

[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

Essais contrôlés de traitements dans le domaine de la santé

Au cours du demi-siècle dernier, les soins de santé ont eu une incidence considérable sur les probabilités d'allongement de la durée de vie, sans problèmes de santé majeurs. On a estimé que les soins de santé étaient à l'origine d'entre un tiers et la moitié de l'allongement de l'espérance de vie et, en moyenne, de cinq années supplémentaires sans problèmes de santé chroniques (Bunker et al. 1994). Même ainsi, le public aurait pu obtenir, et pourrait encore obtenir, des résultats bien meilleurs compte tenu des ressources considérables investies dans la recherche visant à améliorer la santé. Qui plus est, certaines des catastrophes du passé en matière de traitement auraient pu être évitées, et d'autres pourraient être évitées à l'avenir.

La James Lind Library a été créée afin de permettre une meilleure compréhension générale des essais contrôlés de traitements dans le domaine de la santé, et de la façon dont ils ont évolué au fil du temps.

Des déclarations induisant en erreur sur les effets des traitements sont monnaie courante, c'est pourquoi nous devrions tous comprendre comment sont faites des déclarations exactes sur les effets des traitements. Faute de quoi, nous risquons de conclure que des traitements inutiles sont efficaces, ou que des traitements utiles sont inefficaces.

Des essais contrôlés des traitements sont des tests qui s'attachent à obtenir des informations fiables sur les effets des traitements en réduisant les influences trompeuses des [biais](#) et [l'effet du hasard](#). Lorsque l'on ne tient pas compte de la nécessité d'essais contrôlés, des gens souffrent et meurent inutilement.

Les essais explicatifs de *la James Lind Library* ont été écrits en vue de mieux faire comprendre pourquoi des essais contrôlés des traitements sont nécessaires, et en quoi ils consistent désormais. Il vous est possible de consulter chaque essai en cliquant sur les mots soulignés, ci-dessous, ou à partir de l'écran [Contenu](#). Si vous souhaitez télécharger la totalité des essais, afin de pouvoir les imprimer et les lire ainsi sur papier, veuillez [cliquer ici](#).

[Des essais contrôlés sont nécessaires](#) dans la mesure où il existe de nombreux exemples de personnes qui souffrent lorsque les décisions en matière de traitement ne tiennent pas compte d'éléments de preuve fiables.

Les [principes des essais contrôlés](#) évoluent depuis au moins un millénaire - et ils continuent à évoluer aujourd'hui encore.

Des [comparaisons](#) sont essentielles pour traiter des [incertitudes réelles](#) relatives aux effets du traitement. Des comparaisons de traitement contrôlées doivent éviter des [biais](#), qu'ils résultent des [différences entre les personnes comparées](#) ou [de différences dans la façon dont les résultats du traitement sont évalués](#). Une identification fiable des [effets non escomptés des traitements](#) présente des difficultés particulières.

Il n'est pas toujours facile de procéder à une [interprétation de comparaisons non biaisées](#). Les effets du traitement sont parfois ignorés du fait qu'il existe des [différences entre la méthode de traitement prévue et les traitements reçus](#). [L'effet du hasard](#) peut aussi prêter à confusion.

Les essais contrôlés des traitements doivent tenir compte de tous les éléments de preuve pertinents. La préparation de revues systématiques de tous les éléments de preuve pertinents exige de minimiser l'impact de la [communication de données biaisée](#) et du [choix biaisé parmi les éléments de preuve disponibles](#). Un processus statistique appelé [méta-analyse](#) peut contribuer à éviter d'être induit en erreur par [l'effet du hasard](#) dans les revues systématiques.

Des [revues systématiques actualisées de l'ensemble des éléments de preuve pertinents et fiables](#) sont nécessaires pour procéder à des essais contrôlés des traitements dans le domaine de la santé. Même avec des revues systématiques actualisées, il est toutefois important de rester vigilant pour éviter les biais et les manipulations. Ceux-ci expliquent pourquoi des revues séparées, qui sont supposées traiter de la même question, aboutissent à des conclusions contradictoires.

En résumé, *la James Lind Library* contient les essais suivants:

[Pourquoi des essais contrôlés sont-ils nécessaires](#)

Pourquoi des comparaisons sont-elles essentielles

Pourquoi les comparaisons doivent-elles tenir compte des incertitudes véritables

Éviter des comparaisons biaisées

Les différences entre les personnes comparées

Les différences dans la façon dont les résultats du traitement sont évalués

Interprétation de comparaisons non biaisées

Les différences entre les méthodes de traitement prévues et les traitements effectivement reçus

Tenir compte de l'effet du hasard

Identification des effets non prévus des traitements

Revue systématique de tous les éléments de preuve pertinents

Comment faire face à la communication biaisée des éléments de preuve disponibles

Éviter un choix biaisé parmi les éléments de preuve disponibles

Réduire l'effet du hasard au moyen des méta-analyses

Revue actualisée systématique de tous les éléments de preuve fiables pertinents

Ces essais explicatifs s'inspirent de la mine de matériel illustratif de la *James Lind Library*. Il est possible de les consulter en cliquant sur les liens soulignés ou sur les images dans les essais.

Le texte dans ces essais peut être copié et utilisé à des fins non commerciales à condition qu'il soit fait référence explicitement à la **James Lind Library** (www.jameslindlibrary.org).

Le matériel contenu dans les essais a également été incorporé dans Evans, Thornton et Chalmers, **Testing Treatments: better research for better health care** - un livre de 100 pages publié en 2006 par la British Library. ISBN 0-7123-4909-X.

TESTING TREATMENTS BETTER RESEARCH FOR BETTER HEALTHCARE

How do we know whether a particular drug, therapy or operation really works, and how well? How reliable is the clinical evidence? Are clinical trials truly unbiased? And is current research fully focussed on the real needs of patients? Such timely and pressing questions are raised and resolved in this probing inquiry into modern clinical research, with far-reaching implications for daily medical practice and patient care. What emerges is the surprising truth that clinical research is neither as unbiased, nor as relevant as patients have every right to expect, but that everyone – patients, doctors and researchers – can do much to change current practice and achieve better healthcare.

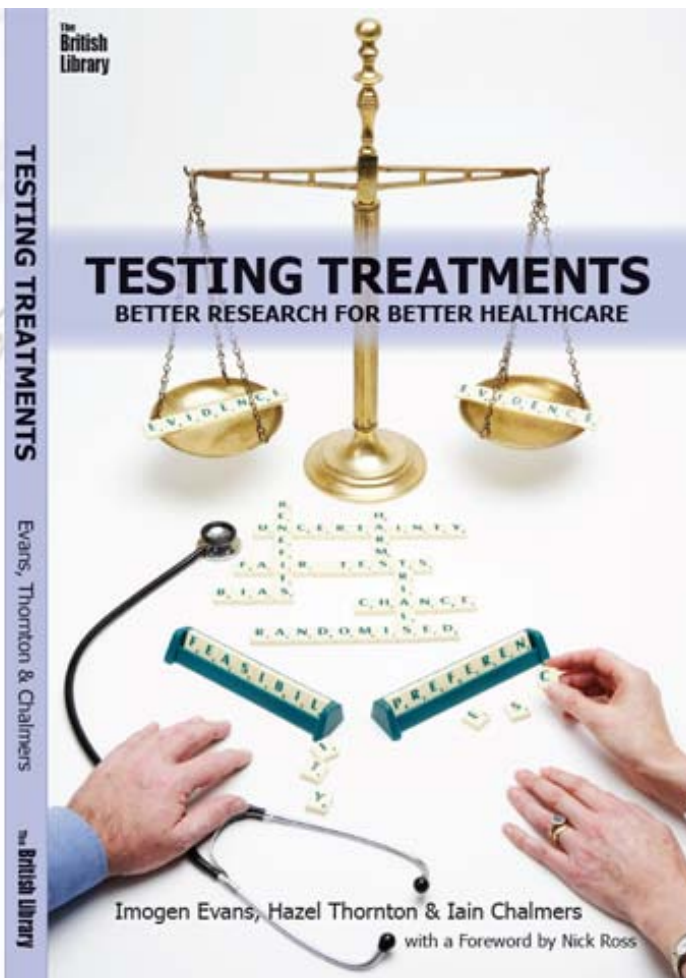
Aimed at both patients and professionals, *Testing Treatments* builds a lively and thought-provoking argument for better, more reliable, more relevant research, with unbiased or 'fair' trials, and explains how patients can work with doctors to achieve this vital goal.

Expertly and thoroughly researched, but never dry or dull, the fast-moving commentary, spanning the gamut of illness and therapy – from mastectomy to thalidomide – explores a vast range of revealing case-studies, enlivened throughout by entertaining anecdotes and vivid eyewitness accounts drawn from the direct experience of patients, practitioners and researchers.

EVIDENCE

The
British Library

Cover image & design by
THEO CHALMERS
www.theofoko.com



Cite as: Editorial commentary (2007). Essais contrôlés de traitements dans le domaine de la santé. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Next essay: [Pourquoi des essais contrôlés sont-ils nécessaires](#)

Select essay:

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

Pourquoi des essais contrôlés sont-ils nécessaires

Essayer de faire davantage de bien que de mal

Pourquoi avons-nous besoin d'essais contrôlés des traitements dans le domaine des soins de santé? Depuis des siècles, les médecins ne font-ils pas 'de leur mieux' pour leurs patients? Malheureusement, il existe de nombreux exemples de médecins et d'autres professionnels de la santé qui ont fait souffrir leurs patients car leurs décisions de traitement ne reposaient pas sur ce que nous considérons aujourd'hui comme des éléments de preuve fiables sur les effets des traitements. Avec le recul, on constate que les professionnels de la santé dans la plupart, voire la totalité, des domaines des soins de santé ont nui à leurs patients par inadvertance, parfois à très grande échelle ([Cliquez ici pour en connaître des exemples](#)). En fait, les patients ont parfois eux-mêmes nui à d'autres patients lorsque, sur la base de théories non testées et limitées à leurs expériences personnelles, ils ont encouragé l'utilisation de traitements qui se sont avérés nocifs. La question n'est pas de savoir si nous devons blâmer ces personnes, mais si les effets nocifs de traitements qui n'ont pas été testés de façon adéquate peuvent être réduits. Or, ils le peuvent, dans une grande mesure.

Reconnaître que les traitements peuvent parfois faire plus de mal que de bien est une condition préalable pour réduire les effets nocifs non intentionnels (Gregory 1772; [Haygarth 1800](#); Fordyce 1802; [Behring 1893](#)). Nous devons alors nous montrer plus disposés à admettre les incertitudes qui entourent les effets des traitements et à promouvoir des essais des traitements afin de réduire de façon adéquate ces incertitudes. Ces tests sont des essais contrôlés.

Pourquoi les théories sur les effets des traitements doivent-elles être testées dans la pratique

Souvent, les gens ont souffert parce que les traitements ne reposaient que sur des théories sur la façon dont la maladie devrait être traitée, sans tester l'application de ces théories dans la pratique. Par exemple, pendant des siècles, les gens croyaient à la théorie selon laquelle les maladies étaient causées par des « déséquilibres humoraux », et l'on pratiquait des saignées et des purges sur les patients, que l'on faisait aussi vomir et à qui on prescrivait du tabac à priser, ce qui était supposé remédier à ces déséquilibres, et pourtant, déjà au 17^e siècle, un docteur flamand solitaire avait eu l'impertinence de remettre en cause les autorités médicales de l'époque en proposant d'évaluer la validité de leurs théories au moyen d'essais contrôlés des résultats de ces traitements désagréables ([Van Helmont 1662](#)).



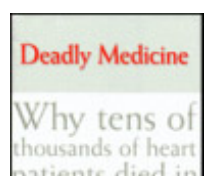
Au début du 19^e siècle, les chirurgiens militaires britanniques avaient commencé à montrer les effets nocifs de la saignée pour le traitement des "fièvres" (Robertson 1804; [Hamilton 1816](#)). Quelques décennies plus tard, cette pratique était également remise en cause à un médecin parisien ([Louis 1835](#)). Pourtant, au début du 20^e siècle, des praticiens orthodoxes de Boston (États-Unis), qui n'avaient pas recours à la saignée pour traiter la pneumonie étaient encore jugés négligents (Silverman 1980). En effet, Sir William Osler, l'une des autorités médicales les plus influentes au monde, qui faisait généralement montre de prudence au moment de recommander des traitements dont les fondements n'avaient pas été prouvés, indiquait à ses lecteurs: « au cours de ces dernières décennies, il est clair que nous n'avons pas suffisamment pratiqué de saignées. La pneumonie est l'une des maladies pour lesquelles une saignée en temps opportun peut être salvatrice. Pour être utile, elle doit être pratiquée tôt. Chez un homme en bonne santé, n'ayant pas perdu de sang, et souffrant d'une forte fièvre et d'un pouls capricant, une saignée de 20 à 30 onces de sang est des plus bénéfiques » (Osler 1892).



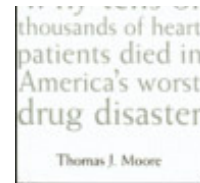
Bien que la nécessité de tester la validité des théories dans la pratique ait été reconnue par certaines personnes il y a au moins un millénaire de cela ([Ibn Hindu, 10e-11e siècles](#)), ce principe important est encore aujourd'hui trop souvent ignoré. Par exemple, sur la base d'une théorie non vérifiée, Benjamin Spock, le spécialiste américain reconnu de la santé de l'enfant, informait les lecteurs de son best-seller « Baby and Child Care » que l'inconvénient, lorsque les bébés dormaient sur le dos, c'est qu'ils pouvaient s'étouffer s'ils vomissaient. Le Dr. Spock a donc conseillé à ses millions de lecteurs d'encourager les bébés à dormir sur le ventre (Spock 1966). Nous savons aujourd'hui que ce conseil, apparemment rationnel en théorie, a contribué à la mort subite de milliers de nourrissons (Gilbert et al. 2004).



L'utilisation de médicaments pour éviter les anomalies du rythme cardiaque chez des personnes ayant une crise cardiaque constitue un autre exemple des dangers de l'application de théories non vérifiées dans la pratique. Dans la mesure où un rythme cardiaque anormal est associé à un risque accru de décès prématuré après une crise cardiaque, la théorie voulait que ces médicaments



réduisent ces décès prématurés. Le simple fait qu'une théorie semble raisonnable ne signifie pas nécessairement pour autant qu'elle est juste. Des années après que les médicaments aient reçu l'autorisation de mise sur le marché et aient été adoptés dans la pratique, on a découvert qu'ils accroissaient en fait le risque de mort soudaine après une crise cardiaque. En effet, on a estimé qu'au point culminant de leur utilisation, à la fin des années 80, ils ont pu tuer jusqu'à 70 000 personnes par an, simplement aux États-Unis (Moore 1995) – soit bien plus que le nombre total d'Américains qui sont morts au Vietnam.



Par ailleurs, une confiance erronée dans la pensée théorique comme guide dans la pratique a aussi amené à rejeter certains traitements efficaces parce que les chercheurs ne pensaient pas qu'ils pourraient donner des résultats. Les théories basées sur les résultats de la recherche animale, par exemple, permettent parfois de prédire correctement les résultats des essais de traitements chez les humains, mais ce n'est pas toujours le cas. Sur la base des résultats des expériences menées sur les rats, certains chercheurs ont été convaincus qu'il ne servait à rien d'administrer des médicaments pour dissoudre des caillots à des patients qui avaient eu une crise cardiaque plus de six heures auparavant. Si ces patients n'avaient pas participé à certains des essais contrôlés de ces médicaments, nous ne saurions pas qui ils peuvent bénéficier de ce traitement (Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group 1994).

