
RECOMMANDATIONS EN VUE DE L'ÉVALUATION DES CURES THERMALES

AFRETH¹

Consensus d'experts

Juillet 2007

L'Association française pour la recherche en thermalisme (AFRETH) a pour but de susciter et d'encadrer des recherches et des évaluations qui, à terme, devraient permettre de déterminer les services médicaux que les cures thermales rendent aux patients et / ou à la collectivité, ainsi que la place qu'elles occupent légitimement dans la thérapeutique.

Les recommandations qui suivent sont destinées aux chercheurs et évaluateurs qui ont l'intention de solliciter l'AFRETH dans le cadre de ses appels d'offre. Elles résultent de l'expérience du Conseil scientifique de l'AFRETH et des avis de ses experts. Elles ont pour but de souligner les points soulevés par le cas particulier des cures thermales notamment lors de l'examen des projets de recherche soumis à l'AFRETH. Elles n'ont pas pour objectif de se substituer aux nombreux et excellents traités et documents qui existent sur les essais cliniques et les études épidémiologiques, auxquels il sera toujours utile de se reporter.

¹1, rue Cels 75014 – Paris. Courriel : afreth@wanadoo.fr ; www.afreth.org

TABLE DES MATIÈRES

1 - Objectif	p.9
2 - Question	p.9
3 - La cure thermale	p.9
4 - Plans expérimentaux et plans d'étude	p.10
41 - Essais cliniques ou essais expérimentaux	p.10
411 Essais classiques : cures vs non cures	p.10
412 Cures immédiates vs cures différées	p.11
413 Méthode de Zelen	p.12
414 Essais dans lesquels le sujet est son propre témoin et séries temporelles non interrompues	p.12
42 - Études épidémiologiques	p.13
421 Cohortes indépendantes	p.14
422 Études cas – témoins	p.14
43 - Autres types d'études	p.15
431 Éducation pour la santé	p.15
432 Synthèses de la littérature	p.15
433 Études médico-économiques	p.15
434 Analyse de la littérature	p.16
5 - Critères d'inclusion	p.16
6 - Compareurs	p.17
61 Cure vs non cure ou cure immédiate vs cure différée	p.17
62 Autres comparaisons	p.17
621 Cure vs modifications environnementales sans cure	p.17
622 Cure vs cure sans aller en cure	p.18
623 Cure sans aller en cure vs non cure	p.18
7 - Allocation aléatoire (randomisation)	p.18
8 - Insu	p.20
9 - Critères de jugement	p.22
10 - Durée	p.23
11 - Effectifs	p.24
12 - Abandons - Perdus de vue	p.24
13 - Analyse des résultats - Extrapolations	p.24
14 - Logistique	p.25
15 - Aspects réglementaires	p.25
16 - Budget - Financement	p.25
17 - Publication	p.25
Commentaires	p.26
Bibliographie	p.32
Annexe. Cures thermales, lois et règlements, par JP Demarez	p.39

1 - Objectif

Le promoteur d'un essai ou d'une étude en thermalisme doit se poser très précisément la question de sa recherche et définir en premier lieu son champ d'application médical, social ou économique. En conséquence, il est très important de distinguer d'emblée le choix du schéma de l'étude :

- démonstration des propriétés ou des performances attendues des cures thermales (pour laquelle l'essai expérimental sera la méthode de référence),
- mesure de l'impact des cures thermales dans la vraie vie ou service médical rendu (la référence étant ici l'étude observationnelle),
- évaluation des coûts et du rapport bénéfices / coûts,
- comparaison avec des stratégies thérapeutiques alternatives.

L'objectif poursuivi doit donc être précisé :

- Efficacité (cf pages de 27 à 29)
- Utilité (cf pages 28 et 29)
- Performances (cf page 30)
- Effets indésirables
- Stratégies thérapeutiques (cf pages 29 et 30)
- Éducation pour la santé (cf page 15)
- Intérêt de santé publique (cf page 28)
- Économie (cf pages 15 et 23)

Le caractère de l'essai ou de l'étude doit être explicité :

- essai dont l'objectif est en premier la connaissance scientifique,
- étude portant essentiellement sur la pratique usuelle.

