



Evaluer les Interventions Non Médicamenteuses : une nécessité Pourquoi ? Comment ?

Quelques réflexions pour essayer de clarifier la complexité

Pr F. Paille*

Nancy

* Pr de Thérapeutique et d'Addictologie - Faculté de Médecine de Nancy - Communication au Congrès ICEPS 2121 le 01/04/21



Aucun lien d'intérêt pour cette thématique

La situation actuelle concernant les thérapies complémentaires

Mes patients en sont très contents

Chaque patient est différent

Médecine quantique

Il n'y a pas de données

Ma méthode marche

Je l'utilise depuis 20 ans

Je l'ai essayée, ça ne m'a rien fait

C'est du placebo

C'est du charlatanisme

On ne peut pas l'évaluer par l'EBM

On n' comprends rien à son fonctionnement

La situation

Chaque pat

l'utilise d

On ne peut p



Élémentaires

ents

Médecine quantique

e données

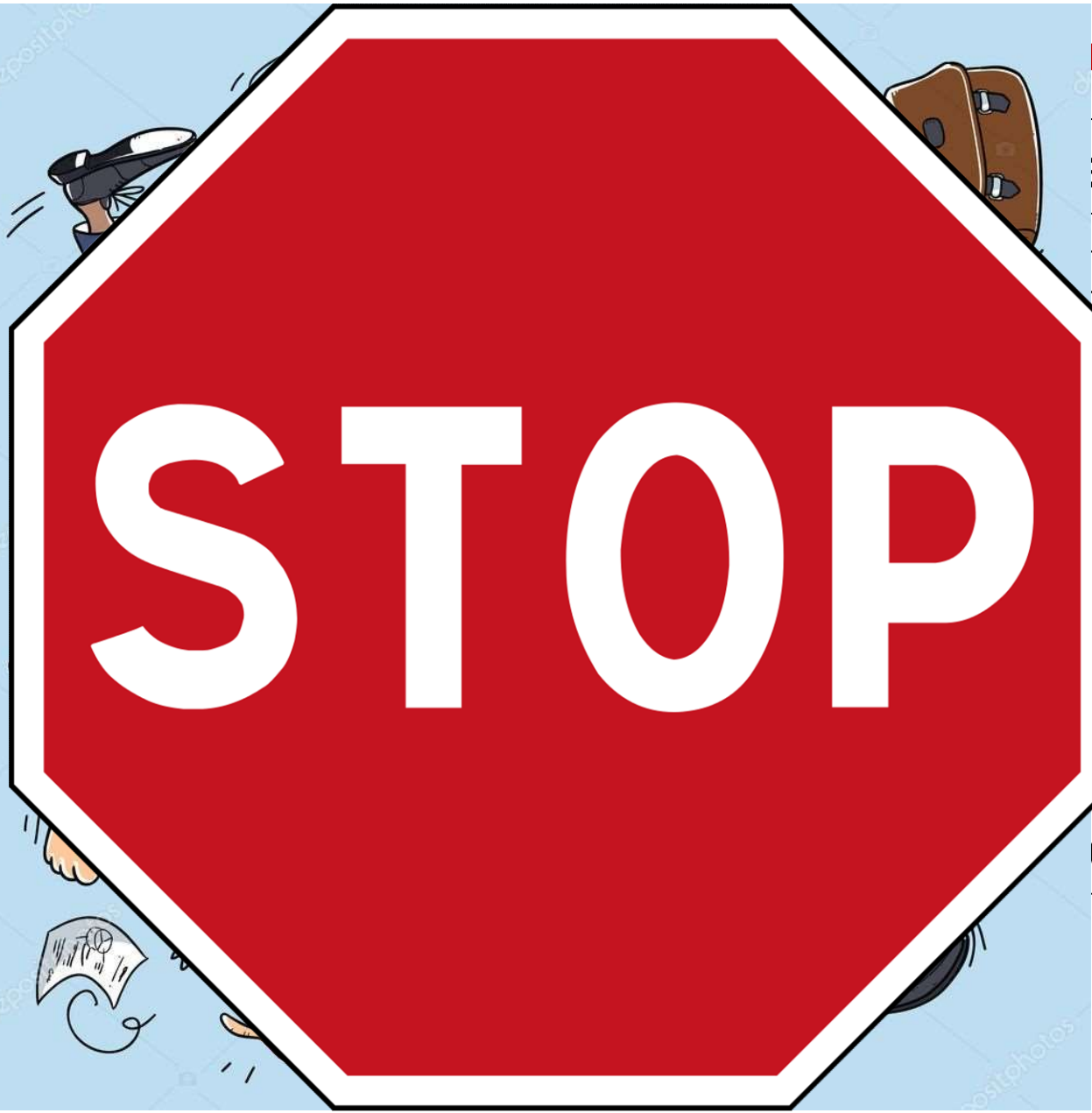
fonctionnement

La situation

élémentaires

Chaque pat

ents



Médecine quantique
données

l'utilise d
On ne peut p

fonctionnement

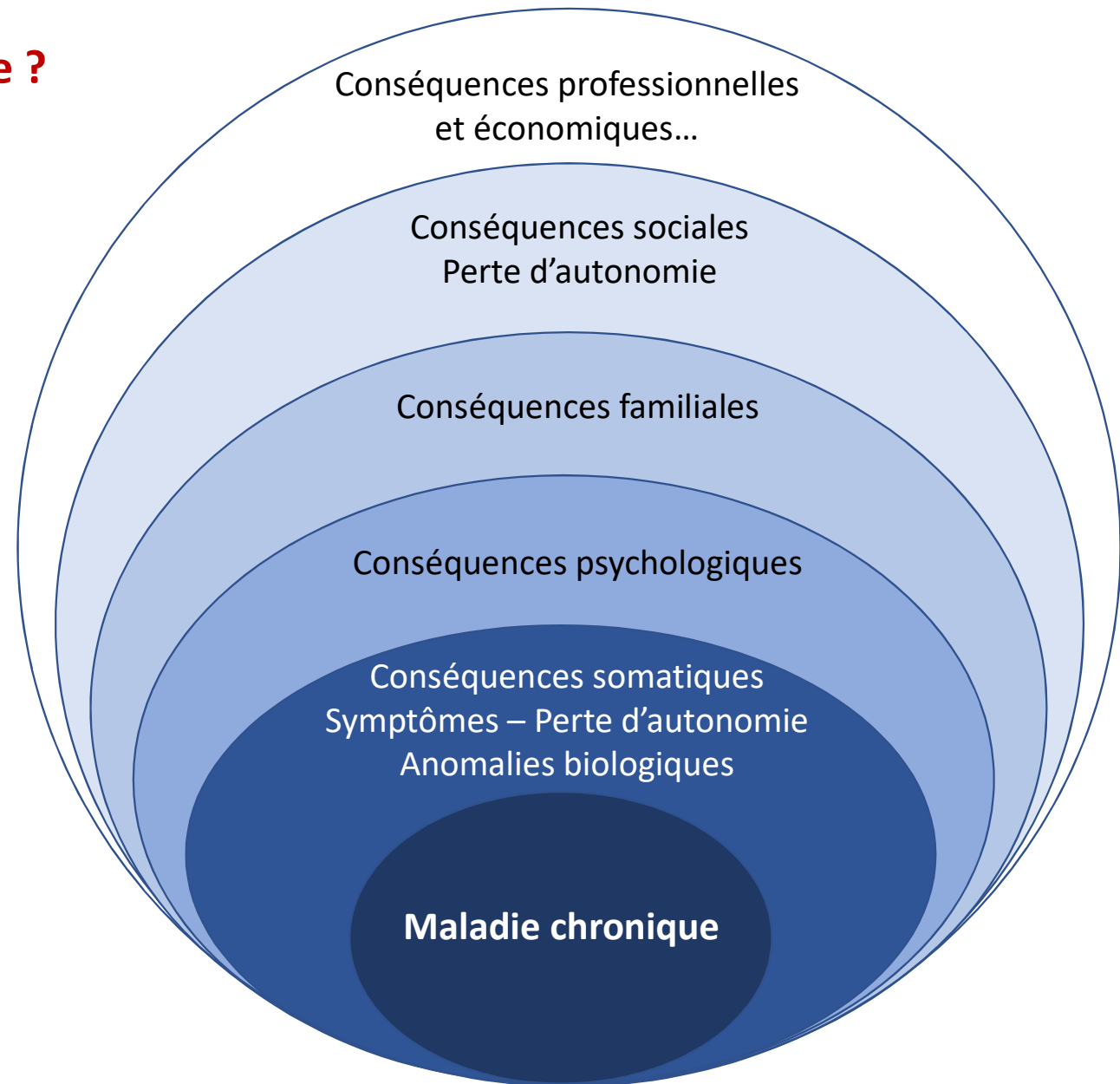
**Stop aux conflits
stériles,
sauf à continuer
pendant encore
des décennies**

Qu'est-ce qu'une maladie chronique ?