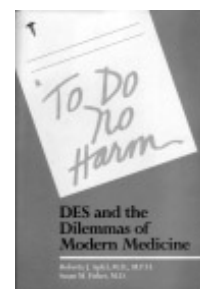


Les observations des pratiques cliniques ou en laboratoire, et de la recherche animale peuvent suggérer que des traitements particuliers seront utiles ou non aux patients; mais comme ces exemples et bien d'autres le montrent clairement, il est essentiel d'avoir recours à des essais contrôlés pour déterminer si, dans la pratique, ces traitements font plus de bien que de mal ou vice versa.

Pourquoi les essais de traitements médicaux doivent-ils être des essais contrôlés

Le fait de ne pas tester les théories relatives aux traitements dans la pratique n'est pas la seule cause évitable de tragédies liées aux traitements. Certaines se sont aussi produites car les essais réalisés pour évaluer les effets des traitements n'étaient pas fiables et induisaient en erreur. Des essais contrôlés supposent l'adoption de mesures en vue de réduire la probabilité qu'ils soient erronés en raison de [biais](#) ou de [l'effet du hasard](#).

Par exemple, dans les années 50, la théorie et des essais mal contrôlés aboutissant à des démonstrations non fiables suggéraient que le fait d'administrer de l'oestrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol (DES), aux femmes enceintes qui avaient déjà fait des fausses couches et avaient accouché d'un mort-né accroîtrait la probabilité par la suite d'une grossesse sans problèmes. Bien que les essais contrôlés aient suggéré que le DES était inutile, la théorie et des démonstrations non fiables, de pair avec un marketing agressif, ont amené à prescrire du DES à des millions de femmes enceintes au cours des décennies qui ont suivi. Les conséquences en ont été catastrophiques: certaines des filles des femmes auxquelles le DES avait été prescrit ont développé des cancers du vagin, et d'autres enfants ont eu d'autres problèmes de santé, y compris des malformations de leurs organes reproductifs et des problèmes d'infertilité (Apfel et Fisher 1984).



Des problèmes résultant d'essais inadéquats des traitements continuent à survenir. Une fois encore, à cause de démonstrations non fiables et de campagnes de marketing agressives, des millions de femmes ont été persuadées d'avoir recours au traitement hormonal substitutif (THS), non seulement parce qu'il pourrait réduire les symptômes désagréables de la ménopause, mais aussi parce qu'il était supposé réduire leur risque de crises cardiaques et d'attaques cérébrales. Lorsque ces allégations ont été évaluées dans le cadre d'essais contrôlés, les résultats ont montré que, loin de réduire les risques de crises cardiaques et d'attaques cérébrales, le THS accroît ces risques et présente par ailleurs d'autres effets indésirables (McPherson 2004).



Il ne s'agit que de quelques exemples de la nécessité de procéder à des essais contrôlés des traitements parmi bien d'autres qui illustrent comment les traitements peuvent faire plus de mal que de bien. De meilleures connaissances générales sur les essais contrôlés des traitements sont nécessaires afin que – munis d'une saine dose de scepticisme – nous puissions tous évaluer les assertions sur les effets des traitements sur une base plus critique. Ainsi, nous serons tous mieux à même de juger des traitements qui feront probablement plus de bien que de mal.

Les principes des essais contrôlés des traitements évoluent depuis des siècles – et ils continuent à évoluer aujourd'hui encore.

Cite as: Editorial commentary (2007). Pourquoi des essais contrôlés sont-ils nécessaires. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Next essay: [Pourquoi des comparaisons sont-elles essentielles](#)

Select essay:

Références

Apfel RJ, Fisher SM (1984). To do no harm: DES and the dilemmas of modern medicine. New Haven, Ct: Yale University Press.

Behring, Boer, Kossel H (1893). Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum. Deutsche Medicinische Wochenschrift 17: 389-393.

Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994). Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-322.

Fordyce G (1802). A second dissertation on fever. Londres: J Johnson

Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S (2005). Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. International Journal of Epidemiology 34: 874-87.

Gregory J (1772). Lectures on the duties and qualifications of a physician. Londres: Strahan et Cadell.

Hamilton AL (1816). Dissertatio Medica Inauguralis De Synocho Castrensi (Inaugural medical dissertation on camp fever). Edimbourg: J Ballantyne.

Haygarth J (1800). Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body: exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Bath: R. Crutwell.

Ibn Hindu (10th-11th century CE; 4th-5th century AH). Miftah al-tibb wa-minhaj al-tullab [The key to the science of medicine and the students' guide].

Louis PCA (1835). Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie. Paris: Librairie de l'Académie royale de médecine.

McPherson K (2004). Where are we now with hormone replacement therapy? BMJ 328: 357-358.

Moore TJ (1995). Deadly Medicine. New York: Simon et Schuster.

Osler W (1892). Principles and Practice of Medicine. Londres : Appleton, p 530.

Robertson R (1804). Observations on the diseases incident to seamen, 2nd edn. Vol. 1, Londres: pour l'auteur.

Silverman W (1980). In: Chalmers I, McIlwaine G (eds). Perinatal Audit and Surveillance. Londres: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1980: 110.

Spock B (1966). Baby and Child Care. 165th printing. New York: Pocket Books, pp 163-164.

van Helmont JB (1662). Oriatrike, or physick refined: the common errors therein refuted and the whole are reformed and rectified [traduit par J Chandler]. Lodowick-Loyd: Londres, p 526.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

Pourquoi des comparaisons sont-elles essentielles?

Un traitement vaut-il mieux que la nature et le temps?

Les patients et les professionnels de la santé espèrent que les traitements seront utiles. Ces attentes optimistes peuvent avoir un effet très positif sur la satisfaction de chacun envers les soins de santé, comme le docteur britannique, Richard Asher, l'a noté dans l'un de ses essais destinés aux médecins:

"Si vous pouvez croire avec ferveur à votre traitement, même si des études contrôlées ont démontré qu'il est pratiquement sans effet, alors vous obtiendrez de bien meilleurs résultats, vos malades iront beaucoup mieux, et vos revenus aussi. Cela explique le succès remarquable de certains de nos confrères les moins doués mais les plus crédules, ainsi que le rejet violent des statistiques et des études contrôlées par les médecins à la mode et qui réussissent." (Asher 1972)

Les gens se remettent souvent d'une maladie sans traitement spécifique: la nature et le temps sont de grands guérisseurs. Comme le suggérait Oliver Wendell Holmes au 19e siècle, époque à laquelle il existait très peu de traitements efficaces ([Holmes 1861](#)), "Je suis fermement convaincu que si nous envoyions au fond de la mer toute la médecine que nous utilisons, ce serait tant mieux pour nous et tant pis pour les poissons."

Les avancées et les résultats de la maladie, si elle n'est pas traitée, doivent bien entendu être pris en compte lorsque l'on teste les traitements: le traitement peut améliorer ou aggraver les résultats. Au fil des siècles, les écrivains ont attiré l'attention sur la nécessité de se montrer sceptique quant aux allégations sur les améliorations que peuvent apporter les effets des traitements par rapport aux effets de la nature. En d'autres termes, "si vous vous en remettez à la nature pour soigner votre grippe, il vous faudra probablement une semaine pour être sur pied; mais si vous allez consulter un docteur, vous serez d'aplomb en 7 jours seulement."

L'effet placebo

Conscients que, pour une bonne part, la maladie a un effet d'auto-limitation, les docteurs prescrivent parfois des traitements inertes dans l'espoir que leurs patients en tireront un bénéfice psychologique – ce qu'il est convenu d'appeler l'effet placebo. Les patients qui croient qu'un traitement aidera à soulager leurs symptômes – même si le traitement, en fait, n'a pas d'effets physiques – peuvent tout à fait se sentir mieux.

Les docteurs reconnaissent l'importance de l'utilisation des placebos depuis des siècles ([liste des références pertinentes](#)). Par exemple, William Cullen mentionnait son utilisation de placebos dès 1772 ([Cullen 1772](#)), et les références aux placebos ont augmenté au cours du 19e siècle (Cummins 1805; [Ministre des Affaires intérieures 1832](#); [Forbes 1846](#)). Étant donné qu'Austin Flint croyait que le traitement médicamenteux orthodoxe usurpait le crédit dû à la 'nature', il a administré à treize patients souffrant de rhumatismes un 'remède placebo' composé d'un extrait fortement dilué de l'écorce de quassier. Le résultat étant le suivant: "les progrès positifs des cas ont été tels que le remède en général a suscité la confiance totale des patients" ([Flint 1863](#)). À l'hôpital Guy de Londres, William Withey Gull a abouti à des conclusions similaires après avoir traité 21 patients souffrant de rhumatisme articulaire aigu "essentiellement avec de l'eau mentholée" ([Sutton 1865](#)). Au début du 20e siècle, William Rivers analysait en détail les effets d'origine psychologique des traitements ([Rivers 1908](#)).



La nécessité de procéder à des comparaisons

Si le pouvoir de guérison de la nature et l'effet placebo sont reconnus depuis des siècles, il en va de même pour la nécessité de procéder à des comparaisons en vue d'évaluer les effets des traitements en sus des effets d'origine naturelle et psychologique. Parfois, des comparaisons entre les traitements se font jour dans l'esprit des gens: ils ont l'impression qu'eux-mêmes ou d'autres répondent différemment à un nouveau traitement par rapport à des réponses préalables aux traitements. Par exemple, Ambroise Paré, un chirurgien militaire français, a conclu que le traitement des blessures de guerre avec de l'huile bouillante (ce qui était pratique courante) était probablement nocif. Il avait abouti à cette conclusion alors que, les stocks d'huile étant épuisés, ses patients récupéraient plus vite qu'à l'accoutumée ([Paré 1575](#)).



La plupart du temps, des impressions de ce type doivent être suivies d'études formelles, peut-être dans un premier temps en analysant les dossiers médicaux. Ces impressions peuvent déboucher sur des comparaisons réalisées avec soin. Il y a danger lorsque seules ces impressions sont utilisées pour guider les recommandations et les décisions de traitement.

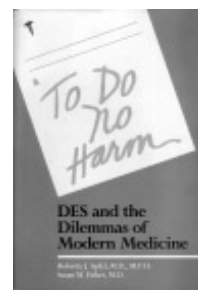
Effets spectaculaires et effets modérés des traitements

Les comparaisons entre les traitements qui reposent sur des impressions, ou des analyses relativement restreintes, ne fournissent des informations fiables que dans les cas rares où les effets du traitement sont spectaculaires ([Cliquer ici pour consulter la liste des registres pertinents](#)). Au nombre des exemples, on peut citer l'opium pour soulager la douleur ([Tibi 2005](#)), l'hygiène pour la prévention du tétanos (trismus) chez les nouveaux-nés ([Schleisner 1849](#)), le chloroforme pour l'anesthésie, l'insuline pour le diabète ([Banting et al. 1922](#)), un régime à base de foie pour l'anémie pernicieuse ([Minot et Murphy 1926](#)), les sulfamides pour les infections après l'accouchement ([Colebrook et Purdie 1937](#)), la streptomycine pour la méningite tuberculeuse ([MRC 1948](#)), l'adrénaline pour les réactions allergiques mettant en jeu le pronostic vital ([McLean-Tooke et al. 2003](#)), et les médicaments issus de la technologie transgénique pour des formes rares de leucémie ([Druker et al. 2001](#)). La plupart des traitements médicaux n'ont toutefois pas d'effets aussi spectaculaires que ceux-ci, et à moins que l'on prenne garde d'éviter des comparaisons biaisées, on peut aboutir à des conclusions dangereusement erronées sur les effets du traitement.

Comparaison des traitements administrés aujourd'hui avec les traitements du passé

C'était en partie du fait qu'ils se basaient sur des comparaisons biaisées avec des expériences passées que les médecins et les femmes croyaient que le diéthylstilbestrol (DES) réduirait le risque de fausses couches et d'accouchements de mort-nés. Aucun élément de preuve tiré d'essais contrôlés (non biaisés) n'a jamais montré que le DES pourrait avoir cet effet, et il a par la suite été démontré qu'il était à l'origine de cancers chez les filles des femmes enceintes à qui il avait été prescrit. Un traitement dont il n'a pas été démontré de façon fiable qu'il était efficace ne devrait pas être encouragé.

Une comparaison des traitements d'aujourd'hui avec ceux qui étaient administrés par le passé ne constitue que rarement une base fiable pour un essai contrôlé ([Behring et al. 1893](#); [Roux et al. 1894](#)), car des facteurs pertinents autres que les traitements eux-mêmes évoluent au fil du temps. Par exemple, les fausses couches et les bébés mort-nés sont plus courants lors des premières grossesses que des grossesses ultérieures. Ainsi, il est fort probable qu'une comparaison de la fréquence des fausses couches et des bébés mort-nés au cours des grossesses ultérieures pendant lesquelles du DES était prescrit avec le résultat de la première grossesse au cours de laquelle ce médicament n'était pas utilisé constitue un fondement très erroné pour en évaluer les effets. Dans la mesure du possible, les comparaisons devraient porter sur l'administration de traitements différents plus ou moins au même moment.



Comparaison des traitements dans le cadre d'essais croisés chez le même patient

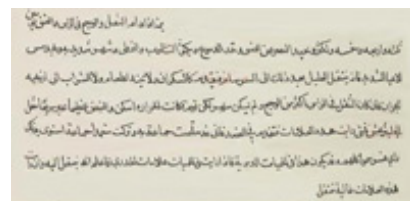
Parfois, l'administration de traitements différents plus ou moins au même moment peut supposer l'administration à un patient de différents traitements successivement – ce qu'il est convenu d'appeler un essai croisé ([Martini 1932](#); [cliquez ici pour consulter la liste des fichiers pertinents](#)). Un premier exemple d'essai croisé était mentionné en 1786 par le Dr Caleb Parry à Bath (Angleterre). Il voulait déterminer s'il était justifié de payer un prix élevé pour la rhubarbe importée de Turquie comme purgatif pour le traitement de ses patients au lieu d'utiliser la rhubarbe cultivée localement en Angleterre. Il a donc 'croisé' le type de rhubarbe administrée à chaque patient à différents moments et a comparé les symptômes chez chaque patient alors qu'il ingurgitait chaque type de rhubarbe ([Parry 1786](#)). (Il n'a constaté aucun avantage lorsque la rhubarbe plus chère était consommée !)



Les comparaisons de traitement pour un même patient se justifient lorsque leur condition réapparaît une fois le traitement interrompu. Il existe un nombre important de cas pour lesquels cela ne s'applique pas. Par exemple, il est habituellement impossible de comparer différentes opérations chirurgicales ainsi, ou des traitements administrés pour des maladies progressives.

Comparaison entre des groupes de patients auxquels différents traitements sont administrés en même temps

Les traitements sont habituellement testés en comparant des groupes de personnes qui reçoivent des traitements différents. Une comparaison de deux traitements ne sera pas fiable si des personnes qui sont relativement en bonne santé ont reçu un traitement tandis que des personnes relativement malades ont reçu l'autre, c'est pourquoi les expériences de groupes similaires de personnes qui reçoivent des traitements différents au cours de la même période doivent être comparées. Al-Razi l'a reconnu il y a plus de 1000 ans puisque, pour pouvoir tirer des conclusions sur la façon de traiter les patients présentant des signes précoces de méningite, il a traité un groupe de patients et s'est intentionnellement abstenu de traiter un groupe de comparaison ([al-Razi IXe siècle](#)).