Les premiers sont habituellement dits "explicatifs", les secondes sont habituellement dits "pragmatiques". Cette opposition classique entre explicatif et pragmatique (cf p 29), est schématique et quelque peu artificielle. La plupart des essais ou des études cliniques en thermalisme ont pour but d'élaborer une connaissance scientifique dans des conditions pragmatiques.

Ces considérations conditionnent le choix du type d'essai ou d'étude.

2 - Question

Le protocole doit énoncer clairement la question posée. La conclusion doit apporter la réponse à cette question et à elle seule. À chaque question, son essai ou son étude. Si le problème posé engendre plusieurs questions, il convient d'établir un programme d'études.

3 - La cure thermique

La cure thermique comporte d'une part des soins thermaux et d'autre part un ensemble environnemental (changement d'habitudes, hébergement, repos, alimentation, ...).

Les soins thermaux doivent tenir compte de la nomenclature générale des actes thermaux (sauf s'il s'agit d'évaluer un nouvel acte) et des pratiques de la station.

La standardisation des soins au niveau d'une station thermale ou d'un essai est possible, mais elle pose des problèmes pratiques de réalisation et de contrôle et restreint la validité des conclusions à cette modalité. Elle n'est pas obligatoire même pour un essai clinique comparatif.

En cas d'essai ou d'étude multicentrique, une stratification par station est souhaitable. En effet,

- les modalités des soins thermaux peuvent différer d'une station à l'autre dans la même orientation thérapeutique,
- la qualité de la mise en œuvre des soins thermaux peut différer d'une station à l'autre,
- l'environnement peut être de nature et de qualité différente d'une station à l'autre.

4 - Plans expérimentaux et plans d'étude

Deux types de plans peuvent être distingués : les essais cliniques (ou essais expérimentaux) et les études épidémiologiques.

Le problème fondamental en thermalisme est que l'acceptabilité et l'utilité sociales des cures thermales doivent se fonder sur des essais et / ou des études qui doivent être recevables scientifiquement tout en étant méthodologiquement adaptés par rapport aux standards reconnus en pharmacologie clinique et en évaluation des médicaments.

41 Essais cliniques ou essais expérimentaux

Ils permettent d'évaluer la quantité d'effet produite par les cures thermales par rapport à d'autres thérapeutiques. Ce sont les instruments incontournables chaque fois que l'objectif est la connaissance scientifique. Leur point commun principal est l'allocation aléatoire des patients aux groupes cures et non cures. Les autres principes à respecter sont l'analyse en intention de traiter, un monitoring minimal et l'évaluation en insu. Les essais cliniques portent sur une indication précise et une population cible.

Leur inconvénient est de porter sur une population cible sélectionnée et non forcément représentative du tout venant des malades. Des difficultés, notamment en ce qui concerne la faisabilité de l'essai et la signification pratique de ses résultats, peuvent résulter de critères d'inclusion trop restrictifs, de critères de jugement trop stricts, de protocoles de surveillance trop complexes ou de suivi de trop brève durée.

Dans le domaine considéré, on envisagera plus particulièrement les éventualités suivantes :

411 Essais classiques : cures vs non cures

Essai prospectif comparatif avec allocation aléatoire et double insu

L'essai prospectif comparatif (ici cure thermale vs non cure) avec allocation aléatoire et double insu, constitue l'idéal, le "gold standard" des essais cliniques. Dans le cas présent, il est irréalisable (ne serait-ce que parce que le malade ne peut pas respecter l'insu).

Les plans expérimentaux comporteront donc des adaptations par rapport au modèle. Ces adaptations devront au minimum respecter :

- la comparabilité des groupes de patients assuré par le tirage au sort,
- l'évaluation en insu (ou au moins, la plus objective possible).

Il est ici proposé trois variantes, mais cette liste n'est pas limitative.

412 Cures immédiates vs cures différées

Essai clinique prospectif comparatif avec allocation aléatoire

Après inclusion, les patients sont répartis en deux groupes par tirage au sort :

- le premier bras bénéficie de la cure thermale d'emblée, puis est suivi pendant une période x,
- le second bras est suivi pendant un temps égal à celui de l'observation du premier groupe, puis bénéficie d'une cure thermale.

La comparaison est effectuée à la fin de la période x d'observation.

La cure thermale différée du second groupe est hors expérimentation ; son rôle est seulement de faciliter l'acceptation du protocole par les patients et de ne pas les priver d'une thérapeutique qu'ils souhaitent.