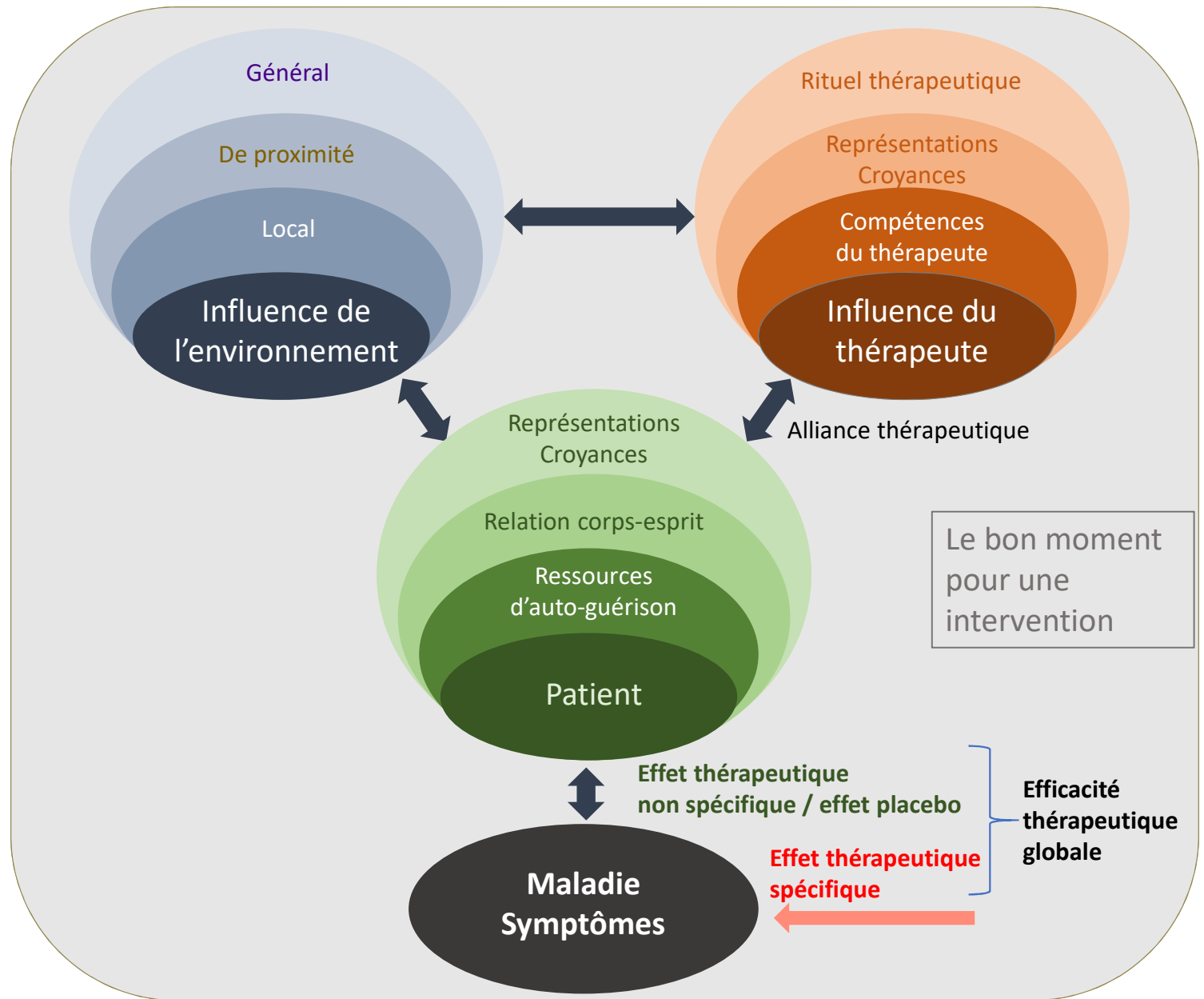
On ne sait pas guérir les maladies chroniques => il faut essayer d'agir sur l'ensemble de ces facteurs pour en limiter les retentissement et aider le patient à améliorer sa situation.

Conséquences :

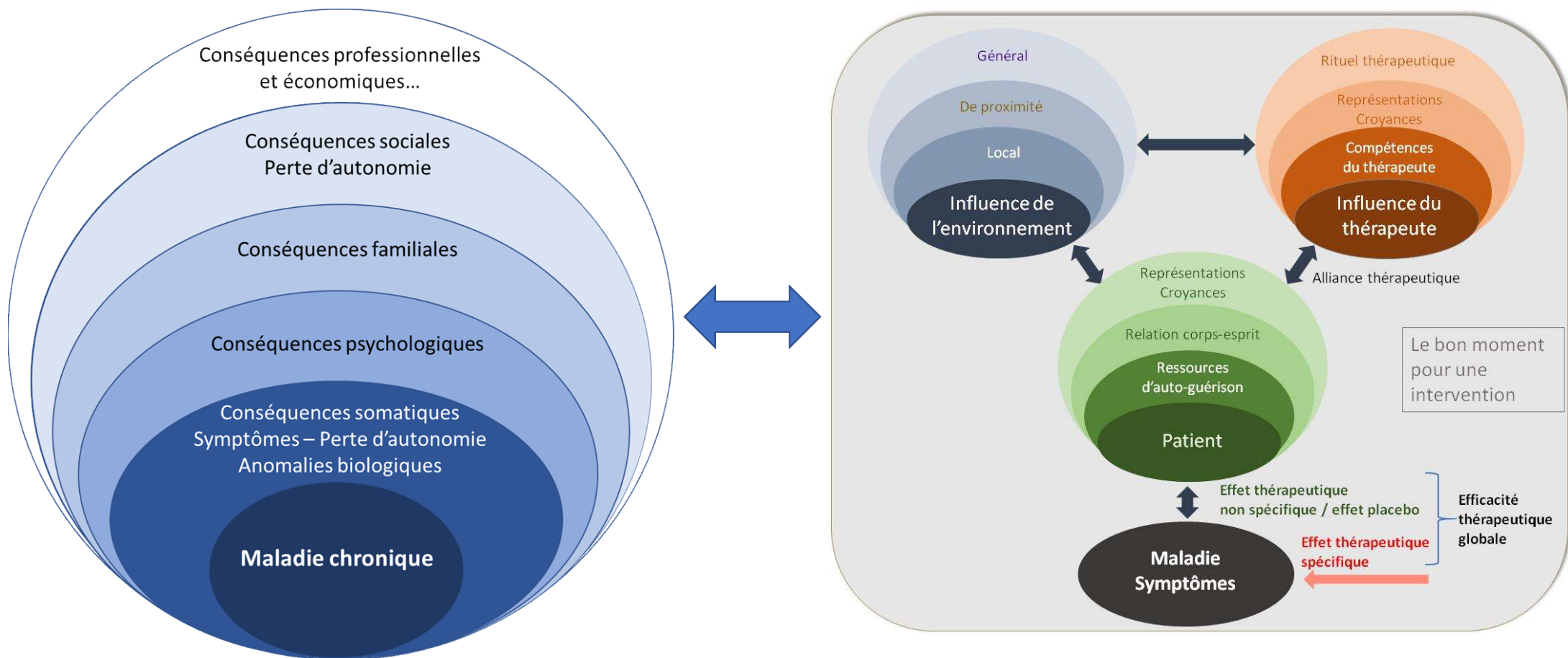
- Nécessité d'une approche centrée sur le patient et ses problèmes et pas seulement sur sa maladie
- Nécessité d'une approche multiple, associant plusieurs méthodes et professionnels / usagers : le résultat est meilleur