Il est nécessaire de procéder à des comparaisons avec la nature et avec d'autres traitements pour réaliser des essais contrôlés des traitements. [Pour que ces comparaisons soient fiables, elles doivent tenir compte des incertitudes véritables](#), éviter les [biais](#) et [l'effet du hasard](#), et être [interprétées avec prudence](#).

Cite as: Editorial commentary (2007). Pourquoi des comparaisons sont-elles essentielles? The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Next essay: [Pourquoi les comparaisons doivent-elles tenir compte des incertitudes véritables](#)

Select essay:

Références

al-Razi (10e siècle CE; 4e siècle AH). Kitab al-Hawi fi al-tibb [The comprehensive book of medicine].

Asher R (1972). Talking sense. Londres : Pitman Medical.

Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Canadian Medical Association Journal 12: 141-146.

Behring, Boer, Kossel H (1893). Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherieheilserum. Deutsche Medicinische Wochenschrift 17: 389-393.

Colebrook L, Purdie AW (1937). Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulphanilamide. Lancet 2: 1237-1242 & 1291-1294.

Cullen W (1772). Clinical lectures. Edimbourg, février-avril, 218-9.

Cummngs R (1805). Medical and Physical Journal, page 6.

Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine 344: 1031-1037.

Flint A (1863). A contribution toward the natural history of articular rheumatism; consisting of a report of thirteen cases treated solely with palliative measures. American Journal of the Medical Sciences 46: 17-36.

Forbes J (1846). Homeopathy, allopathy and 'young physic.' British and Foreign Medical Review 21: 225-265.

Holmes OW (1861). Currents and countercurrents in medical science. In: Works, 1861 Vol ix, p 185.

Martini P (1932). Methodenlehre der Therapeutischen Untersuchung. Berlin: Springer.

McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP (2003). Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? BMJ 327: 1332-1335.

Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet 1: 582-596.

Ministère des Affaires intérieures (1823). [Conclusion du Conseil médical sur le traitement homéopathique]. Zhurnal Ministerstva Vnutrennih del, 3: 49-63.

Minot GR, Murphy WP (1926). Treatment of pernicious anaemia by a special diet. JAMA 87: 470-476.

Paré A (1575). Les oeuvres de M. Ambroise Paré conseiller, et premier chirurgien du Roy avec les figures & portraits tant de l'Anatomie que des instruments de Chirurgie, & de plusieurs Monstres. Paris: Gabriel Buon.

Parry CH (1786). Experiments relative to the medical effects of Turkey Rhubarb, and of the English Rhubarbs, No. I and No. II made on patients of the Pauper Charity. Letters and Papers of the Bath Society III: 431-453.

Rivers WHR (1908). The influence of alcohol and other drugs on fatigue. Londres: Edward Arnold.

Roux E, Martin L, Chaillou A (1894). Trois cent cas de diphtérie traité par le sérum antidiphthérique. Annales de l'Institut Pasteur 8: 640-661.

Schleisner PA (1849). *Island fra et lægevidenskabeligt Synspunkt*. København: Boghandler Iversen.

Sutton HG (1865). Cases of rheumatic fever, treated for the most part by mint water. Compilé dans les livres cliniques du Dr Gull, avec des remarques sur l'histoire naturelle de cette maladie. Rapport hospitalier de Guy 11: 392-428.

Tibi S (2005). *The medicinal use of opium in ninth-century Baghdad*. Leiden: Brill.

[Home](#)

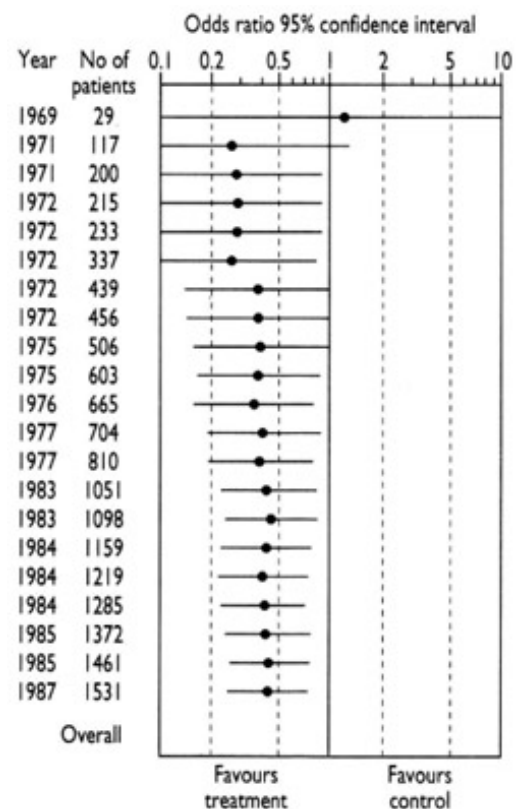
[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

Pourquoi les comparaisons doivent-elles tenir compte des incertitudes véritables

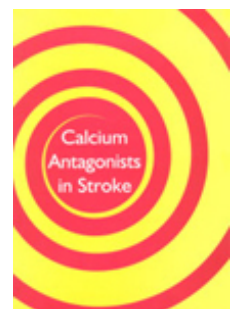
Un volume important de recherche est effectué même lorsqu'il n'existe pas d'incertitudes véritables. Parfois, les chercheurs qui ont fait de réaliser une étude systématique des essais passés des traitements avant d'entreprendre d'autres études ne reconnaissent pas (ou choisissent d'ignorer le fait) que les incertitudes relatives aux effets du traitement ont déjà été prises en compte de façon convaincante. Cela signifie que les personnes qui participent à la recherche se voient parfois refuser un traitement qui pourrait les aider, pour qu'on leur administre un traitement dont il est probable qu'il sera nocif.

Le diagramme qui accompagne ce paragraphe et le paragraphe suivant illustre l'accumulation des éléments de preuve tirés d'essais contrôlés réalisés pour déterminer si les antibiotiques (par rapport à des placebos inactifs) réduisent le risque de décès postopératoire chez les personnes ayant subi une chirurgie intestinale (Lau et al. 1995). Il est fait mention de la première étude contrôlée en 1969. Les résultats de cette petite étude ne lèvent pas toutes les incertitudes sur l'utilité des antibiotiques – la ligne horizontale représentant les résultats recouvre la ligne verticale qui sépare les effets positifs des effets négatifs des antibiotiques. À juste titre, cette incertitude a été traitée dans le cadre d'autres effets au début des années 70.



À mesure que les éléments de preuve se sont accumulés, toutefois, il est apparu clairement vers le milieu des années 70 que les antibiotiques réduisent les risques de décès après une opération chirurgicale (la ligne horizontale se situe clairement du côté de la ligne verticale montrant les effets positifs du traitement). Pourtant, les chercheurs ont continué à réaliser des études jusqu'à la fin des années 80. La moitié des patients qui ont reçu des placebos au cours de ces études ultérieures se sont ainsi vus refuser une forme de soin dont il avait été démontré qu'il réduisait le risque de décès après leurs opérations. Comment cela a-t-il pu se produire ? C'est probablement parce que les chercheurs ont continué à entreprendre des recherches sans procéder à un examen systématique des éléments de preuve existants. Ce comportement demeure trop courant au sein de la communauté des chercheurs, en partie du fait que certaines des mesures d'incitation dans le monde de la recherche – d'ordre commercial et universitaire – ne font pas passer les intérêts des patients en premier (Chalmers 2000).

Les patients et les participants à ces activités de recherche peuvent également souffrir du fait que les chercheurs n'ont pas systématiquement examiné les éléments de preuve pertinents tirés de la recherche animale avant d'entamer des essais sur les hommes. Une équipe néerlandaise a passé en revue l'expérience tirée d'essais réalisés sur plus de 7 000 patients pour un nouveau médicament anti-calcique administré à des personnes ayant eu une attaque cérébrale. Ils n'ont trouvé aucun élément factuel appuyant un accroissement de son utilisation dans la pratique (Horn et Limburg 2001). Cela les a amenés à s'interroger sur la qualité et les conclusions de la recherche animale qui avait donné lieu à la recherche sur les patients. Leur examen des études animales a révélé que celles-ci n'avaient jamais suggéré que ce médicament serait utile pour l'homme (Horn et al. 2001).



Le plus souvent, si la recherche traite pas des incertitudes véritables, c'est simplement parce que les chercheurs n'ont pas la discipline suffisante pour examiner les éléments de preuve existants pertinents de façon systématique avant d'entreprendre de nouvelles études. Il arrive cependant que les raisons de ce phénomène soient plus

sinistres. Les chercheurs peuvent être informés des éléments de preuve existants mais ils souhaitent concevoir des études de façon à s'assurer que leurs propres recherches donnent des résultats favorables pour des traitements particuliers. Habituellement, mais ce n'est pas toujours le cas, c'est pour des raisons commerciales (Djulbegovic et al. 2000 ; Sackett et Oxman 2003). Ces études sont délibérément conçues pour constituer des essais non fiables de traitements. Ce résultat peut être obtenu en omettant un traitement de comparaison connu pour aider les patients (comme dans l'exemple ci-dessus), ou en administrant les traitements de comparaison à des doses trop faibles (de sorte qu'ils ne fonctionnent pas bien), ou à des doses trop élevées (de sorte qu'ils ont davantage d'effets secondaires) ([voir le commentaire de Mann et Djulbegovic](#)). Cela peut aussi résulter d'un suivi des patients sur une période trop courte (qui ne permet pas de détecter les effets tardifs des traitements), et de l'utilisation de mesures de résultats ('éléments auxiliaires') qui n'ont que peu, voire pas de corrélation avec les résultats qui importent pour les patients.

Les lecteurs du présent essai peuvent être surpris d'apprendre que les comités d'éthique de la recherche mis en place ces dernières décennies pour veiller au caractère éthique de la recherche n'ont eu que peu d'influence sur ces fautes dans le domaine de la recherche. La plupart de ces comités ne se sont pas acquittés de leurs responsabilités envers ceux qu'ils auraient dû protéger dans la mesure où ils n'ont pas obligé les chercheurs et les sponsors cherchant à obtenir l'approbation de nouveaux essais à examiner les éléments de preuve systématiquement (Savulescu et al. 1996 ; Chalmers 2002). Le fait que les comités d'éthique de la recherche n'aient pas su protéger les patients et le public de façon efficace à cet égard souligne bien à quel point il est important d'améliorer les connaissances générales sur les caractéristiques des essais contrôlés des traitements médicaux.

Cite as: Editorial commentary (2007). Pourquoi les comparaisons doivent-elles tenir compte des incertitudes véritables. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Next essay: [Éviter des comparaisons biaisées](#)

Select essay:

Références

Chalmers I. Current Controlled Trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8.

Disponible sur: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>

Chalmers I (2002). Lessons for research ethics committees. *Lancet* 359:174.

Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH (2000). The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 356:635-638.

Horn J, Limburg M (2001). Calcium antagonists for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Oxford: Update Software.

Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Luiten PGM, Limburg M (2001). Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischaemia: a systematic review. *Stroke* 32:2433-38.

Lau J, Schmid CH, Chalmers TC (1995). Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 48:45-57.

Mann H, Djulbegovic B. Why comparisons must address genuine uncertainties. James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Sackett DL, Oxman AD (2003). HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-1445.

Savulescu J, Chalmers I, Blunt J (1996). Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 313:1390-1393.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

Éviter des comparaisons biaisées

Certains traitements ont des effets spectaculaires ([cliquer ici pour consulter la liste des fichiers pertinents](#)). Il peut s'agir d'effet non désirés et spécifiques, par exemple lorsqu'une personne fait une réaction allergique à un antibiotique. Les traitements peuvent aussi avoir des effets positifs extraordinaires, comme l'adrénaline en cas de réactions allergiques mettant en jeu le pronostic vital (McLean-Tookey et al. 2003). Ces effets spectaculaires sont toutefois rares. Habituellement, les effets des traitements sont plus modestes, mais ils méritent toutefois d'être connus, comme la prise d'aspirine pour réduire le risque de crise cardiaque ([Elwood 2004](#)).

Par exemple, l'aspirine n'empêche pas tous les décès prématurés après une crise cardiaque, mais elle réduit la probabilité de décès de 20 % environ, ce qui est important pour une condition aussi courante. Pour que ces effets modérés mais importants de la plupart des traitements soient détectés de façon fiable, il faut veiller à ce que des comparaisons biaisées ne nous amènent pas à croire que des traitements sont utiles alors qu'ils sont inefficaces voire nocifs, ou encore qu'ils sont inutiles alors qu'ils peuvent en fait être efficaces.

Les biais dans les essais de traitements sont les influences et les facteurs qui peuvent déboucher sur des conclusions relatives aux effets des traitements qui diffèrent systématiquement de la réalité. Bien qu'un grand nombre de biais puissent avoir un effet de distorsion sur les résultats de la recherche dans le domaine de la santé (Sackett 1979), dans *la James Lind Library*, nous nous sommes concentrés sur les biais qui doivent être réduits au minimum dans des essais contrôlés des traitements. Il s'agit des biais suivants :

- [les biais dus à des différences entre les personnes comparées](#);
- [les biais dus à des différences dans la façon dont les résultats du traitement sont évalués](#);
- [la communication biaisée des éléments de preuves disponibles](#); et
- [un choix biaisé parmi les éléments de preuves disponibles](#).

Le fait d'ignorer ces biais (ou parfois d'en tirer parti sans scrupules) peut amener à croire qu'un nouveau traitement est meilleur qu'un traitement existant alors que ce n'est pas le cas. Cela pourrait résulter du fait que les conclusions reposent:

- sur des études qui comparent les progrès de personnes qui sont en relativement bonne santé auxquelles le nouveau traitement a été administré avec les progrès de personnes relativement malades auxquelles le traitement habituel a été administré ([biais dans la répartition](#)).
- sur des études où il est probable que les résultats du traitement sont biaisés en faveur d'un nouveau traitement, par exemple en comparant les opinions des personnes qui savent qu'elles ont reçu un nouveau traitement onéreux avec les avis de personnes qui peuvent être déçues de continuer à utiliser un traitement habituel sans éclat ([biais des observateurs ou de la mesure](#)).
- uniquement sur des études qui présentent un nouveau traitement sous un jour favorable, et pas sur celles qui suggèrent qu'il pourrait être nocif, qui souvent ne sont pas communiquées ([biais dans la communication des données](#)).
- sur une sélection et une interprétation biaisées des éléments de preuve disponibles à l'appui d'un point de vue donné ([biais de l'examineur](#)).

Habituellement, les essais non fiables de traitement qui résultent de ces biais ne sont pas reconnus pour ce qu'ils sont. Toutefois, les personnes ayant des intérêts directs en jeu exploitent ces biais de façon à ce que les traitements soient présentés comme s'ils étaient meilleurs que ce n'est le cas en réalité (Sackett et Oxman 2003).

Qu'il s'agisse de biais occasionnés par inadvertance ou délibérément, les conséquences restent les mêmes : à moins que les essais de traitement ne soient fiables, certains traitements inefficaces ou nocifs sembleront utiles tandis que certains traitements utiles seront perçus comme inefficaces ou nocifs.