Ce plan soulève divers problèmes.

- La comparabilité initiale des deux groupes est en principe assurée par le tirage au sort ; elle doit être vérifiée, en particulier en ce qui concerne les traitements suivis hors cure.

- Les refus de participation avant et après tirage au sort qui, s'ils sont trop nombreux, risquent de rendre l'essai infaisable ou d'en réduire la signification ou, surtout, d'en rendre les résultats ininterprétables.

- Si beaucoup de sujets refusent le bras auquel ils ont été affectés, le bénéfice du tirage au sort est perdu et la comparabilité des groupes n'est plus assurée.

- Les patients du premier groupe doivent être disponibles pour partir en cure : un délai trop long risque de modifier les critères d'inclusion et d'allonger la durée de l'essai.

- Le délai d'attente du groupe différé doit être au minimum égal à celui de la cure et du suivi post-cure ; trop court, il induirait de grandes difficultés d'analyse, trop long, il accroîtrait le nombre des refus et des perdus de vue ("biais liste d'attente").

- L'influence éventuelle de la frustration des patients du groupe différé sur des critères de jugement subjectifs.

- Les changements éventuels de bras peuvent, s'ils sont nombreux, ce qui n'est pas exclu dans ce cas, rendre les résultats d'une analyse en intention de traiter non significatifs et empêcher de conclure sur la signification de l'essai.

L'essai ne concerne que les patients relevant potentiellement d'une cure thermale et disponibles pour celle-ci. Il est relatif au bénéfice qu'ils sont susceptibles d'en tirer.

Ce plan expérimental a été utilisé dans un certain nombre d'études mais sa faisabilité ne doit pas être surestimée. Il convient que toutes les difficultés potentielles soient discutées dans le protocole et les solutions envisagées face à chacune.

413 *Méthode de Zelen*

La méthode de Zelen est une adaptation de la méthode canonique des essais comparatifs visant à diminuer le nombre de refus de participation ou d'abandons. Pour cela, son principe est de permettre à chaque patient de bénéficier du traitement qui a ses préférences, tout en conservant l'allocation aléatoire des cures.

L'essai est comparatif avec allocation aléatoire qui définit les deux bras (ici cure vs non cure) entre lesquels sera faite la comparaison et assure leur comparabilité initiale. Le consentement est postérieur au tirage au sort. Le patient peut refuser le résultat du tirage au sort ; il bénéficie alors de l'autre traitement (mais reste évalué dans le groupe pour lequel il a été tiré). Le risque est celui d'un nombre excessif de changement de bras ou de bras fortement inégaux (attraction d'un bras) : lorsque le taux de changements est trop élevé (dépassant arbitrairement 10 % pour certains), l'essai doit être abandonné (ce qui a ici de fortes chances de se produire).

Cette méthode demande une très grande rigueur méthodologique et une forte éthique.

414 *Essais dans lesquels le sujet est son propre témoin et séries temporelles non interrompues*

Essai clinique prospectif sans comparateur externe et sans allocation aléatoire

Le patient est son propre témoin. La comparaison porte sur son état avant et après cure thermale. Il n'y a pas de groupe témoin externe, donc pas d'allocation aléatoire.

Ce plan implique que l'évolution naturelle de l'affection soit connue et relativement stable pendant la durée de l'essai ; sinon, on pourrait penser que le malade aurait pu aller mieux en restant chez lui. D'autre part la quantité d'effet des traitements habituels doit être connue et pouvoir être distinguée du bénéfice éventuel de la cure.

Le point important est de trouver un critère de jugement fiable et significatif, le moins subjectif possible, qui ne se limite pas à l'effet d'une bonne prise en charge.

- Le plan le plus simple est l'évaluation après vs avant la cure thermale.

Le biais majeur est d'attribuer à la cure thermale un effet à terme dû en fait à l'évolution spontanée de la maladie.

- Les séries temporelles ininterrompues comportant plusieurs évaluations avant la cure et plusieurs évaluations après la cure, pallient cet inconvénient : la longueur de l'observation acquiert une valeur probante. Elles demandent cependant une durée d'observation plus importante, ce qui peut entraîner refus de participation ou abandon (en particulier si le délai avant la cure est important).