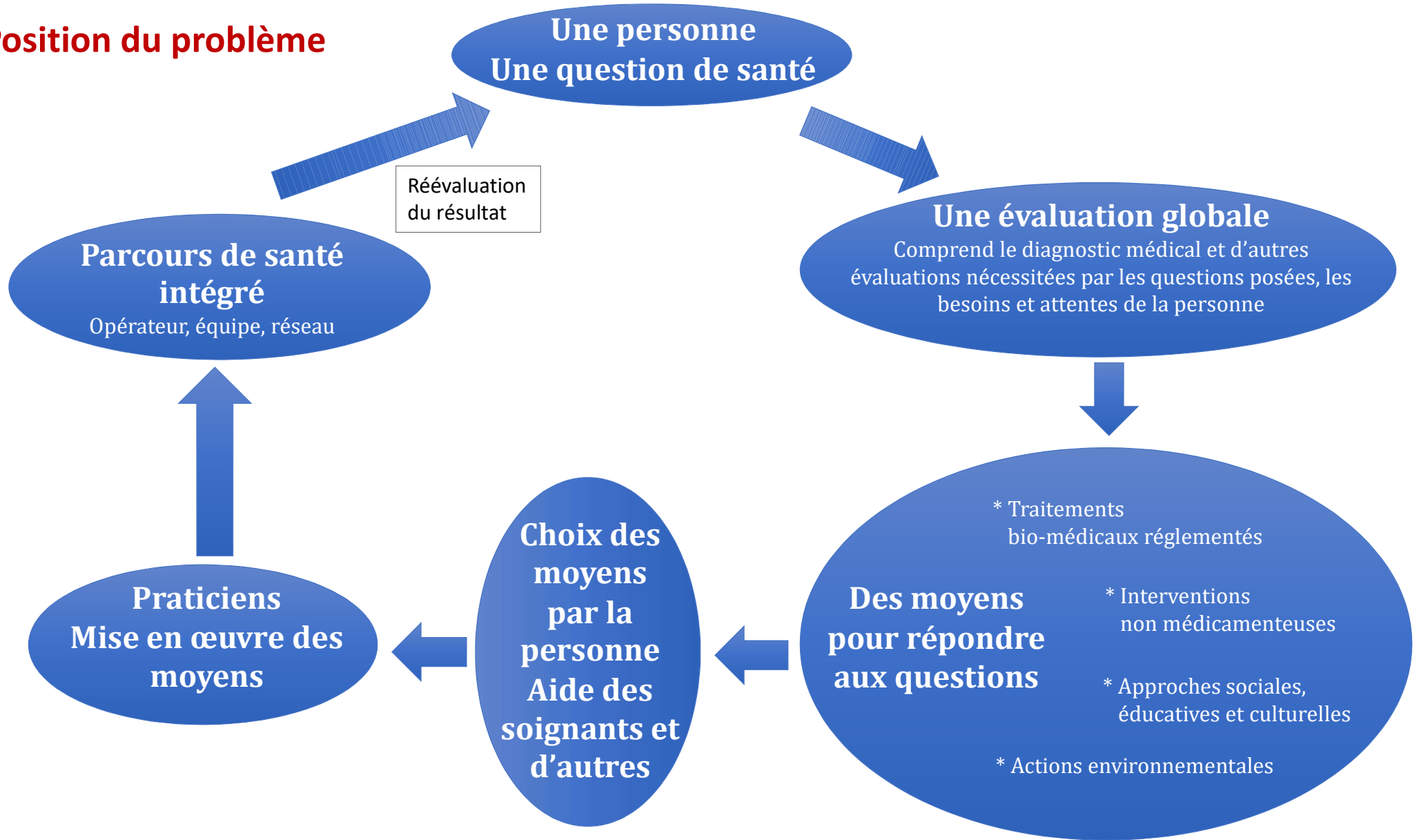
Quels sont les déterminants de l'efficacité thérapeutique ?



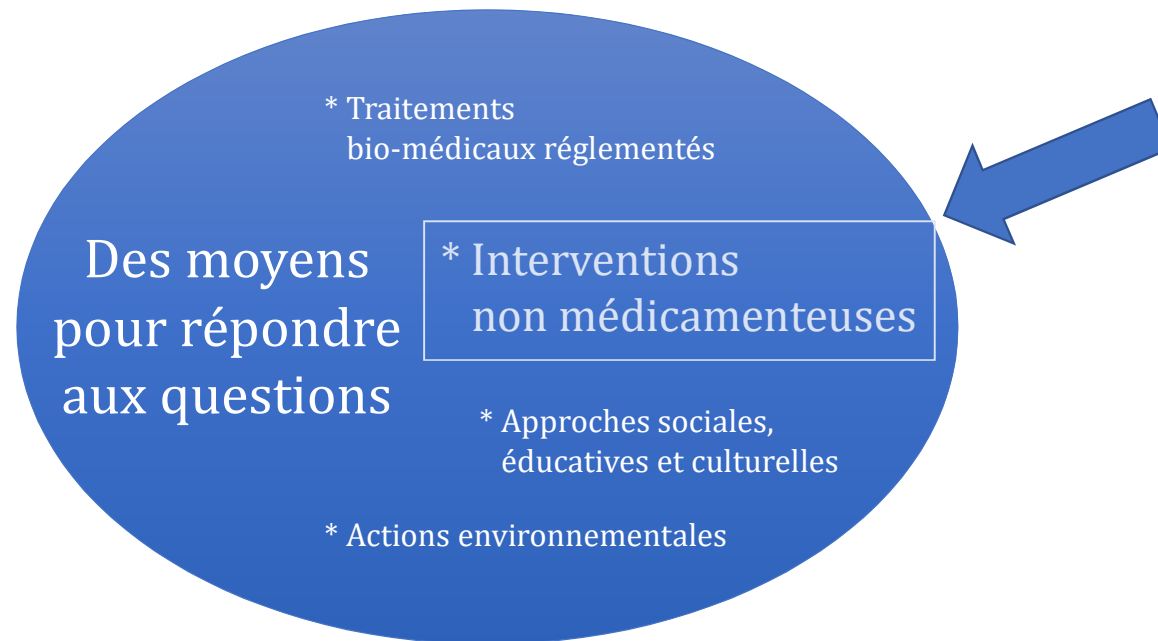
La rencontre de 2 complexités est nécessairement... complexe



Position du problème



Objectif des soins = proposer à chaque patient les soins les plus pertinents, efficaces, efficaces (coût), adaptés à ses besoins et à ses souhaits à chaque moment de sa trajectoire
=> Evaluer TOUTES les méthodes à visée thérapeutique
Indispensable pour des soins de qualité



Pourquoi évaluer les interventions à visée thérapeutique dans un cadre scientifique ?

Une question ancienne

« Un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades est porté à croire que la guérison est due à son traitement. Souvent des médecins se vantent d'avoir guéri tous leurs malades par un remède qu'ils ont employé. Mais la première chose qu'il faudrait leur demander, ce serait s'ils ont essayé de ne rien faire, c'est-à-dire de ne pas traiter d'autres malades ; car, autrement, comment savoir si c'est le remède ou la nature qui a guéri ? »

Claude Bernard, *introduction à la médecine expérimentale*, 1865

- Le témoignage de guérison ou d'amélioration du soignant ou du patient est important, mais ne suffit pas à valider que le traitement est la cause du résultat ni pourquoi il l'a permis. L'observation de cas/situations est intéressante, elle donne des pistes, ouvre des perspectives, mais elle ne suffit. Elle doit être confirmée.
- L'observation de la réalité dans un cadre expérimental reste, de nos jours, la méthode la plus pertinente, même si cette observation elle-même peut modifier cette réalité.
- **L'évaluation scientifique est ce qui différencie la médecine scientifique qui vise à la qualité des soins, des méthodes qui visent d'autres buts. Dans un cadre éthique et de qualité des soins, il n'y a pas d'autre solution.**

Pourquoi évaluer les interventions à visée thérapeutique dans un cadre scientifique ?

