)**

On randomise des groupes d'individus : hôpitaux, services hospitaliers, médecins, infirmières etc (en général les destinataires de l'intervention)

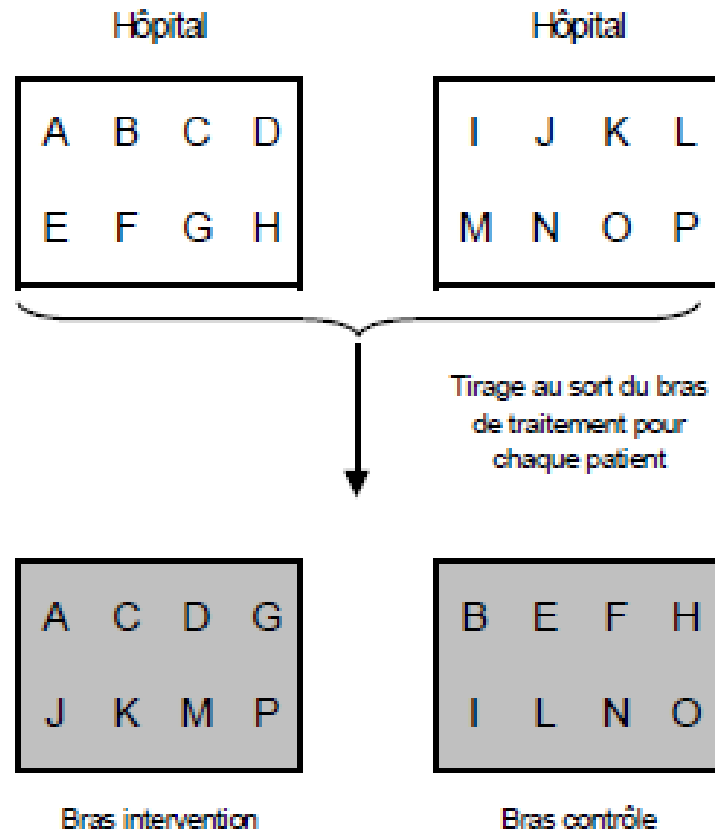
On recueille les données à un niveau différent (en général le patient) : unité d'analyse

Les essais randomisés en cluster sont des essais complexes tant au niveau de leur planification que de leur analyse (corrélation intra cluster, représentativité des patients dans un cluster)

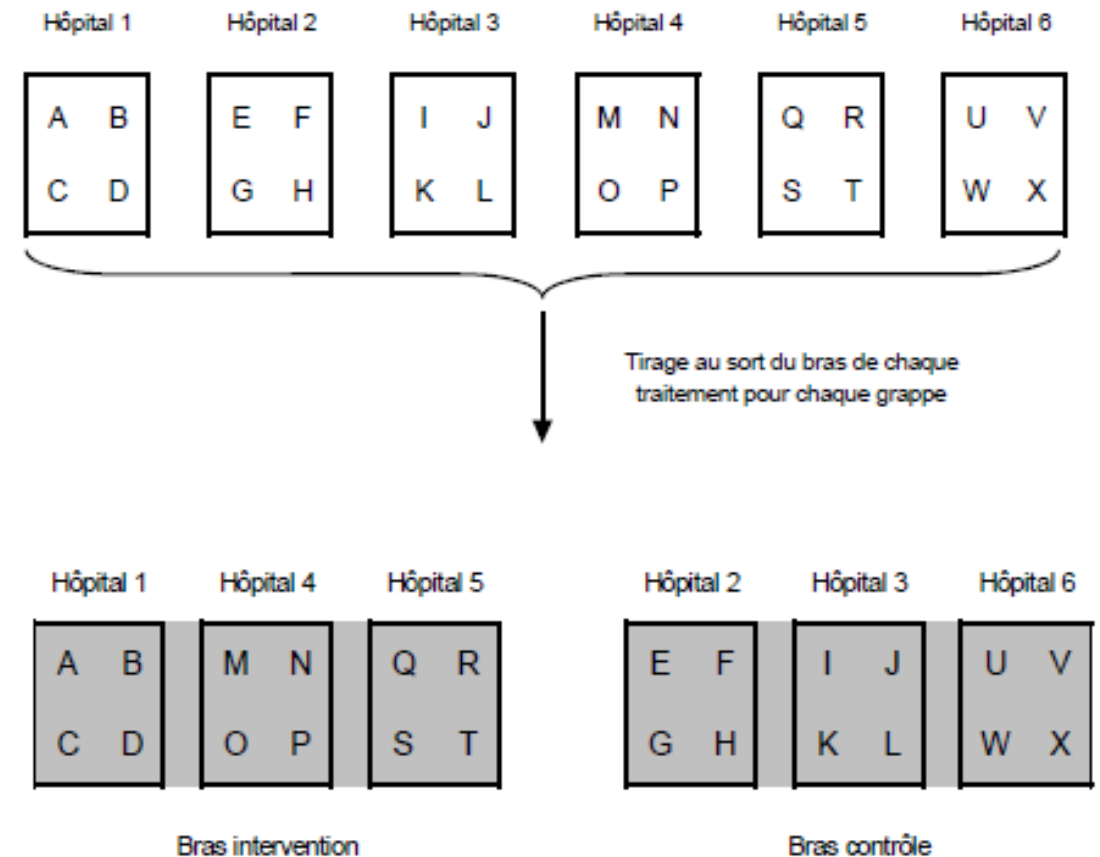
Mise en œuvre doit être justifiée et rigoureuse

Essais randomisés à unité de randomisation collective (essais en cluster)

Essai contrôle randomisé à unité de randomisation individuelle



Essai contrôle randomisé en grappes



Quelles données pour l'évaluation ?

Données quantitatives de l'intervention

- Données à collecter définies en amont
- Dépendent des systèmes d'information utilisées
- Très variables d'une intervention à l'autre
- Indicateurs quantitatifs

Autres données quantitatives

- Données nationales (SNDS) : données de l'Assurance Maladie (hospitalisations, consultations, médicaments ...) : SNIIRAM, PMSI, CepiDc

Données qualitatives

- Entretiens individuels, collectifs (focus groups)
- Avec les professionnels, les patients et usagers, les coordinateurs
- Cf cours sur l'évaluation qualitative

Cas pratique :

Proposez un programme de santé visant à lutter contre le risque d'incivilités et d'agressions à l'égard du personnel de santé lors d'un passage aux urgences

Rationnel : Banalisation des agressions à l'encontre des professionnels de santé, pouvant être lié à l'attente, à un défaut de communication entre patients et professionnels, et à une mauvaise régulation des flux de patients

Consignes :

Le programme doit combiner 2 à 3 interventions (intervention complexe)

Formulez un objectif de recherche

Proposez un design d'évaluation

Proposez des critères d'évaluation sur plusieurs dimensions



Merci pour votre attention

jamal.atfeh01@chu-lyon.fr