Cite as: Editorial commentary (2007). Éviter des comparaisons biaisées. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Next essay: [Les différences entre les personnes comparées](#)

Select essay:

Références

Elwood P (2004). The first randomised trial of aspirin for heart attack and the advent of systematic overviews of trials. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP (2003). Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 327:1332-1335.

Sackett DL (1979). Bias in analytic research. *Journal of Chronic Diseases* 32:51-63.

Sackett DL, Oxman AD (2003). HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-1445.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

Home

Contenu

jameslindlibrary.org

Éviter des comparaisons biaisées:

Différences entre les personnes comparées

Comparaison de différents traitements administrés à des groupes de personnes

Pour effectuer des comparaisons entre les traitements, il est normalement nécessaire de comparer les expériences de groupes de personnes qui ont reçu des traitements différents. Pour que ces comparaisons soient fiables, la composition des groupes doit être similaire – afin de comparer des choses effectivement comparables. Si ceux qui ont reçu un traitement ont de plus grandes probabilités de se porter mieux (ou plus mal) dans tous les cas que ceux qui reçoivent un traitement différent, ce biais dans la répartition fait qu'il est impossible d'être assuré que les résultats reflètent les effets différenciés des traitements et non les effets de la nature ou du temps qui passe.

Le chirurgien du 18e siècle, William Cheselden, était conscient du problème des 'groupes dissemblables' lorsque des chirurgiens comparait leurs taux de mortalité respectifs après des opérations pour retirer des calculs vésicaux. Cheselden soulignait qu'il était important de tenir compte de l'âge des personnes traitées par les différents chirurgiens. Il attirait l'attention sur le fait que les taux de mortalité variaient en fonction de l'âge des patients ([Cheselden 1740](#)) – les patients plus âgés avaient plus de probabilités de décéder que les patients plus jeunes. Cela signifiait que, si l'on souhaitait comparer la fréquence des décès dans des groupes de patients qui avaient subi différents types d'opérations, il fallait tenir compte des différences d'âge des patients dans les groupes de comparaison.



La comparaison des expériences et résultats de patients qui ont suivi des traitements différents par le passé est encore utilisée aujourd'hui afin d'évaluer les effets des traitements. La difficulté consiste à savoir si les groupes de comparaison étaient suffisamment similaires avant de recevoir le traitement, comme en témoigne les efforts en vue d'évaluer les effets du traitement hormonal substitutif (THS), en comparant les maladies des femmes qui ont eu recours au THS avec celles d'autres femmes qui ne l'ont pas utilisé. Comme des analyses ultérieures d'essais contrôlés du THS l'ont montré, essayer d'évaluer les effets des traitements rétrospectivement de cette façon peut parfois induire en erreur, ce qui est dangereux (McPherson 2004).

Il est rarement possible d'être totalement assuré que les groupes de comparaison sélectionnés parmi les personnes qui ont suivi un traitement par le passé sont comparables à tous égards importants avec les personnes auxquelles on a administré plus récemment un autre traitement. C'est le cas même si des informations sur les patients qui ont reçu différents traitements sont disponibles (telles que leurs âges ou leurs antécédents médicaux). Il se peut que d'autres informations qui pourraient être de la plus haute importance (comme les probabilités de guérison spontanée) ne soient tout simplement pas disponibles.

Une meilleure stratégie consiste à prévoir les comparaisons de traitements avant de démarrer le traitement. Par exemple, avant de commencer sa comparaison des six traitements contre le scorbut à bord du navire *HMS Salisbury* en 1747, James Lind a pris soin de sélectionner des patients qui en étaient à un stade similaire de cette maladie souvent mortelle. Il s'est aussi assuré qu'ils avaient la même alimentation de base et qu'ils étaient logés dans des conditions similaires. C'étaient les facteurs, en dehors du traitement, qui auraient pu influencer les probabilités de guérison ([Lind 1753](#)). Des efforts comparables doivent être déployés pour s'efforcer de s'assurer que les groupes de comparaison de traitements sont composés de personnes similaires.



Constitution non biaisée de groupes de comparaison de traitements au moyen de procédés d'alternance ou aléatoires

Bien que Lind ait veillé à s'assurer que les marins dans ses six groupes de comparaison étaient semblables, il n'a pas décrit comment il avait décidé quels marins allaient recevoir lequel des six traitements. Il n'y a qu'une façon de s'assurer que les groupes de comparaison de traitements sont établis de façon à être similaires à tous les égards significatifs, connus ou inconnus. Il s'agit de procéder selon un mode aléatoire pour constituer les groupes de comparaison de traitements, afin d'éviter une sélection biaisée pour différents traitements avant de démarrer le traitement.

Cent ans après Lind, un médecin militaire, Graham Balfour, a illustré comment cela pouvait être appliqué dans le cadre d'un test pour déterminer si la belladone évitait la scarlatine chez les enfants. Dans l'orphelinat militaire dont il était responsable, il a suivi un processus d'alternance – "afin d'éviter l'imputation de la sélection" - pour décider lesquels parmi les



garçons recevraient et ne recevraient pas de belladone ([Balfour 1854](#)). L'alternance est l'une des diverses méthodes non biaisées pour la constitution de groupes de comparaison de traitements similaires avant d'administrer les traitements faisant l'objet de la comparaison. Au cours de la première moitié du 20^e siècle, il existe de nombreux exemples de groupes de comparaison de traitements constitués selon la méthode de l'alternance ou de la rotation (par exemple [Hamilton 1816](#); [MRC 1944](#)), ou par tirage au sort ([Colebrook 1929](#)) – par exemple, à l'aide de dés ([Doull et al. 1931](#)), de perles de couleur ([Theobald 1937](#)), ou par des numéros aléatoires ([Bell 1941](#); [MRC 1948](#); [MRC 1950](#); [MRC 1951](#)). Cette 'répartition aléatoire' est l'unique caractéristique, mais d'une importance cruciale, de la catégorie des essais contrôlés appelés 'randomisés'. Une répartition aléatoire (à ne pas confondre avec une distribution désordonnée) signifie que les probabilités qu'il se passe quelque chose sont connues, mais qu'il n'est pas possible d'anticiper les résultats pour une occasion particulière. Ainsi, par exemple, si une pièce est utilisée pour randomiser, la probabilité de tomber sur face est de 50 %, mais il est impossible de connaître le résultat à l'avance lorsque l'on tire à pile ou face.



Comme cela est illustré dans l'essai que l'on peut consulter en [cliquant ici](#), procéder par tirage au sort est une technique ancestrale de prise de décisions justes. Ces méthodes contribuent à s'assurer que les groupes de comparaison ne sont pas composés de différents types de personnes. Des facteurs importants connus et mesurés, tels que l'âge, peuvent être vérifiés. Toutefois, on peut supposer que des facteurs non mesurés qui peuvent avoir une influence sur la guérison, comme le régime alimentaire, l'occupation et l'anxiété, vont s'équilibrer dans l'ensemble. Si vous voulez voir comment une répartition aléatoire génère des groupes de personnes similaires ([cliquez ici pour une démonstration](#)).

À mesure que le recours à la répartition par alternance ou randomisée pour la constitution de groupes de patients non biaisés s'est répandue pour la comparaison de différents traitements, il est apparu clairement qu'il était nécessaire de respecter strictement les modes de répartition pour éviter de créer des groupes de comparaison de traitements biaisés ([MRC 1934](#)). Le risque de répartition biaisée peut être aboli si les méthodes de répartition des traitements sont cachées à ceux qui prendront la décision de participer aux comparaisons de traitements – en bref, pour éviter qu'ils ne trichent, biaisant ainsi les comparaisons ([MRC 1944](#); [MRC 1948](#); [MRC 1950](#); [MRC 1951](#)).



Éviter des pertes biaisées dans les groupes de comparaison de traitements

Après avoir pris la peine de s'assurer que les groupes de comparaison de traitements sont constitués de façon à assurer que les comparaisons seront réalisées entre des éléments comparables, il est important d'éviter d'introduire un biais à la suite du retrait sélectif de patients des groupes de comparaison. Dans la mesure du possible, les similarités entre les groupes devraient être préservées en assurant un suivi de toutes les personnes affectées aux groupes de comparaison de traitements et en veillant à ce qu'elles soient toutes incluses dans l'analyse principale des résultats des essais – ce qu'il est convenu d'appeler le 'principe de vouloir traiter' ([Bell 1941](#)).

Faute de quoi, les essais sur les traitements pourraient ne pas être fiables. Prenons, par exemple, deux façons très différentes de traiter des personnes qui ont des étourdissements du fait que les vaisseaux sanguins qui irriguent leur cerveau sont partiellement bloqués. Le traitement pour cette condition peut être important car ces personnes qui sont sujettes à des étourdissements pour cette raison courent un risque accru d'attaque cérébrale, qui pourrait les laisser paralysées, ou même les tuer. L'un des traitements pour ces étourdissements consiste à prendre de l'aspirine pour éviter que le blocage des vaisseaux n'empire ; l'autre exige une opération chirurgicale pour essayer de supprimer le blocage dans le vaisseau sanguin.

Une comparaison fiable de ces deux méthodes de traitement des étourdissements exigerait de créer deux groupes de personnes au moyen d'une méthode de répartition non biaisée (telle que la randomisation). La comparaison commencerait donc en comparant deux groupes de patients similaires, puis les fréquences respectives d'attaques ultérieures chez ces patients. Mais si la fréquence des attaques dans le groupe traité par chirurgie n'était répertoriée que parmi les patients qui avaient survécu aux suites immédiates de l'opération, le fait important que l'opération elle-même peut occasionner une attaque et le décès du patient ne serait pas pris en compte. Cela aboutirait à une comparaison non fiable des deux traitements, ce qui se traduirait par une vision biaisée et faussement optimiste des effets de l'opération. On ne comparerait pas alors des choses comparables.

La principale comparaison dans des essais randomisés doit reposer, dans toute la mesure du possible, sur toutes les personnes censées recevoir chacun des traitements comparés, sans exceptions, et dans les groupes auxquels elles étaient initialement affectées. Si ce principe n'est pas respecté, les personnes peuvent recevoir des informations biaisées sur les effets globaux des traitements.

Cite as: Editorial commentary (2007). Différences entre les personnes comparées. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Show JLL records: illustrating [control of allocation bias](#) and [crossover test](#)

Next essay: [Les différences dans la façon dont les résultats du traitement sont évalués](#)

Select essay:

Références

Balfour TG (1854). Cité dans West C. Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood. Londres, Longman, Brown, Green and Longmans, p 600.

Bell JA (1941). Pertussis prophylaxis with two doses of alum-precipitated vaccine. Public Health Reports 56: 1535-1546.

Cheselden W (1740). The anatomy of the human body. 5th edition. Londres: William Bowyer.

Colebrook D (1929). Irradiation and health. Medical Research Council Special Report Series No.131.

Doull JA, Hardy M, Clark JH, Herman NB (1931). The effect of irradiation with ultra-violet light on the frequency of attacks of upper respiratory disease (common colds). American Journal of Hygiene 13: 460-77.

Hamilton AL (1816). Dissertatio Medica Inauguralis De Synocho Castrensi (Inaugural medical dissertation on camp fever). Edimbourg: J Ballantyne.

Lind J (1753). A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edimbourg: Imprimé par Sands, Murray et Cochran pour A Kincaid et A Donaldson.

McPherson K (2004). Where are we now with hormone replacement therapy? BMJ 328: 357-358.

Medical Research Council Therapeutic Trials Committee (1934). The serum treatment of lobar pneumonia. BMJ 1: 241-245.

Medical Research Council (1944). Clinical trial of patulin in the common cold. Lancet 2: 373-5.

Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. BMJ 2: 769-782.

Medical Research Council (1950). Clinical trials of antihistaminic drugs in the prevention and treatment of the common cold. BMJ 2: 425-431.

Medical Research Council (1951). The prevention of whooping-cough by vaccination. BMJ 1: 1463-1471

Parry CH (1786). Experiments relative to the medical effects of Turkey Rhubarb, and of the English Rhubarbs, No. I and No. II made on patients of the Pauper Charity. Letters and Papers of the Bath Society III: 407-422.

Silverman WA, Chalmers I. Casting and drawing lots. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Theobald GW (1937). Effect of calcium and vitamin A and D on incidence of pregnancy toxæmia. Lancet 2: 1397-1399.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

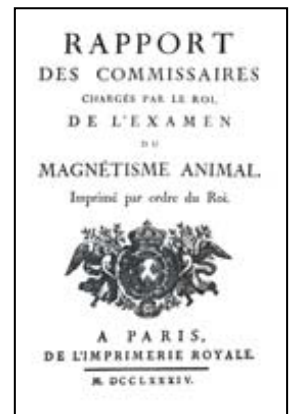
Éviter des comparaisons biaisées:

Différences dans la façon dont les résultats des traitements sont évalués

Procéder en aveugle pour réduire le biais dans l'évaluation des résultats des traitements

Pour certains résultats utilisés en vue d'évaluer le traitement – la survie, par exemple – il est très improbable que l'évaluation soit biaisée car cela ne donne pas vraiment lieu à une interprétation subjective. C'était le cas pour certains essais réalisés au 18^e siècle sur les procédures chirurgicales, où la survie était la principale mesure de la réussite ou de l'échec du traitement ([Faure 1759](#)). L'évaluation de la plupart des autres résultats, toutefois, est toujours subjective (comme pour les symptômes des patients), ou peut l'être. Les biais qui débouchent sur ces perceptions erronées sont appelés biais liés à l'observateur. Ils occasionnent un problème particulier lorsque des personnes croient qu'elles « connaissent » déjà l'effet du traitement, ou lorsqu'elles ont des raisons particulières de préférer l'un des traitements qui fait l'objet de la comparaison. Lorsque des mesures ne sont pas prises pour réduire les évaluations de résultats biaisées dans les comparaisons de traitements, les effets du traitement sont généralement surestimés (Schulz et al. 1995). Plus l'élément de subjectivité dans l'évaluation des résultats est important, plus il sera nécessaire de réduire ces biais liés à l'observateur afin d'assurer des essais fiables sur les traitements.

Dans ces circonstances courantes, il est souhaitable dans le cadre des essais contrôlés que les patients et les médecins procèdent à l'aveugle. L'évaluation en aveugle (masquée) la plus ancienne d'un traitement semble avoir été réalisée par une commission d'enquête nommée par Louis XVI en 1784 pour vérifier les allégations d'Anton Mesmer sur les effets du 'magnétisme animal' ([Commission Royale 1784](#)). La commission a été chargée d'évaluer si les effets prétendus de cette nouvelle méthode de guérison étaient dus à une force 'réelle' ou à des 'illusions de l'esprit'. Des personnes portant un bandeau sur les yeux ont été informées qu'elles recevaient ou non du magnétisme alors qu'en fait c'était parfois l'inverse. Les personnes étudiées n'ont ressenti les effets du 'magnétisme animal' que lorsqu'on leur avait dit qu'elles recevaient ce traitement (Kaptchuk 1998 ; Schulz et al. 2002).