Cette méthode simple permet, dans le cadre d'une étude pilote, d'avoir un ordre de grandeur de l'effet attendu. Elle permet d'affirmer l'existence d'une utilité pour l'individu ou d'un intérêt de santé publique, bref d'un service médical rendu, ce qui peut justifier la prise en compte d'une technique thérapeutique.

A contrario, en l'absence d'une comparaison externe avec l'absence de traitement, elle ne peut pas suffire à démontrer l'efficacité d'un traitement, ni permettre de choix entre des stratégies thérapeutiques différentes.

42 Études épidémiologiques

L'objectif est la quantité d'effet en situation courante d'usage. Ces études sont dites observationnelles et un des problèmes rencontrés est la possibilité que l'observation modifie le phénomène observé. On souhaite que tout se passe de la même façon que si l'étude n'avait pas eu lieu (ou au moins d'une façon pas trop éloignée de la réalité). La décision de prescrire une cure relève seulement de la décision du médecin. Cela exclut le tirage au sort des traitements mais non l'existence d'un groupe témoin. En tout état de cause, ces études doivent être menées d'une manière aussi rigoureuse que les essais classiques.

Le point essentiel de ces études est l'absence d'allocation aléatoire des cures. De ce fait, la comparabilité initiale des groupes à comparer, cures et non cures, n'est pas assurée ; il est même certain qu'ils sont différents.

Les études épidémiologiques comportent en règle deux groupes de malades, cures et non cures, et sont classés en :

- Cas – témoins
- Cohortes.

1 – Les groupes cures et non cures doivent rester comparables et cette comparabilité doit être vérifiée.

Étant donné le biais de recrutement résultant de l'absence de tirage au sort, les différences entre les groupes portant sur les variables susceptibles d'influencer le résultat doivent être standardisées et ne pas dépasser une borne maximum (dont la fixation est évidemment arbitraire et estimée par certains à 10 %).

À défaut, les groupes cures et non cures peuvent être rendus le plus possible comparables par des techniques d'appariement *a priori* ou d'ajustement *a posteriori*, mais celles-ci doivent être clairement définies et leur efficacité vérifiée.

Malgré cela, le défaut essentiel de ces études par rapport aux essais expérimentaux est que ces comparaisons et ajustements portent sur les variables connues et, à la différence du tirage au sort, n'assurent pas la comparabilité par rapport aux variables cachées.

2 – Les études épidémiologiques reposent sur l'existence ou la constitution de bases de données à partir desquelles sont constitués les groupes à comparer.

- Les données doivent comporter d'une manière suffisamment exhaustive les critères d'inclusion et les critères de jugement.
- La qualité des données doit être assurée et vérifiable.
- La durée d'observation doit être adéquate.
- Les données doivent être accessibles.

En France, les bases de données existantes sont médicales, administratives (PMSI) ou relèvent de l'Assurance maladie. Ces dernières sont les plus importantes. Elles ne comportent pas de données médicales, en particulier le diagnostic sauf pour les affections de longue durée (ALD). Il existe cependant des procédés plus ou moins complexes pour y remonter (type de consommation de biens de santé, retour au médecin traitant, par exemple). Elles permettent de repérer les curistes et donc de mettre en relation la pratique des cures thermales avec la consommation de soins.

Étant donné le nombre de bases de données de l'Assurance maladie, le plus simple est de travailler avec une caisse primaire (mais ceci limite le recrutement et pose le problème de l'extrapolation à l'ensemble de la population).

- Les bases de données permettent les évaluations dans les conditions usuelles de traitement puisque la prescription de cure et son recueil dans la base sont indépendants de l'étude.

- Les bases de données permettent un suivi prolongé et la connaissance de la consommation de biens de santé.

Le degré d'accessibilité et l'intérêt pour le thermalisme de ces bases est très variable.

En cas d'utilisation d'une base, les relations entre celle-ci et le promoteur devront être précisées, notamment sa nature, son contenu et les conditions d'extraction des données.

3 – Les études épidémiologiques (cohortes, cas – témoins) conviennent relativement bien pour la recherche d'effets indésirables.

421 *Cohortes indépendantes*

Ensemble de patients présentant une caractéristique commune, ici des critères d'inclusion portant notamment sur la pathologie

Le recrutement des patients peut se faire soit à partir d'un pool de médecins prescripteurs, soit par appel direct aux malades, soit à partir de bases de données.

