
PARTICULARITÉS MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉVALUATION DES TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

Isabelle Boutron

Inserm Emi 0357

*Département d'Epidémiologie, biostatistique et recherche clinique
Groupe hospitalier Bichat - Claude Bernard¹*

Evaluation de la qualité des essais thérapeutiques.

L'« Evidence-Based-Medicine » ou « Médecine fondée sur la preuve » suppose une synthèse de toutes les preuves scientifiques disponibles pour un traitement donné. Les revues systématiques et les méta-analyses sont les outils de base de la synthèse des connaissances scientifiques comme l'atteste le développement rapide de la Cochrane Collaboration (organisation internationale ayant pour objectif d'aider à la prise de décision médicale en réalisant, actualisant et en diffusant les résultats des méta-analyses et revues systématiques).

L'évaluation de la qualité d'un essai thérapeutique est une étape importante du processus de méta-analyse. En effet, des essais contrôlés randomisés (Ecrs) de mauvaise qualité peuvent donner une estimation fautive des résultats et la validité des conclusions d'une méta-analyse ou revue systématique va dépendre de la qualité des essais inclus [1,2]. Plusieurs instruments de mesure [3,4] (échelles, listes de critères ou facteurs individuels) sont utilisés pour évaluer la qualité des Ecrs publiés. Les essais évalués par ces instruments de mesure pourront être soit exclus de la méta-analyse s'ils ne répondent pas à certains critères de qualité, soit leurs résultats pourront être pondérés en fonction du score de qualité ou leur score de qualité pourra être pris en compte dans une analyse de sensibilité.

Les principaux travaux réalisés sur ces instruments de mesure et notamment les travaux conduits par P Tugwell et D Moher ont montré que la plupart de ces instruments de mesure n'a pas été développée selon des techniques scientifiquement reconnues et n'est pas validée [2,5-7]. Ces résultats expliquent probablement les résultats de Juni [8] et de Poiraudreau [9] qui montrent qu'en fonction de l'instrument de mesure utilisé, la conclusion d'une méta-analyse varie.

Evaluation des traitements non-médicamenteux

Les traitements non-médicamenteux comme la chirurgie, les gestes techniques, les interventions techniques, la rééducation, l'éducation et la psychothérapie ont une place de

¹ 46 rue Henri Huchard, 75877 PARIS Cedex 18, tel 01 40 25 62 52 fax 67 73
courriel : isabelle.boutron@bch.ap-hop-paris.fr

plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique et sont largement proposés aux patients. Contrairement aux traitements médicamenteux, les traitements non-médicamenteux n'ont pas besoin d'obtenir une Amm avant d'être utilisés en pratique clinique courante [10]. De nombreux traitements non-médicamenteux sont, par conséquent, proposés aux patients et représentent un coût important pour la société alors qu'ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Les essais contrôlés randomisés sont largement reconnus comme étant la meilleure méthode pour démontrer l'efficacité d'un traitement [11]. Les fondements théoriques des Ecrs et des instruments de mesures utilisés pour évaluer la qualité d'un essai thérapeutique ont été développés dans le contexte des traitements médicamenteux. Cependant, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement non-médicamenteux présente des problèmes méthodologiques particuliers comme le choix du traitement dans le groupe contrôle, l'absence de double insu, les problèmes de standardisation et de l'effet du thérapeute qui peuvent être difficiles à résoudre dans un Ecr [1,12-27].