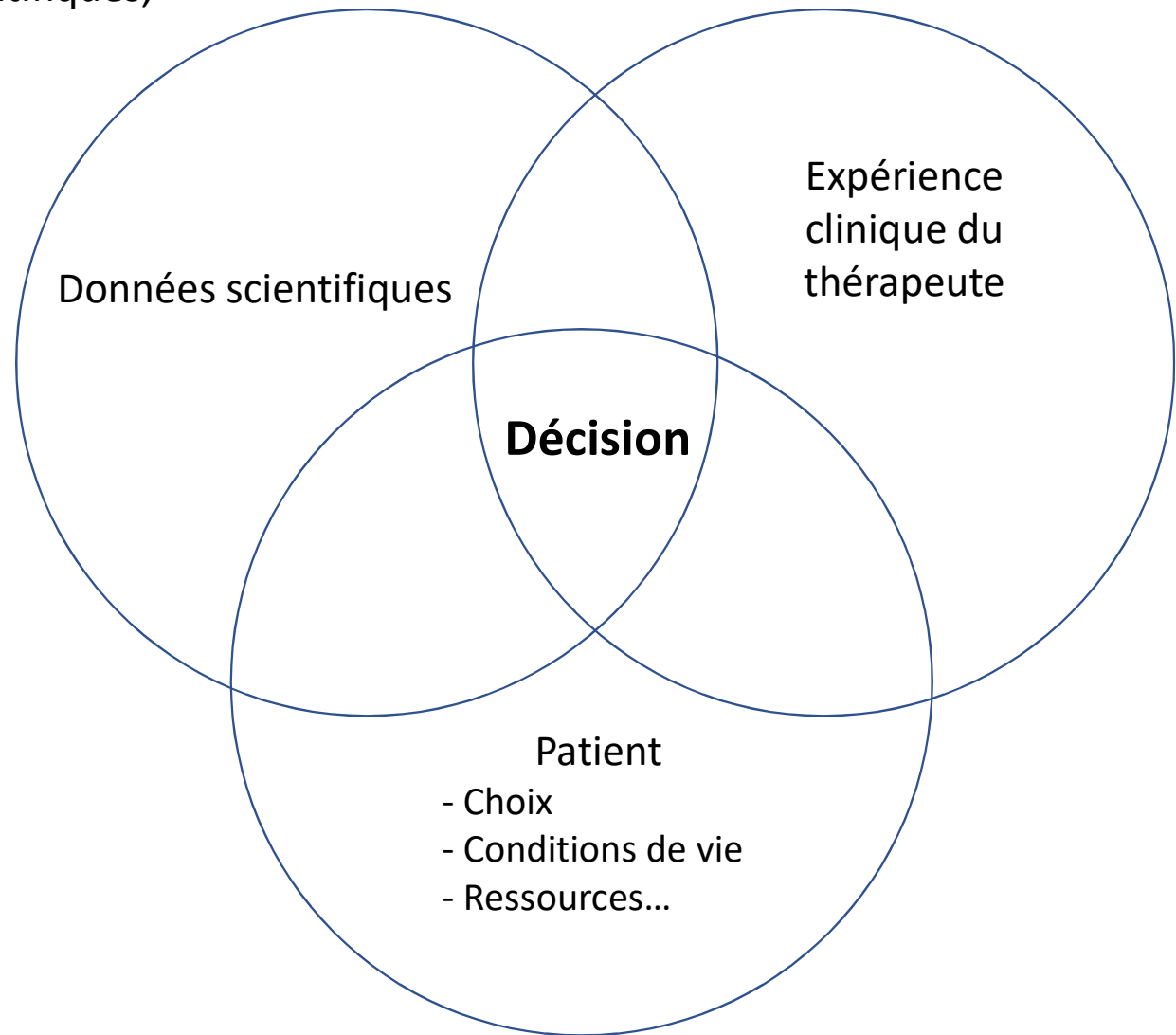
Et d'abord, ne pas confondre évaluation d'une méthode et traitement d'un patient

- **Evaluer une intervention** = apprécier **dans un cadre expérimental** son rapport bénéfice/risque, notamment son efficacité à l'aide de méthodologies reconnues sur le plan scientifique
 - => des conditions qui, souvent, ne sont pas la vraie vie et sont centrées sur le traitement dans un cadre nécessairement limitatif, contraignant, pour permettre de conclure sur l'efficacité (ou non) du traitement
 - Objectif : limiter les facteurs confondants qui affaiblissent les conclusions
 - Lorsque l'on a montré que la méthode est intéressante, il y a de plus en plus d'études ensuite, dites pragmatiques, qui regardent ce qui se passe dans la vraie vie
 - Ex. : les conclusions de l'évaluation sont-elles valables dans la vraie vie ?

- **Traiter un patient** dans le cadre de la médecine basée sur les preuves (on est dans la vraie vie), c'est prendre en compte non seulement les données des évaluations, mais aussi l'expérience du thérapeute et le patient dans sa globalité : pathologies associées, conditions de vie, capacité d'observance, **ses souhaits et ses choix...**
 - Proposer la méthode la mieux validée scientifiquement n'est pas toujours gage du meilleur résultat : si le patient ne peut pas y avoir accès..., s'il ne veut pas, si l'observance n'est pas bonne,...

Traitement d'un patient basé sur les preuves

Le traitement utilise les preuves scientifiques,
mais pas seulement



Pourquoi évaluer les interventions à visée thérapeutique dans un cadre scientifique ?

L'évaluation scientifique fait passer d'un effet du traitement fondé sur des explications/hypothèses physiologiques, biochimiques, pharmacologiques ou autres à un effet fondé sur la preuve expérimentale, clinique, de son efficacité

On peut proposer beaucoup de mécanismes d'action, plus ou moins crédibles. La question finale reste toujours : le traitement rend t-il service aux patients ?

Question : comment repérer, parmi toutes les méthodes disponibles, celles qui sont utiles aux patients, c'est-à-dire qui ont un rapport B/R suffisant et, si possible, qui sont efficientes (coût) ?

Pourquoi évaluer les interventions à visée thérapeutique dans un cadre scientifique ?

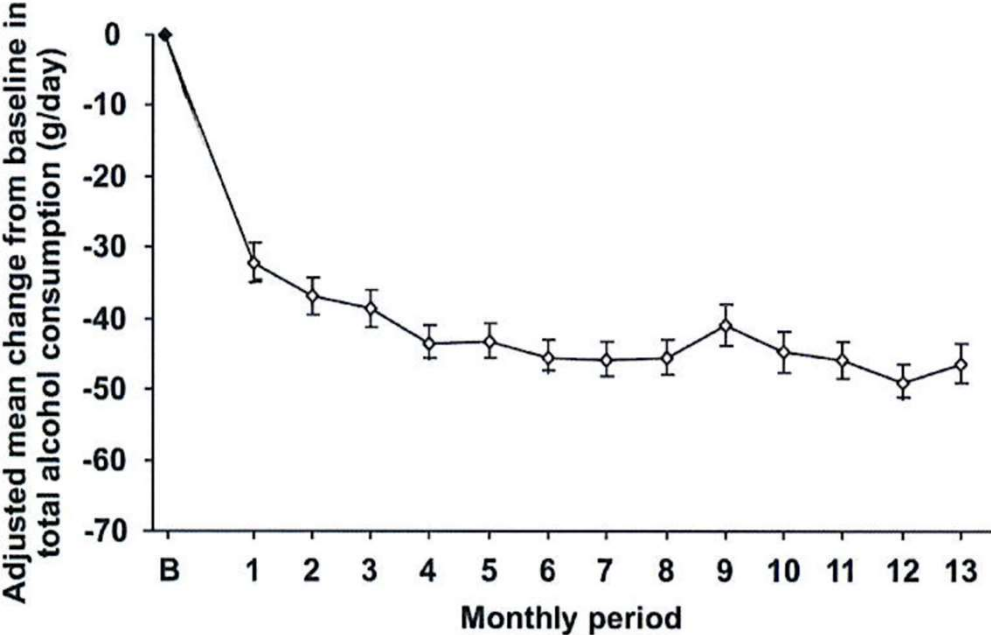
1^{ère} étape : montrer qu'une méthode a un effet clinique sur un problème de santé

Quand les 1ers antibiotiques ont été commercialisés, ou l'insuline : pas besoin d'études longues et compliquées pour observer leur intérêt : avant la majorité des patients mourraient de leurs pathologies, après la plupart ne mourraient plus.