Les deux bras sont constitués selon que les patients bénéficient ou non d'une cure. L'étude est donc comparative. Il n'y a pas de tirage au sort ; la prescription de la cure est faite selon les habitudes des médecins et / ou les données d'un référentiel, ainsi que la disponibilité du patient.

L'étude peut être prospective, de préférence en créant un instrument informatique de recueil et d'exploitation, ou rétrospective sur une base de données existante.

Les malades peuvent être en insu s'il est possible de ne pas les informer qu'ils participent à une étude ou s'il est possible de leur laisser ignorer l'existence de l'autre bras.

Les médecins prescripteurs peuvent être en insu s'il est possible de leur laisser ignorer que l'étude porte sur les cures thermales.

422 *Études cas – témoins*

Étude comparant un groupe de malades ayant bénéficié d'une cure thermale avec un groupe de malades appariés n'en ayant pas bénéficié

Le critère d'inclusion est donc la pratique d'une cure thermale dans une indication donnée.

Chaque patient est apparié avec un ou, plus souvent, plusieurs témoins qui ne diffèrent de lui que par la cure thermale. Cet appariement porte sur des critères jugés pertinents, en particulier le type et le degré de pathologie, le sexe, l'âge, etc. En pratique, cela peut être compliqué !

Il faut expliquer avec précision ce qu'on mesure.

Les études cas – témoins sont souvent rétrospectives dès lors que l'on peut disposer des données nécessaires. Elles peuvent aussi être prospectives et, si elles peuvent alors demander plus de temps, il est plus facile d'éviter les biais.

43 Autres types d'études

431 *Éducation pour la santé*

En cas de pathologie chronique, la prise en charge de sa maladie par le patient (assisté éventuellement par son entourage) est un élément essentiel de réduction de la morbidité et de la mortalité, ainsi que de l'amélioration de la qualité de la vie. Cette prise en charge est d'une importance et d'une qualité très variables. Elle dépend de la connaissance et de la compréhension qu'a le patient de sa maladie. Il importe donc que celui-ci soit éduqué. Cette éducation pour la santé est faite de multiples manières. Les cures thermales sont certainement une occasion privilégiée pour y procéder car c'est un moment de disponibilité des malades pour s'occuper de leur santé. Les stations thermales l'ont bien compris et proposent ou ont l'intention de proposer des programmes d'éducation aux curistes. Ces programmes doivent être évalués, d'abord pour savoir s'ils sont satisfaisants et aussi pour être pris en considération par les autorités sanitaires. Ils doivent donc faire l'objet d'essais ou d'études, soit les prenant pour objets uniques, soit les globalisant dans l'évaluation de l'utilité de la prise en charge thermale.

432 *Synthèses de la littérature*

Des synthèses de la littérature constituent une approche permettant l'appréciation de la quantité d'effet d'une thérapeutique.

- L'analyse doit porter sur un champ (une indication par exemple) aussi précis que possible.
- La littérature doit exister et sa qualité doit être vérifiée. Les bases de données utilisées doivent être indiquées et justifiées.
- La méthode utilisée doit être décrite et en particulier les mots-clés, la (ou les) stratégies de recherche, les critères d'inclusion et / ou d'exclusion des articles et la grille d'analyse utilisée lors de leur lecture.
- Différents types d'analyse sont proposés : méta-analyse, méta-régression, mélange de comparaisons de traitement.

433 *Études médico-économiques*

Les études médico-économiques en thermalisme sont un cas particulier de celles relatives aux stratégies de santé. Le document de base à consulter est donc le *Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé* du Collège des Économistes de la santé.

Études prospectives

- L'évaluation médico-économique repose sur des essais expérimentaux ou des études épidémiologiques ayant une signification médicale et / ou sociétale.

- Avant d'entreprendre une étude médico-économique, il faut avoir une idée de l'importance de l'effet auquel on s'intéresse et du coût qu'il pourrait raisonnablement justifier.

- Les études médico-économiques comprennent classiquement plusieurs types : coûts – coûts, coûts – efficacité, coûts – utilité, coûts – bénéfice. En pratique, on s'intéresse aux coûts par rapport à un état de santé.

- L'évaluation médico-économique porte sur le coût de la décision, faire ou ne pas faire une cure, en fonction du bénéfice retiré.