Choix du placebo

Une intervention placebo peut être difficile ou impossible à réaliser dans le cadre d'un Ecr non-médicamenteux pour des raisons éthiques ou techniques. Les problèmes éthiques sont importants dans les Ecrs évaluant des interventions chirurgicales car les interventions placebos ne sont généralement pas admises dans ce domaine [13,14]. Les difficultés techniques sont souvent importantes et la réalisation d'une intervention placebo suppose des solutions innovantes. Par exemple, afin de pouvoir conduire un Ecr en double aveugle pour évaluer l'acupuncture, Streitberger et col. ont développé une aiguille placebo qui donne une sensation de piqûre aux patients, mais ne traverse pas la peau [15]. Par ailleurs l'effet placebo des traitements non-médicamenteux est probablement important. Les Ecrs évaluant le lavage articulaire par exemple, ont conclu à l'efficacité de ce traitement dans la gonarthrose [16,17]. Dans ces essais thérapeutiques, le lavage articulaire n'était pas comparé à une intervention placebo, mais à un traitement de référence et l'aveugle n'était pas respecté. Ces résultats ont été contredits par un autre Ecr comparant le lavage articulaire à une intervention placebo avec le patient et l'évaluateur aveugle du traitement reçu [18]. Ces résultats contradictoires sont probablement liés au choix de l'intervention contrôle.

Maintien de l'aveugle

L'aveugle est à la base des fondements théoriques de l'évaluation thérapeutique [1,19-20]. En effet, certains essais randomisés ne respectant pas le double aveugle ont donné une estimation exagérée de l'effet thérapeutique [1]. Par ailleurs, toutes les listes de critères et instruments de mesure de la qualité d'un essai thérapeutique s'appuient sur l'aveugle, comme si le double aveugle était indispensable à un Ecr de bonne qualité [21]. Cependant, s'il est relativement facile de respecter le double aveugle avec un placebo de même forme dans les essais thérapeutiques évaluant des traitements médicamenteux, c'est généralement plus difficile à réaliser dans les essais évaluant des traitements non-médicamenteux [22]. En effet, bien que certains auteurs aient proposé des solutions innovantes [23], le chirurgien sait quelle intervention a été réalisée et les patients savent quel programme de rééducation ils ont suivis. Afin d'éviter ces biais, l'utilisation des «

Probe studies » (Prospective randomized open blinded endpoint studies), qui s'appuient sur un évaluateur aveugle du traitement reçu pourrait être une alternative [24]. Cependant, les limites de ces études dépendent du critère de jugement principal. Par exemple, lorsque le critère de jugement principal est un symptôme subjectif rapporté par le patient, comme la douleur, si le patient n'est pas aveugle, l'évaluateur ne pourra pas être aveugle. Finalement, compte tenu des difficultés pour réaliser une intervention non-médicamenteuse à l'insu du patient, du thérapeute et de l'évaluateur, l'aveugle peut ne pas être approprié et son succès devrait être testé [25,26].

Standardisation et effet du thérapeute

Les interventions non-médicamenteuses sont souvent des interventions complexes c'est-à-dire qui comportent plusieurs composantes et/ou plusieurs thérapeutes. Par ailleurs, ces interventions sont généralement individualisées et des modifications techniques peuvent survenir au cours du temps. La composante active de ces interventions est par conséquent difficile à identifier et l'intervention est difficile à reproduire. Une standardisation détaillée est nécessaire et la qualité technique de l'intervention devrait être évaluée.

Contrairement aux traitements médicamenteux pour lesquels l'effet du thérapeute est considéré comme secondaire, le thérapeute fait partie intégrante d'une intervention non-médicamenteuse. Le succès de l'intervention dépendra de l'habileté, de l'expérience et de la motivation du thérapeute. Des variations entre les thérapeutes des différents bras d'un Ecr peuvent par conséquent être confondues avec un effet thérapeutique [27].

Mise en évidence des particularités méthodologiques de l'évaluation des traitements non médicamenteux

L'évaluation de la qualité de tous les essais thérapeutiques randomisés évaluant des traitements médicamenteux et non médicamenteux de l'arthrose de hanche et de genou par deux lecteurs indépendants sur une période de 10 ans (1992-2002), dans des journaux d'impact factor élevé a permis de montrer que la qualité des essais publiés évaluant des traitements non-médicamenteux est moins bonne que la qualité des essais évaluant des traitements médicamenteux [28]. Les difficultés d'évaluation des traitements non-médicamenteux expliquent en grande partie ces résultats. En effet, les traitements non-médicamenteux sont moins souvent comparés à une intervention placebo. La réalisation de l'intervention à l'insu du patient, du thérapeute et de l'évaluateur est moins souvent rapportée et envisageable pour les traitements non-médicamenteux. L'habileté du thérapeute peut influencer les résultats de la plupart des traitements non-médicamenteux et devrait être prise en compte lors de l'évaluation de ces traitements.