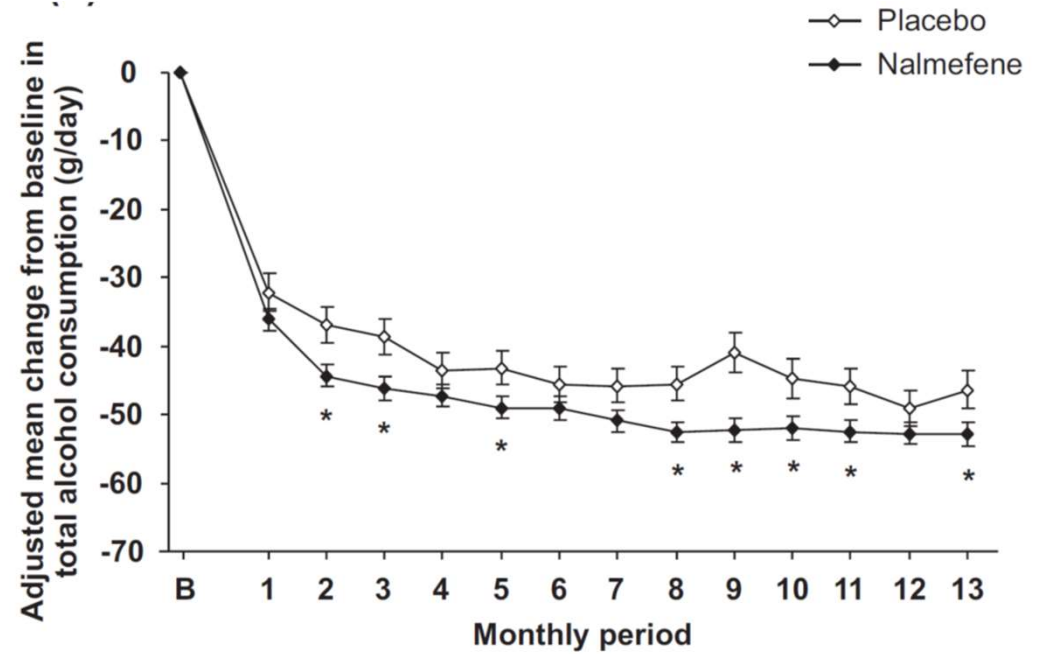
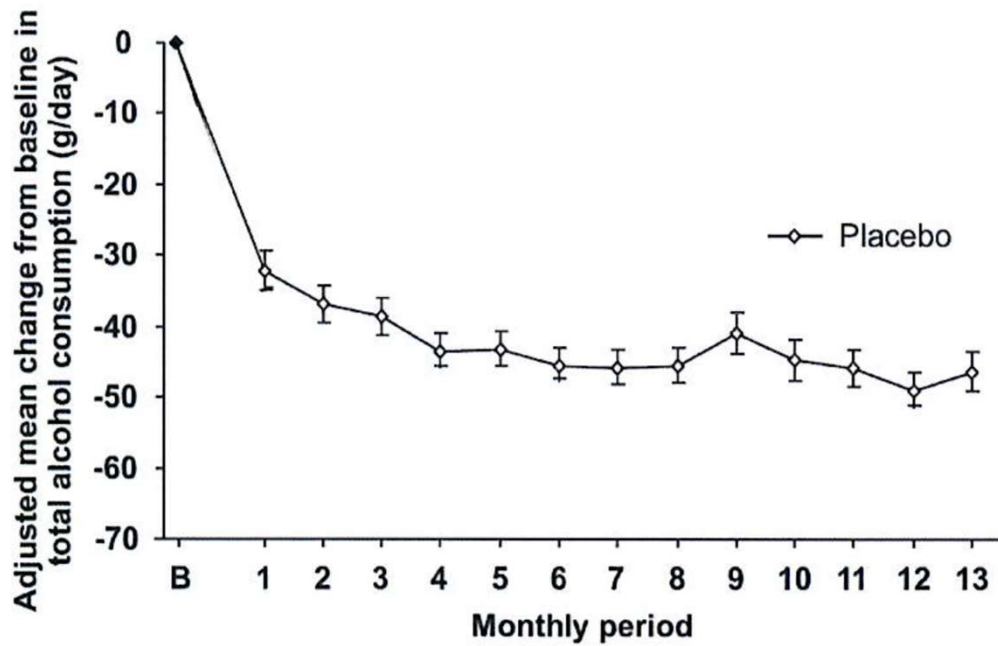
Mais ces révolutions thérapeutiques sont rares. Le plus souvent les effets sont limités et nécessitent d'être analysés dans un cadre expérimental précis pour les mettre en évidence et pouvoir attribuer l'effet observé à la méthode : d'où le développement de méthodes adaptées car les résultats observés peuvent être dus à beaucoup d'autres facteurs que la méthode étudiée :

- Mettre en évidence un effet sur le problème de santé
 - Pouvoir rapporter cet effet à la méthode avec un risque de se tromper faible et acceptable : risque < à 5 % d'attribuer l'effet à la méthode alors qu'il est dû à autre chose. L'erreur est possible dans l'autre sens : risque de ne pas observer un effet alors qu'il existe
- ⇒ **Développement de méthodologies quantitatives avec des critères de jugement centrés sur une maladie/ses symptômes**

Résultat de l'étude clinique d'un médicaments sur la consommation d'alcool de patients dépendants



Résultat de l'étude clinique d'un médicaments sur la consommation d'alcool de patients dépendants



Méthodologie quantitative

La méthode doit être décrite et reproductible (élément essentiel de la méthode expérimentale)

Critères de jugement centrés sur une maladie, son évolution et/ou un ou plusieurs symptômes

Ils reposent sur une évaluation la plus objective et quantifiable possible

La méthodologie repose sur 3 piliers fondamentaux :

Objectif : éviter la survenue de biais qui rendraient les conclusions de l'étude erronées ou impossibles :

- ***La comparaison : étude contrôlée***

Comparaison de 2 groupes au moins, l'un utilisant la méthode à tester et un groupe témoin. Par ex, prendre en compte l'évolution d'un symptôme ou d'une maladie qui ne sont pas nécessairement stables dans le temps, peuvent fluctuer pendant la période d'observation. On pourrait alors attribuer à tort une amélioration au traitement alors qu'il ne s'agirait que d'une fluctuation spontanée dans l'évolution de la maladie

- ***La répartition aléatoire dans les groupes des facteurs de confusion : réalisée au mieux par tirage au sort (randomisation)***

L'idéal = avoir 2 groupes initialement comparables en tout point, c'est-à-dire que tous les facteurs confondants soient répartis de manière identique dans les 2 groupes qui diffèreraient alors seulement par le traitement proposé. Ainsi, une évolution dans le groupe du traitement observé peut raisonnablement être attribuée à celui-ci. La meilleure méthode est de répartir les participants de façon aléatoire dans chaque groupe par tirage au sort ou randomisation. Un nombre suffisant de patients est nécessaire.

- ***L'aveugle qui permet de gommer la subjectivité du patient et/ou de l'expérimentateur***

L'investigateur et le patient peuvent avoir des idées préconçues, favorables sur l'efficacité et la tolérance du traitement expérimental => ils peuvent surestimer l'efficacité ou la tolérance du traitement. La méthode de l'aveugle est utilisée. Dans le double aveugle, ni l'investigateur, ni le patient ne savent quel traitement prend celui-ci. Cette méthode est actuellement la référence pour **l'évaluation des médicaments**.

Bien sûr, elle n'est pas toujours applicable pour les interventions non médicamenteuses.

Méthodologie quantitative

Les résultats sont donnés en différences entre les 2 groupes : données binaires ou continues (moyennes)

Le calcul donne la significativité statistique de cette différence

L'analyse clinique en donne la pertinence clinique

Cela définit que le traitement a une efficacité (ou pas). Cela demande d'autres études pour préciser son utilisation en pratique

Limites :

Dans la vraie vie, il n'y a pas de patient « moyen »

Il y a des répondeurs, des plus ou moins répondeurs, des non répondeurs

Problème : un nombre relativement limité de répondeurs peut être masqué, dans la moyenne, par les non répondeurs = risque de conclure, à tort, que la méthode est inefficace. De plus en plus, même pour les médicaments, les études recherchent les profils des répondeurs qui sont un élément essentiel de l'indication : inutile de donner un médicament inefficace, mais pouvant donner des effets indésirables
Perspectives +++ pour une médecine personnalisée

Ainsi, on peut avoir un résultat non significatif sur les moyennes alors que la méthode est active chez certains patients

Contrairement à ce qui est souvent affirmé (EBM = essai en DA), y compris pour éviter d'évaluer les pratiques, ***l'évaluation scientifique (≠ EBM) ne repose pas seulement sur l'essai contrôlé randomisé en double aveugle versus placebo*** qui n'est qu'un cas particulier développé pour le médicament et donc peu transposable à la majorité des interventions non médicamenteuses.

Le plus haut niveau de preuve est apporté par les essais comparatifs randomisés de forte puissance et les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés. D'autres méthodes peuvent également être utilisées.

Beaucoup de thérapies complémentaires sont très fortement personnalisées (le praticien adapte son traitement en fonction de chaque patient), ***ce qui les rend plus difficilement opérationnalisables dans le cadre d'un essai thérapeutique classique.*** Dans ce cas, il faut utiliser des méthodologies adaptées à l'évaluation des situations complexes.