- L'évaluation médico-économique dépend du point de vue considéré (patient, Assurance maladie, station thermale, société, etc.) qui doit être précisé.

434 *Analyse de la littérature*

Les techniques d'analyse décisionnelles peuvent constituer une aide à la décision et permettre, théoriquement, de mettre en évidence les avantages des cures thermales en termes de coût. La pierre d'achoppement est l'existence d'une telle littérature.

5. Critères d'inclusion

- Les critères d'inclusion et de non inclusion doivent être bien caractérisés.
- Les critères d'inclusion doivent tenir compte des référentiels des indications des cures thermales, lorsqu'ils existent.

- Les critères d'inclusion et de non inclusion peuvent être plus ou moins contraignants. Il semble acquis qu'ils ne doivent pas l'être trop afin de permettre une extrapolation large des résultats et une inclusion plus facile. *A contrario*, s'ils sont trop stricts, la population cible sera homogène, mais les résultats ne seront valables que pour une fraction restreinte des malades et, surtout, le recrutement peut être rendu difficile, sinon impossible. Dans les études observationnelles, les malades sont inclus en pratique courante et les critères d'inclusion sont larges.

- Le protocole doit prévoir les modalités de contrôle du respect des critères d'inclusion et de non inclusion.

- Les critères d'inclusion peuvent prévoir la possibilité d'analyse par sous-groupes, voire de stratification si des critères pertinents existent, génératrice de nouvelles hypothèses.

- La population cible doit être explicitement définie.

- La faisabilité du recrutement doit être appréciée.

1 – Les critères d'inclusion découpent dans la population générale la population cible. Le premier critère de sélection est celui de la pathologie concernée et plus précisément de ses manifestations cliniques et de son degré d'évolution ; il correspond à une indication reconnue des cures thermales dans les stations considérées. D'autres critères de sélection peuvent s'ajouter le cas échéant.

Surtout, le thermalisme a la particularité de réclamer une certaine disponibilité de ses usagers aussi bien en matière de temps que de moyens financiers ou d'aptitude aux déplacements. Certains ne pourront jamais faire de cure thermale même s'ils n'ont pas de préjugé défavorable à leur égard et même prescrite par un médecin en qui ils ont

confiance. Des enquêtes ont montré que cette disponibilité n'est rencontrée que chez près de la moitié de la population générale. La disponibilité est donc le deuxième critère important de sélection ; il n'y a que des avantages à ce qu'il soit explicite et non implicite. En toute rigueur, les essais et les études portent sur (et les résultats sont valables pour) des patients atteints de tel type de pathologie et disponibles pour une cure thermale.

Un troisième critère éventuel de sélection est l'acceptabilité de la cure thermale. Il ne sert à rien de proposer une cure thermale à un patient qui a un préjugé défavorable à son encontre quelles que soient sa pathologie et sa disponibilité. La population cible est alors constituée des patients atteints de tel type de pathologie, disponibles pour une cure thermale et en acceptant le principe.

2 – L'expérience montre que la faisabilité du recrutement est très fréquemment surestimée. Ceci vient soit de l'absence de calcul *a priori* des effectifs nécessaires, soit de critères d'inclusion dont la sévérité restreint excessivement la population cible, soit d'une estimation optimiste du nombre des consultants, soit de la non prise en compte des refus de principe aux cures thermales. Le recrutement peut être facilité en augmentant le nombre de médecins recruteurs, en faisant une étude multicentrique, en procédant à une campagne publique de recrutement.

6. Comparateurs

Tout essai ou étude doit être comparatif.

61 Cure vs non cure ou cure immédiate vs cure différée

Patients bénéficiant d'une cure vs patients n'en bénéficiant pas

- Les essais ou études cures vs non cures évaluent le bénéfice ou l'absence de bénéfice de la cure thermale dans une pathologie donnée.
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier en ce qui concerne la pathologie et sa gravité) et l'on doit s'en assurer.
- Hors la cure, les deux groupes doivent bénéficier des mêmes traitements, traitement "habituel" s'il s'agit de prescriptions "spontanées", traitement de référence s'il s'agit d'un référentiel validé. Ces traitements doivent être décrits.