Utilisation de placebos pour procéder en aveugle

Quelques années après les tests sur les effets du magnétisme animal, John Haygarth a réalisé une expérience au moyen d'un faux dispositif (un placebo) pour obtenir un résultat en aveugle ([Haygarth 1800](#)). Le petit dessin qui accompagne ce paragraphe montre un médecin qui traite un client fortuné avec un instrument breveté et commercialisé par Elisha Perkins. Perkins prétendait que ses '[tracteurs](#)' – de petites tiges en métal – guérissaient toute une série de maladies grâce à la 'force électrophysique'. Dans un pamphlet intitulé '*Of the imagination as a cause and as a cure of disorders of the body: exemplified by fictitious tractors*' (*De l'imagination comme cause et remède aux désordres du corps: illustré par des tracteurs fictifs*), John Haygarth explique comment il a soumis les allégations de Perkins à un essai contrôlé. Parmi une série de patients qui n'étaient pas informés des détails de son évaluation, il a eu recours à une étude croisée pour comparer les tracteurs métalliques brevetés (qui étaient censés opérer grâce à la « force électrophysique ») avec des « tracteurs » en bois qui semblaient identiques ('tracteurs placebo'). Il lui a été impossible de détecter le moindre effet positif des tracteurs métalliques ([Haygarth 1800](#)).



Les essais contrôlés réalisés par John Haygarth sur les tracteurs de Perkins constituent un exemple ancien de l'utilisation de placebos afin de procéder en aveugle pour réduire les biais dans l'évaluation du résultat des traitements. Les placebos sont devenus un outil de recherche dans le cadre des débats sur l'homéopathie, l'autre grande méthode de soins non conventionnels du 19^e siècle. Les homéopathes ont souvent utilisé des essais en aveugle et des contrôles par placebo pour des "démonstrations", qui testaient les effets de leurs remèdes sur des volontaires en bonne santé ([Löhner 1835](#); Kaptchuk 1998). L'un des essais les plus sophistiqués contrôlé par placebo s'est déroulé sous l'égide de l'Académie de médecine de Milwaukee en 1879-1880. Il s'agissait d'un essai en double aveugle au cours duquel ni les patients ni le personnel chargé de l'expérience ne savaient quels étaient les patients qui recevaient un véritable traitement homéopathique et quels étaient ceux qui recevaient un comprimé de sucre ([Storke et al. 1880](#)).

Ce n'est que beaucoup plus tard qu'une attitude plus sceptique au sein de la médecine traditionnelle a amené à reconnaître qu'il était nécessaire d'adopter des évaluations en aveugle et des placebos pour évaluer la validité de ses propres assertions. Inspirés principalement par des pharmacologues, les chercheurs allemands ont peu à peu adopté une évaluation masquée. Par exemple, en 1918, Adolf Bingel a indiqué qu'il s'était efforcé d'être "aussi objectif que possible" pour la comparaison de deux traitements différents contre la diphtérie ([Bingel 1918](#)). Il s'est efforcé de déterminer



si lui-même ou ses collègues pouvaient deviner quels patients avaient reçu quel traitement: "Je ne m'en suis pas tenu à mon seul jugement mais j'ai demandé l'avis des médecins adjoints du service de la diphtérie, sans les informer de la nature du sérum testé. Ainsi, leur jugement n'était teinté d'aucun préjugé. Je serais ravi de voir mes observations vérifiées sur une base indépendante et je recommande vivement cette méthode 'en aveugle' à cette fin ". ([Bingel 1918](#)). En fait, aucune différence n'a été détectée entre les deux traitements. Une solide tradition d'évaluation en aveugle s'est développée en Allemagne, et cela a été codifié par le pharmacologue clinique Paul Martini ([Martini 1932](#)).

Les évaluations en aveugle dans le monde anglophone moderne ont démarré alors que les pharmacologues étaient influencés par la tradition allemande, ainsi que par un mouvement autochtone de 'chasse aux charlatans' qui avait recours à des évaluations masquées (Kaptchuk 1998). Dans les années 30, ils étaient à la pointe de l'utilisation de contrôles par placebo dans le cadre des expériences cliniques. Par exemple, deux des premiers essais contrôlés du Medical Research Council du Royaume-Uni portaient sur des traitements pour le rhume. Il aurait été très difficile d'en interpréter les résultats si la technique 'en double aveugle' n'avait pas été utilisée pour éviter que les patients et les médecins sachent quels étaient les patients qui avaient reçu les nouveaux médicaments et lesquels avaient reçu des placebos ([MRC 1944](#); [MRC 1950](#)). Les arguments rigoureux de Harry Gold sur l'importance des évaluations en aveugle semblent avoir eu une influence particulièrement considérable aux États-Unis ([Conférence sur la Thérapie 1954](#)).

Des observateurs en aveugle lorsqu'il est impossible de procéder avec les patients et les médecins en aveugle

Parfois il est tout simplement impossible de tenir les patients et les docteurs dans l'ignorance de l'identité des traitements comparés, par exemple, lorsque des traitements chirurgicaux sont comparés à des traitements médicamenteux ou à l'absence de traitement. Même dans ces circonstances, des mesures peuvent toutefois être prises afin de réduire les risques d'évaluation biaisée des résultats des traitements. Des observateurs indépendants peuvent être tenus dans l'ignorance des traitements qui sont administrés aux patients. Par exemple, au début des années 40, un test comparait les patients atteints de tuberculose pulmonaire recevant ce qui était alors le traitement habituel – l'alitement – avec d'autres patients à qui l'on administrait en outre des injections du médicament streptomycine. Les chercheurs ont estimé qu'il ne serait pas éthique d'injecter des placebos inactifs aux patients alités simplement pour que les essais soient menés en aveugle sous l'angle des patients et des médecins qui les traitaient ([MRC 1948](#)), mais ils ont pris d'autres précautions pour réduire le biais de l'évaluation des résultats. Bien qu'il y ait eu peu de risque d'évaluation biaisée du résultat principal (la survie), la subjectivité aurait pu biaisé l'évaluation des radios des poumons. C'est pourquoi ces radios ont été évaluées par des médecins qui ignoraient s'ils évaluaient le résultat chez un patient ayant reçu de la streptomycine ou chez un patient auquel seul l'alitement avait été prescrit.

De pair avec la randomisation, l'évaluation masquée, si possible avec des placebos, est aujourd'hui devenue l'une des composantes méthodologiques cruciales des essais contrôlés de traitements.

Cite as: Editorial commentary (2007). Différences dans la façon dont les résultats des traitements sont évalués. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Show JLL records: illustrating [control of observer bias](#)

Next essay: [Interprétation de comparaisons non biaisées](#)

Select essay:

Références

Bingel A (1918). Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Deutsches Archiv für Klinische Medizin 125:284-332.

Commission Royale (1784). Rapport des commissaires chargés par le roi du magnétisme animal. Paris : Imprimerie royale.

Conference on Therapy (1954). How to evaluate a new drug. American Journal of Medicine 17:722-727.

Faure (1759). Recueil des pièces qui ont concouru pour le prix de L'Académie Royale de Chirurgie. Vol 8. Paris, P.A.I Le Prieur.

Haygarth J (1800). Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body: exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Bath : R. Crutwell.

Kaptchuk TJ (1998). Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. Bulletin of the History of Medicine 72:389-433.

Löhner G (1835), on behalf of a Society of truth-loving men. Die Homoöopathischen Kochsalzversuche zu Nürnberg [The homeopathic salt trials in Nuremberg].

Martini P (1932). Methodenlehre der Therapeutischen Untersuchung. Berlin :Springer.

Medical Research Council (1944). Clinical trial of patulin in the common cold. Lancet 2:373-375.

Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. BMJ 2:769-782.

Medical Research Council (1950). Clinical trials of antihistaminic drugs in the prevention and treatment of the common cold. BMJ 2:425-431.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995). Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 273:408-412.

Schulz KF, Chalmers I, Altman D (2002). The landscape and lexicon of blinding. Annals of Internal Medicine 136:254-259.

Storke EF, Martin R, Rosenkrans EM, Ford J, Schloemilch A, McDermott GC, Carlson OW (1880). Final report of the Milwaukee test of the thirtieth dilution. Homeopathic Times: A Monthly Journal of Medicine, Surgery and the Collateral Sciences 7:280-281.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

[Home](#)[Contenu](#)[jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)

Interprétation de comparaisons non biaisées

Une comparaison fiable des traitements [évite des comparaisons biaisées](#). Il faut pour cela prendre des mesures afin de réduire au minimum [les biais dus aux différences entre les patients comparés](#), ainsi que [les biais dus aux différences dans la façon dont les résultats des traitements sont évalués](#).

Même si ces biais ont pu être évités, toutefois, l'interprétation de comparaisons non biaisées est rarement simple. Par exemple, les éventuelles [différences entre les méthodes de traitement prévues et les traitements reçus](#) ont-elles été pris en compte, et a-t-on tenu compte de [l'effet du hasard](#)?

Parfois, une nouvelle étude fournit des preuves très solides des effets d'un traitement. Par exemple, des dizaines de milliers de personnes ont participé à une étude remarquable qui a montré qu'un comprimé d'aspirine pouvait considérablement réduire le risque de décès chez les personnes qui font des crises cardiaques (ISIS-2 1988). Ce n'est que très rarement toutefois qu'une étude fournit à elle seule ce type de preuves solides, et il est donc important lorsqu'on lit les rapports de la plupart des études de se demander si les nouvelles preuves ont été intégrées aux [revues systématiques de tous les autres éléments de preuve pertinents](#). Dans l'affirmative, des mesures ont-elles été prises au cours de ce processus de synthèse en vue de réduire au minimum l'impact de la [communication biaisée des éléments de preuve disponibles](#) et de la [sélection biaisée parmi les preuves disponibles](#)? A-t-on envisagé la possibilité de [réduire l'effet du hasard au moyen de méta-analyses](#)?

Cite as: Editorial commentary (2007). Interprétation de comparaisons non biaisées. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Next essay: [Les différences entre les méthodes de traitement prévues et les traitements effectivement reçus](#)

Select essay:

Références

ISIS-2 Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group (1988). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2: 349 60.

[Home](#)[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

[Home](#)[Contenu](#)[jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)

Interprétation des comparaisons non biaisées:

Différences entre les méthodes de traitement prévues et les traitements effectivement reçus

Les essais contrôlés des traitements médicaux doivent être soigneusement planifiés. Les documents qui définissent ces plans sont appelés des protocoles, et, entre autres, ils spécifient les détails sur les traitements qui seront comparés. Néanmoins, les plans les mieux formulés ne fonctionnent pas toujours comme prévu. Les traitements effectivement reçus par les patients dans le cadre des essais diffèrent parfois de ceux qu'il était prévu qu'ils reçoivent. Ces écarts par rapport aux intentions annoncées doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats des comparaisons de traitement.

L'une des raisons qui expliquent l'introduction des placebos dans l'évolution des essais contrôlés des traitements médicaux consistait à réduire les variations par rapport aux méthodes de traitement prévues (Kaptchuk 1998). Mais la situation peut déraiper même dans les essais contrôlés avec placebo. Au cours de la deuxième guerre mondiale, les personnes qui souffraient de rhumes recevaient une solution médicamenteuse appelée patuline et une comparaison a été réalisée avec d'autres personnes qui ne recevaient que le fluide dans lequel le médicament avait été dissout ([MRC 1944](#)). L'analyse des résultats n'a pas mis en exergue d'effets positifs du médicament, mais une préoccupation s'est alors fait jour sur la possibilité que le liquide utilisé pour dissoudre le médicament aurait pu l'inactiver. En d'autres termes, plus de 1000 patients pourraient avoir participé à une comparaison de deux traitements inactifs ! Heureusement, les essais ont confirmé que la patuline utilisée dans le cadre de l'essai était bel et bien active, bien qu'elle n'ait eu aucun effet notable sur les rhumes (Chalmers et Clarke 2004)!

Les traitements reçus peuvent différer des traitements prévus pour toute une série de raisons. Par exemple, les médecins peuvent décider que le traitement qui a été administrés à certains patients dans le cadre d'une comparaison officielle de traitements ne devrait pas leur être administré; les patients peuvent rejeter les traitements qui leur sont administrés, ou ne pas les prendre comme prévu; des doses du traitement différentes de celles qui étaient prévues peuvent être administrées; ou les stocks pour l'un des traitements peuvent être épuisés.

Par exemple, lorsque des différences sont apparues dans les résultats de traitements apparemment identiques pour la leucémie chez des enfants britanniques et américains, une enquête a révélé que les résultats moins bons en Grande-Bretagne s'expliquaient du fait que les cliniciens britanniques n'étaient pas disposés à poursuivre la chimiothérapie lorsque les terribles effets toxiques du traitement apparaissaient (Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Children 1986).

C'est pourquoi les interprétations des essais contrôlés doivent tenir compte de la possibilité que les traitements reçus n'étaient pas ceux initialement prévus. S'il existe des écarts entre l'intention et la pratique, il est important de tenir compte des implications que cela peut avoir pour l'interprétation des éléments de preuve.

Cite as: Editorial commentary (2007). Différences entre les méthodes de traitement prévues et les traitements effectivement reçus. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Next essay: [Tenir compte de l'effet du hasard](#)

Select essay:

Références

Chalmers I, Clarke M (2004). The 1944 Patulin Trial: the first properly controlled multicentre trial conducted under the aegis of the British Medical Research Council. *International Journal of Epidemiology* 32: 253-260.

Kaptchuk TJ (1998). Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine* 72: 389-433.

Medical Research Council (1944). Clinical trial of patulin in the common cold. *Lancet* 2: 373-375.

Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Children (1986). Improvement in treatment for children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1: 408-11.

[Comments welcome](#)

[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

Interprétation des comparaisons non biaisées:

Tenir compte de l'effet du hasard

Lorsque l'on compare deux traitements, toutes différences de résultats peuvent être simplement dues à l'effet du hasard. Par exemple, prenons le cas d'une comparaison entre un nouveau traitement et un traitement standard au cours de laquelle 4 personnes ont connu des améliorations avec le nouveau traitement et 6 avec le traitement standard. Il est clair que l'on aurait tort de conclure avec assurance que le nouveau traitement est moins performant que le traitement standard: ces résultats pourraient simplement refléter l'effet du hasard. Si cette comparaison était répétée, le nombre de patients qui connaîtraient une amélioration pourrait être inversé (6 contre 4), ou le résultat pourrait être le même dans les deux cas (5 contre 5), ou il pourrait s'agir d'un autre ratio encore.

Toutefois, si 40 personnes voyaient leur état s'améliorer avec le nouveau traitement et 60 avec le traitement standard, il est moins probable que l'effet du hasard puisse être à l'origine de cette différence. Et si 400 personnes connaissaient une amélioration avec le nouveau traitement contre 600 avec le traitement standard, il serait alors clairement probable que le nouveau traitement est moins bon que le traitement standard. Ainsi, le moyen de réduire les probabilités d'être induit en erreur par l'effet du hasard dans les comparaisons de traitements consiste à veiller à ce que les essais contrôlés comprennent un nombre suffisant de personnes qui enregistrent les résultats sur lesquels on espère avoir une influence, à savoir une amélioration ou une détérioration.

Dans certains cas, un très grand nombre de personnes – des milliers voire parfois des dizaines de milliers – doivent participer à des essais contrôlés pour obtenir des estimations fiables des effets des traitements. Il faut un grand nombre de participants, par exemple, si les résultats du traitement présentant un intérêt sont rares – par exemple, les crises cardiaques et les attaques cérébrales chez des femmes d'âge moyen apparemment en bonne santé qui utilisent le traitement hormonal substitutif (THS). Il faut aussi un grand nombre de participants pour pouvoir détecter sur une base fiable des effets modérés mais importants des traitements – par exemple, une réduction de 20 % du risque de décès prématuré chez les personnes ayant des crises cardiaques.