Ainsi, l'évaluation dans un cadre scientifique est la plupart du temps possible, le niveau de preuve est plus ou moins élevé selon les méthodologies utilisées.

Niveau de preuve scientifique de la littérature	Force des recommandations
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohortes	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3 - Etudes cas-témoins Niveau 4 - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)	Grade C Faible niveau de preuve scientifique

Niveaux de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations (HAS)

On peut à peu près tout évaluer, mais plus ou moins facilement et avec des niveaux de preuves plus ou moins solides.

Il faut aussi trouver des compromis entre rigueur méthodologique et spécificités de chaque méthode à évaluer.

Il faut donc développer des recherches et des méthodologies mieux adaptées aux méthodes non médicamenteuses qui posent des problèmes nombreux et spécifiques

Il y a là un enjeu majeur pour les années à venir.

Ces recherches impliquent nécessairement d'y associer des compétences hors du champ médical, dans le champ des sciences humaines et sociales : psychologie, anthropologie, sociologie...

Autre question : Que veut-on évaluer ?

Un des problèmes fondamentaux concernant l'évaluation des INM est que la question de recherche n'est pas toujours clairement formulée ou mal formulée

On ne peut pas évaluer une famille de méthodes

Ex. : on ne peut pas évaluer l'homéopathie sans autre précision, de la même façon qu'on n'évalue pas les médicaments. On évalue un médicament dans une indication précise

Veut-on évaluer le médicament homéopathique (dans ce cas la méthodologie est celle des médicaments) ou l'acte homéopathique dans son ensemble (évaluer le résultat thérapeutique global résultante des facteurs spécifiques et des facteurs non spécifiques) ?

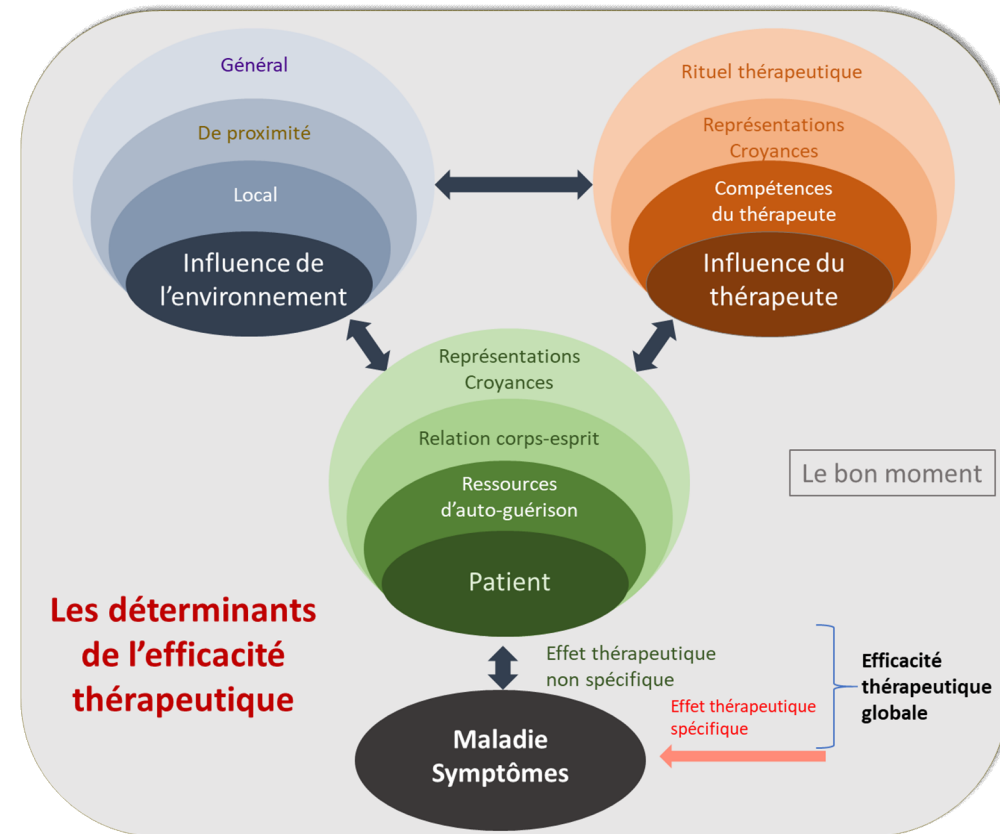
Idem pour l'acupuncture ou la réflexothérapie...

On ne peut pas donner une réponse en termes d'efficacité pour une famille de

méthodes : on ne peut pas dire que l'hypnose ou l'ostéopathie sont efficaces (ou inefficaces) sans préciser quelle technique est utilisée et sur quoi elles sont éventuellement efficaces. Préciser de quoi on parle éviterait bien des discussions

Que veut-on évaluer un effet spécifique, non spécifique, global ?

- Effet spécifique
- Effet non spécifique
 - . Effet placebo
 - . Alliance thérapeutique
 - . Thérapeute
- L'ensemble ?



Evaluer un effet spécifique

= « Gommer » tout ce qui n'est pas spécifique à la méthode
constituer 2 groupes ne différant que par le traitement à l'étude

Jamais tout à fait le cas, mais y tendre avec l'aide du hasard...

Possibilité d'affirmer la causalité méthode  effet observé

Ne pas confondre placebo et effet placebo

Placebo = substance inerte (sucre, lactose...), donnée dans un contexte thérapeutique, sans effet pharmacologique. Utilisé presque exclusivement comme comparateur sans effet spécifique sur la maladie traitée dans les essais thérapeutiques

Le placebo induit un effet placebo

Effet placebo (bénéfique)/**effet nocebo** (négatif) = peut être défini de façon assez large comme *l'effet psychophysiologique de toute médication ou procédé à visée thérapeutique qui est partiellement ou totalement indépendant de l'action spécifique du remède, que celle-ci soit pharmacologique ou non, et qui fonctionne par l'intermédiaire d'un mécanisme au départ psychologique*

Il n'y a pas d'acte thérapeutique qui échappe à l'effet placebo

Placebo et effet placebo dérangent car ils renvoient à des représentations les associant à inefficacité, tromperie, maladie imaginaire...

L'effet placebo est sous-tendu par différents mécanismes qui commencent à être bien connus : psychologiques, ou plutôt psycho-neuro-endocrino-immunologiques...

Pourtant il reste trop souvent synonyme d'absence d'effet, voire mensonge, manipulation, fakemed...

L'effet placebo

..et pourtant : les données

Une méta-analyse Cochrane publiée en 2010 sur 202 essais (Hrobjartsson A) conclut :

- Dans 44 études rapportant des résultats binaires (6 041 patients), il n'a pas été montré d'effet clinique significatif du placebo
- Dans 158 essais rapportant des résultats continus (10 525 patients), un effet global associé aux traitements placebos a été observé avec une différence moyenne standardisée (DMS) de -0,23 (IC à 95 %, entre -0,28 et -0,17).
- La DMS pour les résultats rapportés par les patients était de -0,26 (IC à 95 %, entre -0,32 et -0,19), et de -0,13 pour les résultats rapportés par les observateurs (IC à 95 %, entre -0,24 et -0,02).
- Des effets significatifs ont été mis en évidence sur différents symptômes :
 - . douleur : DMS = -0,28 (IC à 95 %, entre -0,36 et -0,19))
 - . nausées : DMS = -0,25 (-0,46 à -0,04)
 - . asthme : DMS = -0,35 (-0,70 à -0,01)
 - . phobie : DMS = -0,63 (IC à 95 %, entre -1,17 et -0,08)
 - . Antidépresseurs : des tailles d'effet de la réponse au placebo pouvant aller jusqu'à 1,85

NB : la taille de l'effet est considérée comme :

Faible aux alentours de 0,2

Modérée aux alentours de 0,5

Importante pour 0,8 ou plus

Les effets les plus importants étaient associés :

- aux interventions placebos physiques (ex. : acupuncture simulée),
- aux études impliquant les patients (résultats rapportés par les patients et résultats rapportés par les observateurs impliquant une coopération des patients)
- aux essais examinant explicitement un placebo
- Aux essais qui n'informaient pas les patients de l'utilisation d'un placebo