62 Autres comparaisons

621 Cure vs modifications environnementales sans cure

Patients bénéficiant d'une cure vs patients bénéficiant d'un changement de vie et d'environnement, sans cure

- Cette comparaison viserait à évaluer la part des changements de vie et d'environnement dans le bénéfice des cures thermales et, *a contrario*, celle des soins thermaux.
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier, en ce qui concerne la pathologie, sa gravité et les traitements associés) et l'on doit s'en assurer.
- Cette comparaison demande une répartition aléatoire des patients.
- Les difficultés de réalisation semblent difficilement surmontables.

622 *Cure vs cure sans aller en cure*

Patients bénéficiant d'une cure vs patients bénéficiant des soins thermaux sans bénéficier des changements de vie et d'environnement

- Cette comparaison viserait à évaluer la part des soins thermaux dans le bénéfice des cures thermales et, *a contrario*, celle des changements de vie et d'environnement.
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier en ce qui concerne la pathologie, sa gravité et les traitements associés) et l'on doit s'en assurer.
- Cette comparaison ne permet pas d'allocation aléatoire et expose donc à des biais.

623 *Cure sans aller en cure vs non cure*

Patients bénéficiant des soins thermaux sans bénéficier des changements de vie et d'environnement vs patients n'en bénéficiant pas

- Cette comparaison viserait à évaluer la quantité d'effet des soins thermaux hors de l'influence des changements de vie et d'environnement.
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier, en ce qui concerne la pathologie, sa gravité et les traitements associés) et l'on doit s'en assurer.
- Cette comparaison demande une répartition aléatoire des patients.

➤ Les deux derniers cas concernent une fraction non négligeable des curistes qui proviennent de la région proche de la station thermale et qui rentrent chez eux tous les jours. Connaissant bien le thermalisme, étant *a priori* convaincus de ses bienfaits et étant plus facilement recrutés et suivis, ils constituent souvent une part importante des patients entrant dans les essais. Ils n'ont cependant pas la même signification que les curistes "ordinaires" et on doit s'assurer qu'ils ne viennent pas rompre la comparabilité des bras dans les essais hors de ces deux cas particuliers.

7. Allocation aléatoire (randomisation)

- L'allocation aléatoire de la cure thermale pour la constitution des groupes de malades à comparer est la seule méthode acceptable du moment qu'elle est réalisable.
- Si l'essai ou l'étude est réalisé sans allocation aléatoire, cette absence doit être justifiée.

L'allocation aléatoire d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique est en effet la méthode scientifique optimale pour obtenir des groupes de malades homogènes et comparables en évitant au maximum les biais, y compris les biais cachés.

Les revues scientifiques de haut niveau n'acceptent, en règle générale, pour publication que les articles avec allocation aléatoire des traitements.

Rechercher si l'allocation aléatoire des cures thermales est possible est donc une priorité absolue.

En thermalisme, l'allocation aléatoire de la cure soulève des difficultés dans le recrutement et risque d'engendrer des biais. Si ces inconvénients sont trop importants, l'essai ou l'étude risque de devenir infaisable ou les résultats ininterprétables.

L'allocation aléatoire avec information minimale au malade est dorénavant possible en France (article R 1121-3 du code de la Santé publique) dans le cadre des recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel dans le respect de leurs indications. L'information fournie au malade doit cependant être validée par un comité de protection des personnes. On peut discuter de même si l'information complète doit être fournie au patient à l'issue de l'étude.

1 – L'allocation aléatoire pose un problème d'extrapolation, car ceux qui la refusent sont sans doute différents de ceux qui l'acceptent ; ils ne peuvent donc pas être retenus pour constituer le groupe non cure. Les conclusions de l'essai ne sont valables que pour la sous population qui accepte le tirage au sort et dont on ne sait pas ce qui la caractérise. Si elle est peu importante, l'essai perd de son intérêt (et le recrutement devient difficile).

Pour réduire le nombre des refus, on peut envisager :

- de ne pas inclure le tirage au sort dans l'information minimale donnée au patient si le comité de protection des personnes est d'accord (sous réserve de validation juridique de ce point) ;
- de n'inclure que des patients naïfs n'ayant encore jamais été en cure (en faisant l'hypothèse que ceux qui y sont allés désirent y revenir et refuseront le tirage au sort). Mais cette limitation présente des inconvénients car elle limite le recrutement et la validité, seulement 25 % des cures remboursées étant des premières cures.
- de considérer comme un critère d'inclusion l'acceptation et la disponibilité du patient ;
- d'utiliser le plan expérimental avec cure différée.