Conclusions et perspectives

L'évaluation des traitements non médicamenteux pose des problèmes méthodologiques particuliers comme les problèmes de placebo, d'aveugle, de standardisation, d'effet du thérapeute. Toutes ces particularités méthodologiques ne sont pas prises en compte dans les instruments de mesure habituellement utilisés pour évaluer la qualité des essais randomisés. Par ailleurs, il n'existe pas à notre connaissance, d'instrument de mesure de

la qualité spécifique des traitements non-médicamenteux. Il paraît important de construire et valider un instrument de mesure de la qualité spécifique des essais thérapeutiques non médicamenteux. Cet instrument de mesure devrait permettre d'améliorer la sélection des articles utilisés dans les méta-analyses ou revues systématiques et d'améliorer la planification des essais thérapeutiques réalisés dans ce domaine

Références

1. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Jama* 1995;273(5):408-12.
2. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352(9128):609-13.
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
4. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1235-41.
5. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess* 1999;3(12):1-98.
6. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 1995;16(1):62-73.
7. McAuley L PB, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet* 2000;356:1228-32.
8. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *Jama* 1999;282(11):1054-60.
9. Colle F, Rannou F, Revel M, Fermanian J, Poiraudou S. Impact of quality scales on levels of evidence inferred from a systematic review of exercise therapy and low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;12(83):1745-52.
10. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *Bmj* 2000;321(7262):694-6.
11. Prescott RJ, Counsell CE, Gillespie WJ, Grant AM, Russell IT, Kiauka S, et al. Factors that limit the quality, number and progress of randomised controlled trials. *Health Technol Assess* 1999;3(20):1-143.
12. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Bmj* 1996;312(7040):1215-8.
13. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *Bmj* 2002;324(7351):1448-51.
14. Ridgway PF, Darzi AW. Placebos and standardising new surgical techniques. *Bmj* 2002;325(7364):560.
15. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998;352(9125):364-5.

16. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42(3):475-82.
17. Ike RW, Arnold WJ, Rothschild EW, Shaw HL. Tidal irrigation versus conservative medical management in patients with osteoarthritis of the knee: a prospective randomized study. Tidal Irrigation Cooperating Group. *J Rheumatol* 1992;19(5):772-9.
18. Bradley JD, Heilman DK, Katz BP, Gsell P, Wallick JE, Brandt KD. Tidal irrigation as treatment for knee osteoarthritis: a sham- controlled, randomized, double-blinded evaluation. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):100-8.
19. Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *Bmj* 2000;321(7259):504.
20. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 2002;359(9307):696-700.
21. West S KC, Carey T.S, Lohr K.N, McKoy N, Sutton S. F, Lux L., editor. Evidence Report/Technology Assessment. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence.; 2002. *AHRQ* Publication;Vol. Number 47.
22. Solomon MJ, Laxamana A, Devore L, McLeod RS. Randomized controlled trials in surgery. *Surgery* 1994;115(6):707-12.
23. Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, Smythe A, Reed MW, Stoddard CJ, et al. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996;347(9007):989-94.
24. Hansson L, Hedner T, Dahlof B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End- Point. *Blood Press* 1992;1(2):113-9.
25. Schulz KF, Grimes DA, Altman DG, Hayes RJ. Blinding and exclusions after allocation in randomised controlled trials: survey of published parallel group trials in obstetrics and gynaecology. *Bmj* 1996;312(7033):742-4.
26. Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med* 2002;136(3):254-9.
27. Roberts C. The implications of variation in outcome between health professionals for the design and analysis of randomized controlled trials. *Stat Med* 1999;18(19):2605-15.
28. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Methodological differences in clinical trials evaluating non-pharmacological treatments and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. *Jama* 2003;290(8):1062-70.