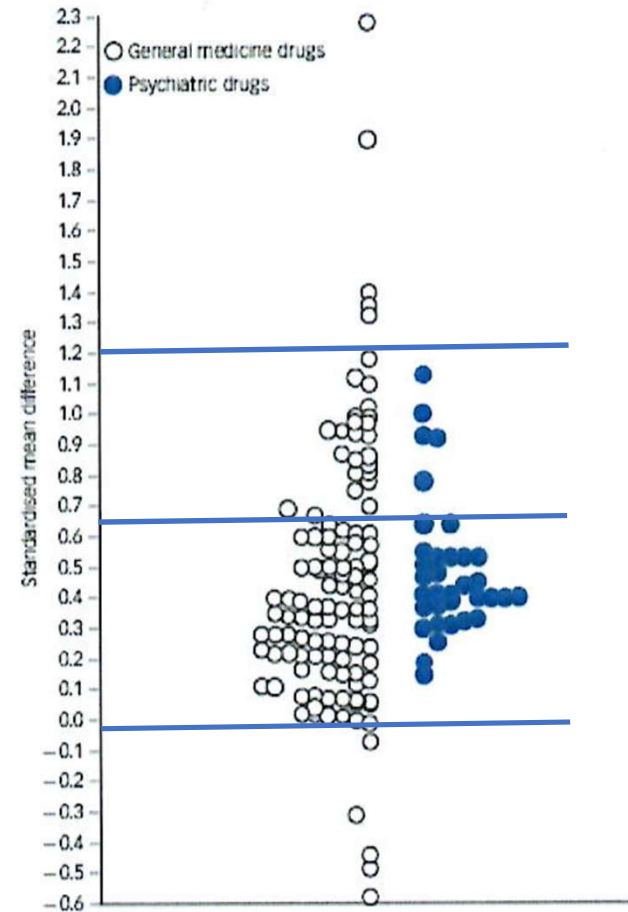
Renforcer l'effet placebo – Ex des méthodes physiques :

- La réponse placebo à la stimulation magnétique transcrânienne dans la dépression a une taille d'effet importante (g de Hedges = 0,8) (Razza LB, 2018)
- L'administration d'un placebo intra-articulaire (taille d'effet = 0,29) était supérieure à celle d'un placebo topique (0,2), elle-même supérieure à celle d'un placebo oral (Bannuru RR, 2015)
- L'acupuncture et la chirurgie simulées ont une efficacité supérieure au placebo oral dans la prophylaxie des crises de migraine (Meissner K, 2013)

L'effet placebo repose beaucoup sur le conditionnement, la suggestion, les attentes

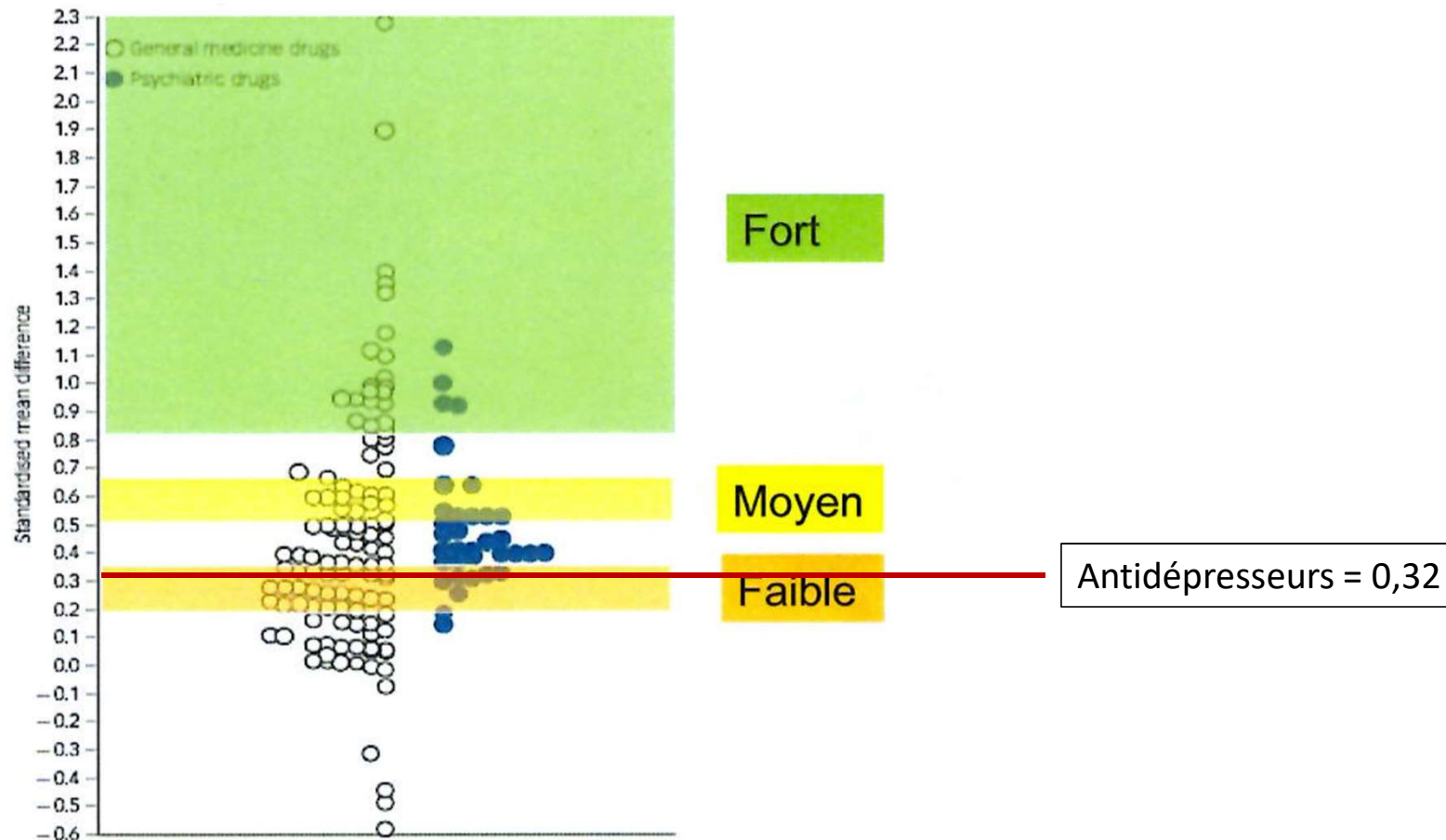
Les tailles d'effet des médicaments : mise en perspective des médicaments de médecine générale et de psychiatrie

94 méta-analyses
48 médicaments de médecine générale
16 médicaments de psychiatrie