Afin d'évaluer l'effet du hasard sur les résultats des essais contrôlés, les chercheurs font appel à des 'essais statistiquement significatifs'. Lorsque les statisticiens et d'autres font référence à des 'différences significatives' entre les traitements, ils font généralement référence à des différences statistiquement significatives. Des différences statistiquement significatives entre des traitements ne revêtent pas nécessairement une importance pratique. Toutefois, des essais statistiquement significatifs sont importants car ils nous aident à éviter de conclure de façon erronée qu'il existe des différences réelles entre les traitements alors que ce n'est pas le cas – ce qu'on appelle parfois des erreurs de Type I.

Il est également important de tenir compte d'un nombre suffisamment important de résultats du traitement pour éviter un danger beaucoup plus répandu – le fait de conclure qu'il n'existe pas de différences entre les traitements alors qu'en fait il y en a. Ces erreurs sont parfois appelées erreurs du Type II. Thomas Graham Balfour était conscient de ce risque lorsqu'il a interprété les résultats de son essai sur les allégations selon lesquelles la belladone pouvait empêcher les orphelins dont il s'occupait de développer la scarlatine ([Balfour 1854](#)). Deux des 76 garçons à qui de la belladone avait été administré ont développé la scarlatine contre 2 sur 75 parmi ceux qui n'avaient pas reçu ce médicament. Balfour a noté que "ces chiffres sont trop limités pour servir de base à des déductions sur les pouvoirs prophylactiques de la belladone". Si davantage de garçons avaient développé la scarlatine, Balfour aurait pu tirer des conclusions plus sûres sur les effets possibles de la belladone. En l'occurrence, il a simplement noté que 4 cas de scarlatine sur 151 garçons était un chiffre trop bas pour pouvoir en tirer une conclusion solide.

Une méthode qui réduit les probabilités que nous soyons induits en erreur par l'effet du hasard consiste à estimer une fourchette de différences de traitements parmi lesquelles il est probable que se situent les différences réelles ([Gavarret 1840](#); Huth 2006). Les estimations à l'intérieur de cette fourchette sont appelées des intervalles de confiance. Comme illustré dans le paragraphe d'introduction de cet essai, il est probable que le fait de reproduire une comparaison de traitement donne des estimations variables des effets différentiels des traitements sur les résultats, en particulier si les estimations reposent sur un petit nombre de résultats. Les intervalles de confiance tiennent compte de cette variation. Les intervalles de confiance sont plus révélateurs que de simples tests de signification statistique, et ils contribuent donc davantage à réduire la probabilité que l'effet du hasard nous induise en erreur.

Les essais statistiques et les intervalles de confiance – qu'il s'agisse d'analyser des études individuelles ou de [méta-](#)

[analyses](#) d'un certain nombre d'études séparées mais similaires – nous aident à tenir compte de l'effet du hasard et à éviter de conclure que les traitements ont des effets ou présentent des différences lorsque ce n'est pas le cas, ou l'inverse.

Cite as: Editorial commentary (2007). Tenir compte de l'effet du hasard. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Show JLL records: illustrating [taking account of the play of chance](#)

Next essay: [Identification des effets non prévus des traitements](#)

Select essay:

Références

Balfour TG (1854). Quoted in West C. Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood. Londres, Longman, Brown, Green et Longmans, p 600.

Gavarret LDJ (1840). Principes généraux de statistique médicale: ou développement des règles qui doivent présider à son emploi. Paris: Bechet jeune & Labé.

Huth EJ (2006). Jules Gavarret's Principes Généraux de Statistique Médicale: a pioneering text on the statistical analysis of the results of treatments.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

Identification des effets non prévus des traitements

Il faut s'attendre à ce que des effets non prévus de traitements se manifestent lorsque de nouveaux traitements sont introduits à plus grande échelle. Les essais initiaux – par exemple, ceux qui sont exigés pour l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments – couvrent au mieux quelques centaines ou quelques milliers de personnes traitées pendant quelques mois. On ne pourra probablement détecter à ce stade que les effets non prévus relativement fréquents et à court terme.

Les effets de traitements qui sont rares ou prennent un certain temps avant de se manifester ne seront pas découverts tant que les essais de traitements n'auront pas duré suffisamment longtemps ou tant que l'utilisation des traitements ne se sera pas plus largement répandue. Qui plus est, de nouveaux traitements seront souvent utilisés chez des personnes qui peuvent présenter des différences importantes par rapport à celles qui ont participé aux essais initiaux. Elles peuvent être plus âgées ou plus jeunes, de l'autre sexe, plus ou moins malades, vivant dans des situations différentes, ou souffrant d'autres problèmes de santé en plus de celui pour lequel le traitement a été prescrit. Ces différences peuvent modifier les effets des traitements, et de nouveaux effets non prévus peuvent se manifester (voir le numéro spécial de [BMJ du 3 juillet 2004](#)).



La détection et la vérification des effets non prévus, qu'ils soient [positifs](#) ou [négatifs](#), se produisent habituellement de façon différente des méthodes utilisées pour évaluer les effets escomptés des nouveaux traitements. Les effets non prévus des traitements sont parfois suspectés initialement par les professionnels de la santé ou les patients. Déterminer lesquelles parmi ces impressions initiales reflètent des effets réels des traitements pose une difficulté qui n'est pas étrangère aux lecteurs des essais précédents de cette série, à savoir éviter d'être induit en erreur par des [biais](#) et [l'effet du hasard](#).

Si l'effet non prévu du traitement est frappant et se produit relativement souvent après l'utilisation du traitement, il se peut qu'il soit remarqué spontanément par les professionnels de la santé ou les patients. Par exemple, il est extrêmement rare que des bébés naissent sans membres, c'est pourquoi une soudaine augmentation du nombre de naissances de ce type dans les années 60 a naturellement éveillé des préoccupations. Toutes les mères de ces bébés avaient utilisé un nouveau médicament qui avait été mis sur le marché pour lutter contre les nausées, la [thalidomide](#), prescrit en début de grossesse, il était donc probable que ce médicament en soit la cause et il n'était pas nécessaire de procéder à beaucoup d'évaluations complémentaires. Les effets positifs non prévus des médicaments sont souvent détectés de façon similaire, par exemple, lorsqu'on s'est aperçu qu'un médicament pour traiter les psychoses avait aussi pour effet d'abaisser le cholestérol (Goodwin 1991).

Lorsqu'on détecte des rapports aussi frappants, l'effet réel non prévu du traitement est souvent confirmé par la suite ([Venning 1982](#)). Cependant, un grand nombre d'impressions sur les effets non prévus des traitements reposent sur des éléments de preuve beaucoup moins convaincants. Ainsi, de même qu'avec les essais destinés à détecter les effets espérés des traitements, la planification d'essais en vue de confirmer ou d'infirmer des effets non prévus suspectés moins frappants doit [éviter des comparaisons biaisées](#).

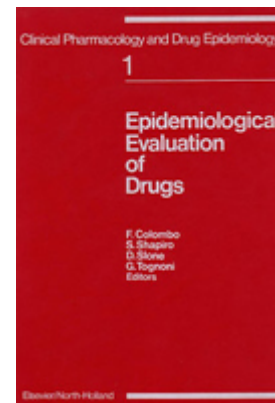
Les études pour tester si les effets non prévus suspectés du traitement sont réels doivent respecter le principe qui consiste à comparer des éléments véritablement comparables. La répartition aléatoire des traitements est la meilleure façon de procéder à cet égard. Ce n'est que rarement, toutefois, qu'il est possible d'étudier les effets suspectés d'un traitement à l'aide d'une étude complémentaire ou du suivi de personnes qui ont fait l'objet d'une répartition aléatoire des traitements avant qu'ils soient administrés (Hemminki et McPherson 1997). La difficulté consiste donc à assembler des groupes de comparaison non biaisés selon une autre méthode, souvent en utilisant des informations recueillies automatiquement lors des soins de santé.

Dans ces études, il est bon en fait que les effets suspectés n'aient pas été prévus au moment où les décisions de traitement ont été prises. En effet, cela signifie que l'on ne pouvait pas tenir compte du risque de la condition suspectée au moment où les personnes ont été sélectionnées pour le traitement : l'effet non prévu est habituellement une condition ou une maladie différente de la condition ou de la maladie pour laquelle le traitement a été prescrit (Vandenbroucke 2004a).

Par exemple, lorsque le traitement hormonal substitutif (THS) a été introduit pour le traitement des symptômes de la ménopause, il était peu probable que le risque qu'une femme développe une thrombose veineuse ait été pris en compte car la plupart des docteurs et des femmes pensaient que cela n'était pas pertinent. Il n'y avait donc pas de raison de supposer que les femmes auxquelles le THS avait été prescrit présentaient des différences en termes de risques de thrombose veineuse de celles qui ne recevaient pas ce traitement. Les fondements d'essais fiables étaient donc en place, et ceux-ci ont montré que le THS accroît le risque de thrombose veineuse.

Lorsqu'un effet non prévu suspecté a trait à un traitement pour un problème de santé courant (tel qu'une crise cardiaque) mais ne se produit pas souvent avec le nouveau traitement (ou qu'il n'est pas complètement soulagé par ce traitement), une surveillance à grande échelle des personnes qui reçoivent le traitement est nécessaire pour détecter l'effet non prévu. Par exemple, certaines personnes pensaient certes que [l'aspirine](#) pourrait réduire les risques de crise cardiaque et ont démarré des essais contrôlés de cette théorie sur des patients à la fin des années 60 ([Elwood et al. 1974](#)), toutefois la plupart des gens auraient estimé qu'il s'agissait d'une théorie très peu plausible. L'avancée décisive a eu lieu lorsqu'une vaste étude a été réalisée pour détecter les effets négatifs non prévus de médicaments : les chercheurs ont noté que les personnes admises à l'hôpital pour des crises cardiaques avaient moins de probabilités d'avoir récemment pris de l'aspirine que des patients apparemment similaires ([Boston Collaborative Drug Surveillance Group 1974](#)). Ces conclusions étaient conformes à celles d'un essai contrôlé, au cours duquel des personnes avaient été réparties de façon aléatoire dans deux groupes pour recevoir ou non de l'aspirine après une crise cardiaque. Les deux rapports ont été publiés dans le même numéro du British Medical Journal ([BMJ 1974](#)).

Les règles de base pour détecter et étudier les effets non prévus des traitements ont été énoncées clairement pour la première fois à la fin des années 70 ([Jick 1977](#); [Colombo et al. 1977](#)). Ils se sont appuyés sur l'expérience collective de l'étude des effets non prévus qui s'était accumulée à la suite de la catastrophe de la [thalidomide](#). Les spécifications pour un type important de recherches, les études de cas-témoin des effets négatifs possibles de traitements, ont été rédigées sur la base des expériences de chercheurs de Boston et d'Oxford ([Jick and Vessey 1978](#)). Compte tenu des nombreux traitements puissants introduits depuis lors, cet aspect des essais contrôlés de traitements demeure tout aussi complexe et important aujourd'hui qu'à l'époque (Vandenbroucke 2004b ; Vandenbroucke 2006 ; Papanikolaou et al. 2006).



Comme cela a été souligné dans des essais précédents de cette série, il est important de reconnaître que des rapports individuels suggérant ou écartant des soupçons quant aux effets non prévus des traitements peuvent induire en erreur. Comme pour tous les autres essais contrôlés de traitements, les effets non prévus possibles doivent être étudiés au moyen [d'examen systématiques](#) de tous les éléments de preuve pertinents, comme ceux qui ont confirmé le rapport entre le THS et les maladies cardiaques, les attaques cérébrales et le cancer du sein (Hemminki et McPherson 1997 ; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997).

Citez As: Editorial commentary (2007). Identification des effets non prévus des traitements. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Montrez JLL registres: illustrating [identification of unanticipated effects](#)

Suivant essais: [Revue systématique de tous les éléments de preuve pertinents](#)

**Choisissez
Choisissez
l'essai:**

Références

Boston Collaborative Drug Surveillance Group (1974). Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *BMJ* 1:440-443.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059 .

Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G, eds (1977). *Epidemiological Evaluation of Drugs*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1977.

Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, Hughes SJ, Renton R (1974). A randomised controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ* 1:436-440.

Goodwin JS (1991). The empirical basis for the discovery of new therapies. *Perspectives in Biology and Medicine* 35:20-36.

Hemminki E, McPherson K (1997). Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ*; 315: 149-153.

Jick H (1977). The discovery of drug-induced illness. *New England Journal of Medicine* 296: 481-485.

Jick H, Vessey M (1978). Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *American Journal of Epidemiology* 107: 1-7.

Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA (2006). Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *CMAJ* 174: 635-641.

Vandenbroucke JP (2004a). When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 363: 1728-1731.

Vandenbroucke JP (2004b). Benefits and harms of drug treatments. *BMJ* 329: 2-3.

Vandenbroucke JP (2006). What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ* 174: 645-646.

Venning GR (1982). Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 284: 249-254.

[Page d'accueil](#)

[Contenu](#)



Translated from the original English by the Pan American Health Organization.
All rights reserved. www.paho.org

[Commentaires](#)

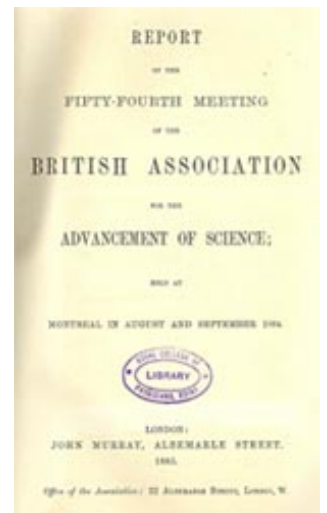
[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

Revue systématique de tous les éléments de preuve pertinents

L'un des pionniers du 20e siècle des essais contrôlés des traitements, [Austin Bradford Hill](#), a noté que les lecteurs de rapports de recherche veulent connaître les réponses à quatre questions: 'pourquoi avez-vous commencé?', 'qu'avez-vous fait?', 'qu'avez-vous trouvé?', et 'qu'est-ce que ça veut dire au fond?' (Hill 1965). La qualité de la réponse à la dernière question de Hill est particulièrement importante car c'est l'élément d'un rapport de recherche qui aura probablement le plus d'incidence sur les choix et décisions effectifs sur les traitements.

Il est très rare qu'un essai contrôlé unique apporte des éléments de preuve suffisamment solides pour fournir une réponse assurée à la question 'qu'est-ce que ça veut dire?'. Un essai contrôlé d'un traitement est habituellement un essai parmi plusieurs autres portant sur la même question. Pour avoir une réponse fiable à la question 'qu'est-ce que ça veut dire?', il est donc important d'interpréter les éléments de preuve d'un essai contrôlé donné dans le contexte d'une évaluation rigoureuse de l'ensemble des preuves tirées des essais contrôlés portant sur cette question.