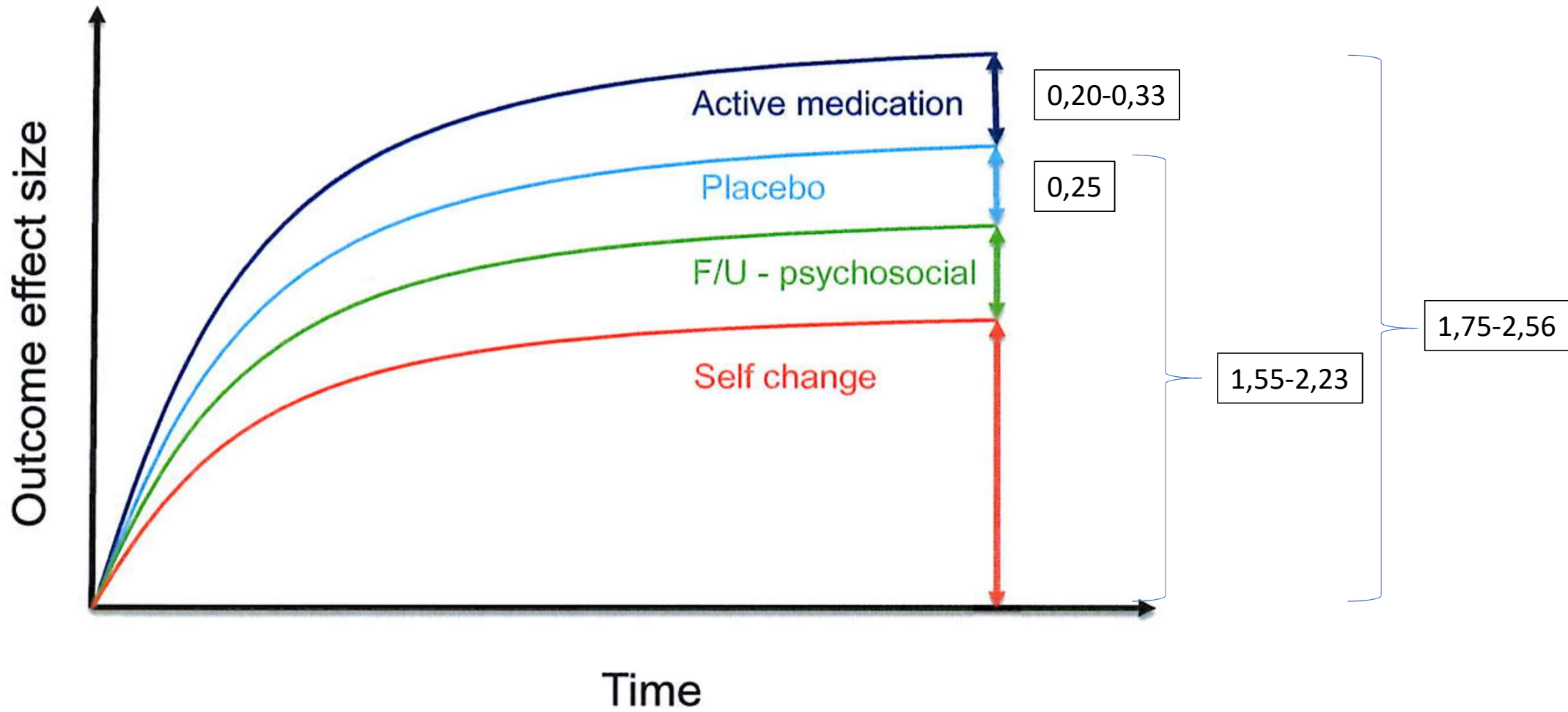


Leucht et al., British Journal of Psychiatry (2012) 200, 97–106.

Taille d'effet des antidépresseurs vs placebo



Les composantes du traitement : traitement de la dépendance à l'alcool



Les tailles d'effet de l'effet placebo sont souvent faibles à modérées, mais cliniquement pertinentes

Il y a un problème lié à la dévalorisation/incompréhension +++ de l'effet placebo. Aucune méthode ne veut fonctionner par effet placebo, même renforcé, quitte à chercher des mécanismes d'action ± crédibles.

Et pourtant... (Ce point mériterait un développement plus long)

- Le scientifique dit : « *telle méthode n'est pas efficace, au mieux c'est un effet placebo* »
- Le soignant avisé dit : « *comment reproduire/augmenter cette efficacité ?* »

Dit autrement, un patient peut-il aller mieux pour de mauvaises raisons ?

Réhabilitons l'effet placebo, l'alliance thérapeutique, l'aide à la mobilisation des ressources d'auto-guérison du patient (mécanismes d'action importants de nombreuses INM, indépendamment d'éventuels effets spécifiques). Tout cela fait partie intégrante de l'acte thérapeutique

L'effet placebo, c'est l'espérance d'aller mieux

Les études qualitatives

Elles sont centrées sur le patient à qui elles accordent plus de place et de légitimité

Les critères de jugement portent sur **le point de vue du patient** (résultats rapportés par le patient)

- . Son ressenti
- . Sa qualité de vie
- . Quelle dimension de son existence s'est améliorée (ou pas)...

Elles ne viennent pas en concurrence avec les études quantitatives

Elles sont 2 approches différentes d'une même question

Elles sont complémentaires

Elles sont de + en + utilisées, mais encore peu considérées par les revues scientifiques

Les études mixtes

Elles associent des critères dits objectifs et le point de vue du patient. C'est l'avenir

Alliance thérapeutique et compétences du thérapeute

On dispose de beaucoup d'études, notamment dans le champ des psychothérapies : **l'impact de l'alliance thérapeutique sur le résultat est substantiel.**

Dans les psychothérapies, ce serait, parmi les facteurs non spécifiques, celui qui expliquerait le plus la variabilité (variance) du résultat

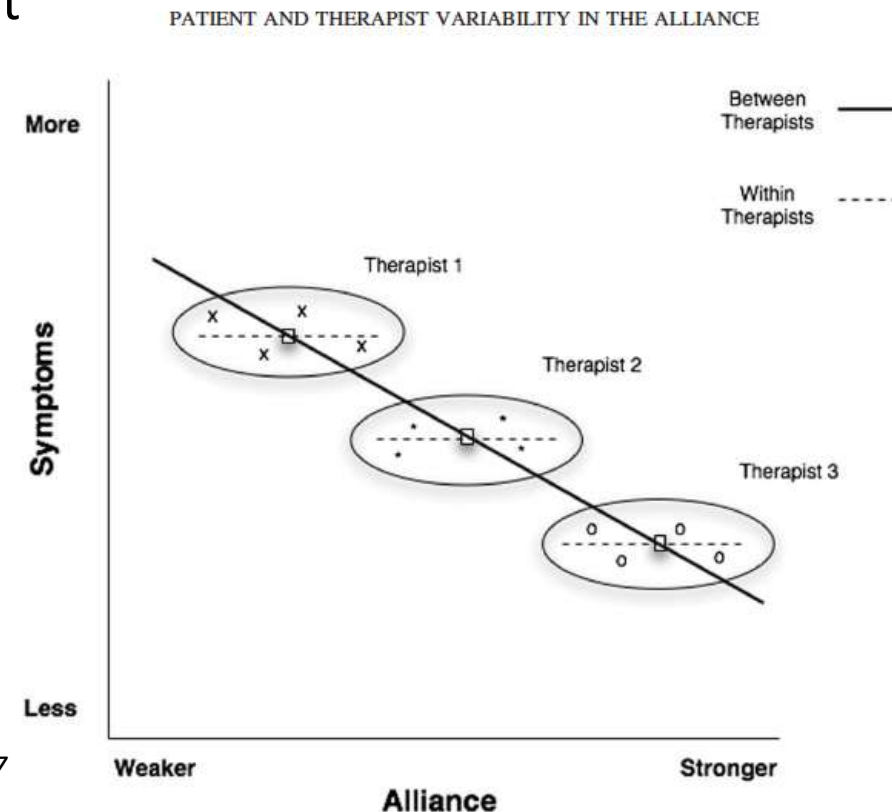
Taille d'effet = 0,45 dans une étude

Qu'est-ce qu'un bon thérapeute ?

Les compétences du thérapeute (innées ou acquises) ont également un rôle dans le résultat, notamment par sa capacité à créer une alliance de qualité avec son patient.

Il existe des bons et des moins bons thérapeutes

Baldwin, Wampold & Imel, JCCP 2007



Pour réaliser les études nécessaires : quelques conditions

- Une volonté d'en réaliser
- Etre capable de trouver les études publiées (et il y en a plus qu'on ne croit) et de les analyser avec un regard critique. Elles donnent des pistes, ouvrent des perspectives, précisent des voies sans intérêt... (cf plateforme CEPS)
- Créer les conditions de leur réalisation dans de bonnes conditions
 - . Des structures adaptées avec les diverses compétences requises, y compris les usagers (leur avis et expérience est indispensable), rendant possible des recherches collaboratives dans de bonnes conditions
 - . Des personnes ressources pour élaborer les protocoles de recherche (cf plateforme CEPS)
 - . Une réglementation et des instances adaptée (CPP, promotion...)
 - . Des financements...
- La recherche fondamentale est intéressante. C'est utile de comprendre comment agit une méthode. Si on ne comprend pas, ça n'empêche pas la recherche clinique

En guise de conclusions provisoires

- L'évaluation dans un cadre scientifique de toutes les méthodes à visée thérapeutique, médicamenteuses ou non, est possible (plus ou moins facile) et indispensable
- Il y a encore beaucoup de freins à l'évaluation des INM, à la fois du côté des praticiens qui les pratiquent et du côté des tenants d'une médecine allopathique pure et dure (« il n'y a pas de preuve », mais absence de preuve n'est pas preuve de l'absence)
- On dispose d'un ensemble de méthodes à visée thérapeutique, il faut toutes les regarder et, selon les résultats, les intégrer, ou non, à l'arsenal thérapeutique dont on dispose et les utiliser pour chaque patient en toute connaissance de cause, pour ce qu'elles peuvent apporter en termes d'objectif, de rapport B/R, de service rendu et de limites = acte thérapeutique
- En médecine, surtout dans le champ des maladies chroniques, il n'y a jamais de médicament/INM miracle. Il y a des méthodes, connues et évaluées, qui en s'associant dans un cadre intégratif, peuvent agir sur des problématiques différentes et améliorer le résultat
- Sortons des représentations toutes faites de part et d'autres, regardons les données et produisons en d'autres
- L'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence... Mais c'est mieux quand on a des preuves