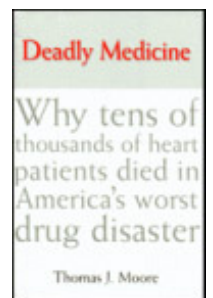
Le président de la British Association for the Advancement of Science a souligné qu'il était nécessaire d'appliquer ce principe il y a plus d'un siècle:



"Si, comme on le soupçonne parfois, la science n'était rien d'autre que l'accumulation laborieuse de faits, elle s'immobiliserait bientôt, écrasée sous son propre poids.... Deux processus sont donc à l'oeuvre, côte à côte, la réception de nouvelles données et la digestion et l'assimilation des anciennes... Les travaux qui méritent le plus d'être salués, mais j'ai bien peur que ce ne soit pas toujours le cas, sont ceux où la découverte et l'explication vont de pair, où non seulement les nouveaux faits sont présentés mais où leurs rapports avec les données préalables sont mis en exergue." ([Rayleigh 1885](#))

C'est peut-être du fait que l'application de ce principe dans la pratique n'est pas véritablement reconnue dans les cercles universitaires que très peu de rapports sur des essais contrôlés de traitements analysent leurs résultats dans le cadre d'une évaluation systématique de toutes les autres preuves pertinentes (Clarke et al. 2002). De ce fait, il est généralement difficile pour les lecteurs d'obtenir une réponse fiable à la question 'qu'est-ce que ça veut dire?' dans les rapports issus de nouvelles recherches.

Comme indiqué dans un essai explicatif préalable, le fait d'entreprendre de nouveaux essais de traitements médicaux sans examiner d'abord systématiquement ce qu'il est possible d'apprendre dans le cadre des recherches existantes est dangereux et non éthique, et constitue un gaspillage de ressources (se reporter à l'essai [Pourquoi les comparaisons doivent-elles porter sur les incertitudes véritables](#)). Communiquer les résultats des nouveaux essais sans interpréter les nouvelles preuves à la lumière des évaluations systématiques des autres éléments de preuve pertinents est également dangereux car cela peut retarder l'identification à la fois de traitements utiles et nocifs (Antman et al. 1992). Par exemple, entre les années 60 et le début des années 90, plus de 50 essais contrôlés de médicaments destinés à réduire les anomalies du rythme cardiaque ont été réalisés chez des personnes faisant des crises cardiaques avant que l'on se rende compte que ces médicaments tuaient les patients. Si chaque rapport avait évalué les résultats des nouveaux essais dans le contexte de toutes les preuves pertinentes, les effets mortels des médicaments auraient pu être identifiés une décennie plus tôt, et bon nombre de décès prématurés inutiles auraient pu être évités.



À l'ère de la publication électronique, il devrait être possible de remédier aux lacunes que l'on retrouve dans la

plupart des rapports sur de nouvelles recherches (Chalmers et Altman 1999 ; Smith et Chalmers 2001). Toutefois, plutôt que de ne fonder les conclusions sur les traitements que sur une ou quelques études individuelles, les utilisateurs des éléments de preuve issus de la recherche se tournent de plus en plus, pour obtenir des informations fiables, vers des examens [actualisés systématiques de tous les éléments de preuve fiables pertinents](#), car il est de plus en plus reconnu qu'ils constituent le meilleur fondement pour tirer des conclusions sur les effets des traitements médicaux.

De même qu'il est important de prendre des mesures pour éviter d'être induit en erreur par des [biais](#) et [l'effet du hasard](#) lors de la planification, de la réalisation, de l'analyse et de l'interprétation des différents essais contrôlés de traitements, des mesures semblables doivent être adoptées lors de la planification, de la réalisation, de l'analyse et de l'interprétation des revues systématiques. Il faut pour cela:

- spécifier la question qui doit être traitée dans le cadre de la revue systématique
- définir les critères applicables à l'inclusion des études dans la revue
- identifier (toutes) les études remplissant potentiellement ces critères
- appliquer les critères de façon à réduire les biais
- assembler une proportion aussi importante que possible des informations pertinentes tirées des études
- analyser ces informations, lorsque cela est approprié et possible, au moyen de méta-analyses et de toute une série d'analyses
- préparer un rapport structuré

Une manifestation du fait que l'importance cruciale des revues systématiques pour l'évaluation des effets des traitements est de plus en plus reconnue tient à l'évolution rapide des méthodes destinées à améliorer la fiabilité des revues elles-mêmes. La première édition d'un livre intitulé *Systematic Reviews* faisait moins de 100 pages ([Chalmers and Altman 1995](#)): six ans plus tard, la deuxième édition faisait près de 500 pages et comprenait des stratégies très évolutives pour accroître les informations obtenues par l'entremise de la recherche (Egger et al. 2001).

Actuellement, les méthodes utilisées pour préparer les revues systématiques évoluent considérablement, notamment celles qui sont nécessaires pour identifier les effets non prévus des traitements (Glasziou et al. 2004) et pour inclure les résultats de la recherche qui décrivent et analysent les expériences des personnes qui administrent et reçoivent les traitements (Thomas 2004). Les données pertinentes seront ajoutées à *la James Lind Library* à mesure qu'elles seront publiées.

Cite as: Editorial commentary (2007). Revue systématique de tous les éléments de preuve pertinents. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Show JLL records: illustrating [systematic review](#)

Next essay: [Comment faire face à la communication biaisée des éléments de preuve disponibles](#)

Select essay:

Références

Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC (1992). A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 268:240-48.

Chalmers I, Altman DG (1995). *Systematic Reviews*. Londres: BMJ Publications.

Chalmers I, Altman DG (1999). How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet* 353:490-493.

Egger M, Davey Smith G, Altman D (2001). *Systematic Reviews in Health Care: meta-analysis in context*. 2nd Edition of *Systematic Reviews*. Londres: BMJ Books.

Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I (2004). Assessing the quality of research *BMJ* 328:39-41.

Hill AB (1965). Cited in 'The reasons for writing'. *BMJ* 4:870.

Rayleigh (1885). Discours de son Excellence Lord Rayleigh. Dans : Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science ; à Montréal en août et septembre 1884, Londres: John Murray.

Smith R, Chalmers I (2001). Britain's gift: a 'Medline' of synthesized evidence. BMJ 323:1437-1438.

Thomas J, Harden A, Oakley A, Oliver S, Sutcliffe K, Rees R, Brunton G, Kavanagh J (2004). Integrating qualitative research with trials in systematic reviews BMJ 328:1010-1012.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

Revue systématique de tous les éléments de preuve pertinents

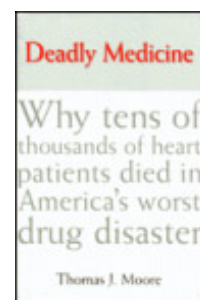
Comment faire face à la communication biaisée des éléments de preuve disponibles

Pour éviter des comparaisons biaisées, il faut identifier tous les éléments de preuve fiables pertinents dans les revues systématiques et en tenir compte. Cela présente de nombreuses difficultés, en particulier du fait que certains éléments de preuve pertinents ne sont pas publiés car des décisions faussées sont prises au moment de déterminer quels résultats de recherches sont soumis et acceptés pour publication. Les études qui ont donné des résultats 'décevants' ou 'négatifs' ont moins de probabilités d'être communiquées que les autres. C'est ce que l'on appelle souvent le 'biais à la publication' ou le 'biais à la communication des données'.

L'existence de ces biais à la communication des données est reconnue depuis des siècles (Dickersin 2004a). En 1792, par exemple, James Ferriar a souligné qu'il était important de répertorier les échecs de traitement tout autant que les succès (Ferriar 1792). Ce principe a été réaffirmé dans un éditorial publié dans le Boston Medical and Surgical Journal un peu plus d'un siècle plus tard ([Editorial 1909](#)).

Il existe aujourd'hui un volume considérable d'éléments qui confirment que le biais à la communication des données constitue un problème important. Il existe aussi des éléments qui prouvent que le biais à la communication des données provient principalement du fait que les chercheurs n'écrivent pas ou ne soumettent pas de rapports de recherche pour publication, et non du rejet biaisé des rapports soumis par les éditeurs des journaux (Dickersin 2004b). Des études récentes ont aussi mis en exergue un autre problème : si les estimations des effets des traitements sur certains des résultats étudiés ne viennent pas étayer les conclusions des chercheurs, ces données ne sont parfois pas communiquées non plus (Chan et al. 2004).

Par exemple, si toutes les études sur les effets de l'administration de médicaments pour réduire les anomalies du rythme cardiaque chez les patients ayant une crise cardiaque avaient été communiquées, des dizaines de milliers de décès dus à ces médicaments auraient pu être évités. En 1993, le Dr Cowley et ses collègues ont souligné comment une étude non publiée, réalisée 13 ans auparavant, aurait pu "laisser présager les problèmes futurs". Neuf patients étaient morts sur les 49 auxquels le médicament contre les arythmies (lorcainide) avait été administré contre un seul patient parmi un nombre semblable de personnes ayant reçu des placebos. "Quand nous avons effectué notre étude en 1980", ont-ils indiqué, "nous pensions que l'augmentation du taux de décès était un effet du hasard... Le développement de la lorcainide a été abandonné pour des raisons commerciales, et cette étude n'a donc jamais été publiée ; cela constitue désormais un bon exemple de 'biais à la publication'" (Cowley et al. 1993).



Les biais au niveau de la communication des données débouchent généralement sur la conclusion que les traitements médicaux sont plus efficaces qu'ils ne le sont en réalité. Ils peuvent donc entraîner des décès ou des souffrances inutiles, ainsi qu'un gaspillage de ressources consacrées à des traitements inefficaces ou dangereux (Chalmers 2004). Les personnes qui acceptent de participer à des essais sur les traitements à la demande des chercheurs supposent que leur participation permettra d'accroître la somme des connaissances. Il en découle que les modalités du contrat entre les chercheurs et les participants ne sont pas respectées par les chercheurs qui ne rendent pas publics les résultats de leurs recherches.

Une sous-communication biaisée de la recherche constitue une faute scientifique et un acte non éthique (Chalmers 1990). La communication sélective des études parrainées par l'industrie pharmaceutique constitue un problème particulier (Melander et al. 2003), bien que le problème ne se limite pas à ceux qui ont des intérêts commerciaux en jeu. Les comités d'éthique de la recherche, les éthiciens médicaux et ceux qui financent la recherche n'ont pas fait suffisamment à ce jour pour protéger les patients et le public des effets négatifs des biais à la communication (Savulescu et al. 1996). Les essais contrôlés des traitements – en particulier des traitements avec des enjeux commerciaux – demeureront compromis tant que cette forme de manquement au devoir de recherche sera tolérée par les autorités publiques et tous ceux qui sont censés protéger les intérêts du public.

L'Organisation mondiale de la santé a proposé des solutions pour remédier au problème du biais de la recherche et de la publication (ou diffusion) non identifiable : premièrement, elle définit des normes pour l'enregistrement et l'échange de données pour l'enregistrement des essais. Deuxièmement, elle propose que les protocoles de recherche soient répertoriés dans des bases de données qui répondent aux normes susmentionnées, avant que le recrutement des patients ne commence. Enfin, elle propose la mise en place d'un portail d'accès ouvert (www.who.int/ictrp), qui compilerait les données de tous les registres, ce qui permettrait d'avoir des informations sur les protocoles de recherche à venir, en cours ou terminés.

Nous devons tous appuyer l'Organisation mondiale de la santé dans cette initiative en vue de réduire les biais à la communication des données en exigeant que tous les essais contrôlés des traitements soient enregistrés dès leur démarrage, et en insistant pour que leurs résultats soient publiés.

Cite as: Editorial commentary (2007). Comment faire face à la communication biaisée des éléments de preuve disponibles . The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Show JLL records: illustrating [reporting bias](#)

Other material: view [Monty Python's take](#) on reporting bias - YouTube video

Next essay: [Éviter un choix biaisé parmi les éléments de preuve disponibles](#)

Select essay:

Références

Chalmers I (1990). Under-reporting research is scientific misconduct. *JAMA* 263:1405-1408.

Chalmers I (2004). In the dark: drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. *New Scientist* 181:19.

Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr M, Gøtzsche PC, Altman DG (2004). Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to publications. *JAMA* 291:2457-2465.

Cowley AJ, Skene A, Stainer, Hampton JR (1993). The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 40:161-166.

Dickersin K (2004a). Publication bias: recognising the problem, understanding its origins and scope, and preventing harm. Dans : Rothstein H, Sutton A, Borenstein M, eds. *Handbook of publication bias*. New York : Wiley.

Dickersin K (2004b). How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Educ Prev* 1997;9 (1 Suppl): 15-21.

Editorial (1909). The reporting of unsuccessful cases. *Boston Medical and Surgical Journal* 161:263-264.

Ferriar J (1792). *Medical histories and reflexions*. Vol 1. Londres : Cadell et Davies, 1792.

Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B (2003). Evidence b(i)ased medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 326:1171-3.

Savulescu J, Chalmers I, Blunt J (1996). Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 313:1390-1393.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

Home

Contenu

jameslindlibrary.org

Revue systématique de tous les éléments de preuve pertinents:

Éviter un choix biaisé parmi les éléments de preuve disponibles

Les biais peuvent avoir un effet de distorsion sur les essais de traitements médicaux et aboutir à des conclusions erronées. Ils peuvent aussi avoir un effet de distorsion sur l'examen des éléments de preuve. Des plans pour des revues systématiques devraient être inclus dans les protocoles, comme ceux qui sont publiés par [la Cochrane Collaboration](#), en indiquant clairement quelles mesures seront adoptées pour réduire les biais.

Il faudra notamment spécifier clairement:

- quelle question relative aux traitements sera examinée dans le cadre de la revue;
- quels sont les critères qui seront appliqués pour déterminer si une étude peut être incluse;
- les stratégies qui seront utilisées pour rechercher des études qui pourraient répondre aux critères d'inclusion; et
- les mesures qui seront adoptées en vue de réduire au maximum les biais lors de la sélection des études et des données qui seront incluses dans la revue (Berlin 1997).

Différentes revues systématiques traitant de ce qui semble être la même question sur les effets des traitements médicaux aboutissent souvent à des conclusions différentes. Cela est parfois dû au fait que les questions traitées diffèrent très légèrement. Parfois, cela reflète des différences dans les données et méthodes utilisées par ceux qui procèdent à la revue, et dans ce cas, il est important de déterminer quelles revues sont les plus susceptibles d'avoir le mieux réduit le biais de répartition.

Il est bon également de déterminer si les responsables de la revue ont d'autres intérêts qui pourraient avoir une incidence sur la conduite ou l'interprétation de leur revue. Par exemple, des personnes associées aux fabricants d'huile d'onagre ont examiné les effets de ce traitement sur l'eczéma (Morse et al. 1989). Leurs conclusions sur la valeur de ce médicament étaient nettement plus enthousiastes que celles d'une revue menée par des chercheurs sans intérêts commerciaux, qui incluaient les résultats d'études non publiées dans leur évaluation (Williams 2003).

Les intérêts commerciaux ne sont pas le seul facteur qui peut déboucher sur une sélection biaisée parmi les éléments de preuve disponibles pour les inclure dans des revues. Nous avons tous des préjugés qui peuvent entraîner une sélection biaisée des éléments de preuve, et les chercheurs, les professionnels de la santé, les patients et autres personnes qui évaluent les effets des traitements ne sont pas à l'abri de ce type de préjugés. L'on sait que les conflits d'intérêt sont aussi un élément important, et des mesures sont prises pour en tenir compte.

Cite as: Editorial commentary (2007). Éviter un choix biaisé parmi les éléments de preuve disponibles. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Show JLL records: illustrating [reporting bias](#)

Other material: view [Monty Python's take](#) on reporting bias - YouTube video

Next essay: [Réduire l'effet du hasard au moyen des méta-analyses](#)

Select essay:

Références

Berlin JA (1997). Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet* 350: 185-186.

Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ, et al (1989). Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *British Journal of Dermatology* 121: 75-90.

Sackett DL, Oxman AD (2003). HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions BMJ 327:1442-1445.

Williams HC (2003). Evening primrose oil for atopic dermatitis. BMJ 327: 1358-1359.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

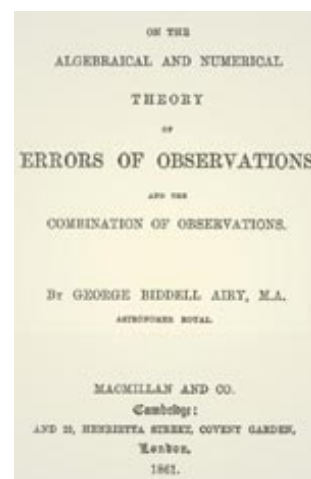
Revue systématique de tous les éléments de preuve pertinents:

Réduire l'effet du hasard au moyen des méta-analyses

Des revues systématiques de l'ensemble des preuves pertinentes et fiables sont nécessaires pour réaliser des essais contrôlés des traitements médicaux. Pour éviter de tirer des conclusions erronées sur les effets des traitements, les personnes qui préparent des revues systématiques doivent prendre des mesures afin d'éviter divers types de biais, par exemple, en tenant compte de tous les éléments de preuve pertinents et en évitant une sélection biaisée parmi les éléments de preuve disponibles.

Même si l'on veille à réduire autant que possible les biais dans les revues, des conclusions erronées sur les effets des traitements peuvent aussi être le fruit du hasard. Le fait d'analyser des études séparées mais similaires, une par une, dans le cadre de revues systématiques, peut aussi être source de confusion en raison de l'effet du hasard. Si cela est possible et approprié, il est possible de réduire ce problème en combinant les données de toutes les études pertinentes, au moyen d'une procédure statistique aujourd'hui appelée 'méta-analyse'.

La plupart des techniques statistiques utilisées aujourd'hui dans les méta-analyses découlent des travaux du mathématicien allemand Karl Gauss et du mathématicien français Pierre-Simon Laplace au cours de la première moitié du 19^e siècle. L'un des domaines où leurs méthodes ont trouvé une application pratique était l'astronomie : la mesure de la position des étoiles à un certain nombre d'occasions débouchait souvent sur des estimations légèrement différentes, des techniques étaient donc nécessaires pour conjuguer ces estimations et produire une moyenne dérivée des résultats mis en commun. En 1861, l'astronome royal britannique, George Airy, a publié un manuel destiné aux astronomes (Airy 1861) dans lequel il décrivait les méthodes utilisées pour ce processus de synthèse quantitative. Un peu plus d'un siècle plus tard, un spécialiste américain des sciences sociales, Gene Glass, a appelé ce processus 'méta-analyse' (Glass 1976).



Un des premiers exemples de méta-analyse a été publié dans le British Medical Journal en 1904 par Karl Pearson (Pearson 1904; O'Rourke 2006), à qui le gouvernement avait demandé d'examiner les éléments de preuve sur les effets d'un vaccin contre la typhoïde. Bien que les méthodes pour les méta-analyses aient été développées par des statisticiens au cours des 70 années qui ont suivi, ce n'est que dans les années 70 qu'elles ont commencé à être appliquées plus largement, dans un premier temps par des spécialistes des sciences sociales (Glass 1976), puis par des chercheurs en médecine (Stjernswärd J 1974; Stjernswärd et al. 1976; Cochran et al. 1977; Chalmers et al. 1977; Chalmers 1979; Editorial 1980).

Les méta-analyses peuvent être illustrées au moyen du logo de [la Cochrane Collaboration](#). Ce logo représente une méta-analyse de données issues de sept essais contrôlés. Chaque ligne horizontale représente les résultats d'un test (plus la ligne est courte, plus les résultats sont certains); et le losange représente leurs résultats combinés. La ligne verticale indique le point autour duquel les lignes horizontales seraient groupées si les deux traitements comparés dans les essais avaient des effets similaires; si une ligne horizontale coupe la ligne verticale, cela signifie que l'essai en question n'a pas permis de détecter de différence claire ('statistiquement significative') entre les traitements. Lorsque les différentes lignes horizontales coupent la ligne verticale 'pas de différence', cela indique que le traitement pourrait soit accroître, soit réduire le nombre de décès chez les nourrissons. Ensemble, toutefois, les lignes horizontales ont tendance à se retrouver du côté positif (à gauche) de la ligne 'pas de différence'. Le losange représente les résultats combinés de ces essais, générés au moyen du processus statistique de la méta-analyse. Le fait que le losange se situe clairement à gauche de la ligne 'pas de différence' indique que le traitement a des effets bénéfiques.



Ce diagramme illustre les résultats d'une revue systématique des essais contrôlés d'un stéroïde administré dans le cadre d'un traitement court et bon marché à des femmes susceptibles d'accoucher prématurément. Le premier de ces essais a fait l'objet d'un rapport en 1972. Le diagramme résume les éléments de preuve qui auraient été mis en lumière si les essais disponibles avaient fait l'objet d'une revue systématique une décennie plus tard, en 1981 : il en ressort clairement que les stéroïdes réduisent le risque que les bébés meurent de complications dues au fait

qu'ils soient nés avant terme. En 1991, sept autres essais avaient fait l'objet de rapports, et l'image dans le logo était devenue encore plus marquée.

Aucune revue systématique de ces essais n'a été publiée avant 1989 (Crowley 1989) et, de ce fait, la plupart des obstétriciens, des sages-femmes et des femmes enceintes ne se rendaient pas compte que ce traitement était aussi efficace. Après tout, certains des essais n'avaient pas fait apparaître de bénéfice 'statistiquement significatif', et peut-être seuls ces tests avaient été remarqués. Dans la mesure où aucune revue systématique n'avait été réalisée, des dizaines de milliers de bébés prématurés ont souffert et sont morts inutilement, et des ressources ont été gaspillées pour des recherches inutiles. Ce n'est qu'un exemple parmi bien d'autres des coûts humains qui peuvent résulter de l'absence d'évaluation des effets des traitements dans le cadre de [revues systématiques](#) et actualisées des essais contrôlés, au moyen de méta-analyses, pour réduire les probabilités que [l'effet du hasard](#) ne nous induise en erreur.

À la fin de 20e siècle, il était largement reconnu que les méta-analyses constituaient un élément important des essais contrôlés de traitements, et qu'elles contribuaient à éviter de conclure de façon erronée que les traitements étaient sans effet alors qu'ils étaient soit efficaces, soit nocifs.

Cite as: Editorial commentary (2007). Réduire l'effet du hasard au moyen des méta-analyses. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Show JLL records: illustrating [meta-analysis](#)

Next essay: [Revue actualisée systématique de tous les éléments de preuve fiables pertinents](#)

Select essay:

Références

Airy GB (1861). On the algebraical and numerical theory of errors of observations and the combination of observations. Londres : Macmillan.

Chalmers I (1979). Randomized controlled trials of fetal monitoring 1973-1977. Dans : Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak A, eds. Perinatal Medicine. Stuttgart : Georg Thieme, 260-265.

Chalmers TC, Matta RJ, Smith H, Kunzler A-M. (1977). Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine 297:1091-1096.

Crowley P (1989). Promoting pulmonary maturity. Dans : Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford : Oxford University Press, pp 746-762.

Editorial (1980). Aspirin after myocardial infarction. Lancet 1:1172-3.

Glass GV (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. Educational Researcher 10, 3-8.

O'Rourke K (2006). An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. The James Lind Library.

Pearson K (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. BMJ 3:1243-1246.

Stjernswärd J (1974). Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. Lancet 2:1285-1286.

Stjernswärd J, Muenz LR, von Essen CF (1976). Postoperative radiotherapy and breast cancer. Lancet 1:749.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)

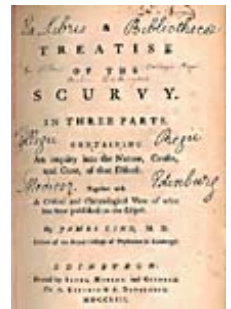
[Home](#)[Contenu](#)jameslindlibrary.org

Revue actualisée systématiquement de tous les éléments de preuve fiables pertinents

Essais contrôlés des traitements médicaux

Les résultats des essais contrôlés individuels des traitements médicaux ne sont que très rarement résumés systématiquement dans le contexte d'autres études similaires, au moyen de méthodes destinées à réduire les [biais](#) et [l'effet du hasard](#). L'absence de revues systématiques de la recherche sur les effets des traitements s'est traduite par beaucoup de souffrances inutiles. Les [essais contrôlés des traitements médicaux](#) supposent également une préparation non biaisée des revues systématiques de toutes les études fiables et pertinentes sur les traitements qui sont évalués.

Des exemples de ce procédé remontent à plus de 200 ans. En 1753, par exemple, dans son étude du grand nombre de rapports sur la prévention et le traitement du scorbut, James Lind notait :



"Étant donné qu'il n'est pas facile de tordre le cou aux préjugés,... il est devenu essentiel de procéder à un examen complet et impartial de ce qui avait été publié jusque-là sur le scorbut... En effet, avant que la question puisse être considérée sous un angle clair et adéquat, il était nécessaire d'éliminer beaucoup de déchets." ([Lind 1753](#))

Des revues systématiques de tous les travaux de recherche pertinents portant sur des questions relatives aux effets des traitements sont de plus en plus considérées comme étant le fondement le plus fiable pour formuler des conclusions sur les effets des traitements. Parfois, des revues systématiques montreront qu'il n'existe pas d'éléments de preuve fiables, et c'est l'une de leurs fonctions les plus importantes. De même, des revues systématiques peuvent parfois confirmer que les éléments de preuve fiables se limitent à une seule étude, et là encore, il est important que les choses soient claires.

La prise de conscience du fait que des revues systématiques sont nécessaires pour des essais contrôlés de traitements s'est traduite par une augmentation rapide du nombre de rapports de revues systématiques publiées sur papier ou électroniquement ([DARE](#); [The Cochrane Collaboration](#)). Celles-ci sont utilisées (i) comme informations pour la pratique clinique, par exemple, sur le réseau BMJ publication [Clinical Evidence](#) et le [Scottish Intercollegiate Guidelines Network](#); (ii) pour évaluer quels sont les traitements médicaux qui sont rentables, par exemple, avec le [National Institute for Health and Clinical Excellence](#); et (iii) pour répondre aux besoins des patients en informations fiables sur les effets des traitements, par exemple via [Informed Health Online](#) et la [National Library for Health](#).

Activités en suspens

Ces évolutions ainsi que d'autres similaires montrent que l'importance des revues systématiques a été reconnue par ceux qui s'efforcent d'améliorer l'accès aux éléments de preuve nécessaires pour étayer les choix dans le domaine des soins de santé. Il reste néanmoins beaucoup à faire : on estime que la production actuelle de plusieurs milliers de revues systématiques de la Cochrane Collaboration devra passer nettement au-dessus de la barre des 10 000 pour couvrir les éléments de preuve existants (Mallett et Clarke 2002), et devra ensuite être tenue à jour à mesure que de nouvelles preuves seront disponibles. En fait, un éditeur de journal a suggéré un moratoire sur toutes les nouvelles recherches tant que nous n'aurions pas couvert tout ce que les éléments de preuve existants peuvent nous apprendre (Bausell 1993).

Les responsables des décaissements de fonds pour la recherche doivent s'assurer que des ressources sont engagées pour réaliser ce travail en souffrance, et que de nouvelles études ne sont soutenues que si des revues systématiques des éléments de preuve existants ont montré que des études complémentaires sont nécessaires, et si elles ont été conçues de façon à tenir compte des enseignements tirés des travaux de recherche précédents. Si les éditeurs de journaux veulent mieux répondre aux besoins de leurs lecteurs, ils doivent suivre l'exemple du Lancet et veiller à ce que les rapports sur de nouvelles études indiquent clairement ce que les nouveaux éléments de preuve peuvent apporter à une revue systématique actualisée de tous les éléments de preuve pertinents (Young et Horton 2005).

La disponibilité d'un nombre croissant de revues systématiques actualisées améliore la qualité de l'information sur les effets des traitements, mais les conclusions des revues systématiques ne devraient pas être acceptées sans faire preuve d'esprit critique. Des revues différentes censées porter sur la même question relative aux traitements aboutissent à des conclusions différentes. Leurs auteurs sont humains et nous devons avoir conscience qu'ils peuvent sélectionner, analyser et présenter des éléments de preuve d'une façon qui vient étayer leurs préjugés et leurs intérêts. L'évolution continue de méthodes fiables pour préparer et maintenir des revues systématiques contribuera à remédier à ce problème, mais l'on ne peut s'attendre à ce qu'elles l'éliminent.

Bien que le nombre croissant de revues systématiques ait accru la disponibilité d'essais contrôlés primaires de traitements médicaux, ces revues mettent aussi souvent en relief la qualité médiocre et le caractère non pertinent d'une bonne partie de la recherche sur les effets des traitements. Pour reprendre les termes d'un éditorialiste qui faisait état du "scandale de la médiocrité de la recherche médicale", il nous faut moins de recherche, de la recherche de meilleure qualité et de la recherche réalisée pour les bonnes raisons (Altman 1994). Il semble peu probable que cela soit possible si le public ne comprend pas mieux les fondements et les caractéristiques des essais contrôlés de traitements, et sans une influence et une participation accrues du public à toutes les phases des essais contrôlés de traitements. Le soutien dont bénéficiera ce programme sera fonction des incertitudes relatives aux effets des traitements auxquelles feront face les nouvelles alliances de patients et de cliniciens (Chalmers 2004; www.duets.nhs.uk; [James Lind Alliance](http://www.jameslindlibrary.org)).

Il sera très utile au public et aux professionnels de la santé d'avoir accès à des revues systématiques actualisées de tous les éléments de preuve fiables pertinents répondant à des incertitudes importantes sur les effets des traitements, et à des informations sur la recherche en cours répondant à ces incertitudes (Smith et Chalmers 2001).

Cite as: Editorial commentary (2007). Revues actualisées systématiques de tous les éléments de preuve fiables pertinents. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).

Select essay:

Références

Altman (1994). The scandal of poor medical research. *BMJ* 308:283-284.

Bausell BB (1993). After the meta-analytic revolution. *Evaluation and the Health Professions* 16:3-12.

Bunker JP, Frazier HS, Mosteller F (1994). Improving health: measuring effects of medical care. *Milbank Quarterly* 72:225-258.

Chalmers I (2004). Well informed uncertainties about the effects of treatments: how should clinicians and patients respond? *BMJ* 328:475-476.

Lind J (1753). A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edimbourg : imprimé par Sands, Murray et Cochran pour A Kincaid et A Donaldson.

Mallett S, Clarke M (2002). The typical Cochrane Review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 18:820-823.

Smith R, Chalmers I (2001). Britain's gift: a 'Medline' of synthesized evidence. *BMJ* 323:1437-1438.

Young C, Horton R (2005). Putting clinical trials into context. *Lancet* 366:107-8.

[Home](#)

[Contenu](#)

[Comments welcome](#)