2 – On ne peut pas empêcher quelqu'un d'aller en cure. Des patients déçus, tirés dans le groupe non cure, peuvent obtenir ensuite d'un médecin la prescription d'une cure.

Bien que cette occurrence soit vraisemblablement peu importante, cet inconvénient peut influencer les résultats en intention de traiter. Pour y pallier, on peut envisager :

- d'utiliser un plan expérimental avec cure différée ;
- d'offrir une compensation pour la participation à l'étude dans son ensemble ;
- de créer un registre de tous les patients screenés et de les suivre jusqu'après l'évaluation (ce qui demande un suivi actif) ;
- de présenter une notice d'information claire et convaincante.

3 – On ne peut pas forcer quelqu'un à aller en cure.

Si on exclut du tirage au sort les patients qui, de toute façon, refuseront d'aller en cure, on crée un problème d'extrapolation : les conclusions ne seront valables que pour la sous population qui envisage d'aller en cure. On ne sait pas si le fait d'envisager d'aller en cure ou de le refuser systématiquement, est susceptible d'influencer le résultat de la cure. L'influence des préférences des patients sur les résultats a été mise en évidence dans d'autres cas ; elle peut constituer un biais de confusion, inévitable lorsque, comme ici, l'insu du patient est impossible (difficile de concevoir une cure fantôme !).

Il est cependant concevable de suivre et d'évaluer séparément ceux qui refusent *a priori* les cures : ce groupe sera biaisé dans sa sélection, mais néanmoins potentiellement informatif.

- Si la randomisation n'est pas révélée, le problème viendra de ceux qui seront tirés dans le groupe cure et qui la refuseront. En intention de traiter, cet inconvénient est susceptible de perturber les résultats si leur nombre n'est pas négligeable.

- Si l'allocation aléatoire est révélée, le problème pourrait être limité par une approche de minimisation selon le critère "préférence" dans le tirage au sort.

- D'offrir une compensation suffisante pour la participation à l'étude dans son ensemble (on pourrait cependant se demander si le fait de traîner les pieds n'est pas susceptible d'influencer les résultats !).

4 – La frustration d'appartenir au groupe non cure peut retentir sur les critères subjectifs de jugement.

- L'utilisation d'un plan expérimental avec cure différée peut diminuer cette frustration.

- Il en est de même de l'offre d'une compensation.

Le fait de participer à un essai ou une étude comporte l'éventualité de bénéficier d'une cure. Les campagnes de communication en vue de recruter les participants (qui ont montré leur efficacité) peuvent contribuer à élargir la sous population des curistes potentiels.

8. Insu

- Tout essai ou toute étude doit être conduit, autant que possible, en insu.

- Le protocole doit décrire d'une manière précise les règles d'insu auxquelles sont soumis l'essai ou l'étude et les précautions prises pour le maintenir.

En thermalisme, cette règle pose des problèmes qui peuvent amener à utiliser des adaptations pour éviter ou minimiser les biais inhérents.

Insu du patient

Le patient ne peut que s'apercevoir qu'il bénéficie ou non d'une cure thermale. Il ne peut pas y avoir de cure thermale placebo (s'il peut y avoir un soin thermal placebo quand le problème est d'évaluer celui-ci et non la cure).

Cette impossibilité peut engendrer des biais lors du tirage au sort.

On peut, dans certains cas, obvier à ces inconvénients (*sous réserve de la validation juridique de ce point*) :

- lorsqu'il est possible de laisser ignorer au patient qu'il fait l'objet d'un tirage au sort,
- lorsqu'il est possible de laisser ignorer au patient qu'il est inclus dans une étude épidémiologique,

- lorsqu'il ignore l'objectif de l'essai ou de l'étude.

Insu du médecin

Le rôle de chacun des intervenants doit être soigneusement précisé :

- le médecin prescripteur de la cure,

- le médecin thermal,
- le médecin (et l'assistant de recherche clinique, ARC) investigateur,
- l'évaluateur.

Le médecin traitant qui inclut ou non le patient (avec tirage au sort ou non) sait forcément s'il prescrit ou non une cure thermale. Le problème est que cette connaissance ne doit pas modifier sa prescription (d'où la nécessité absolue, s'il y a tirage au sort, qu'il soit centralisé).

Dans certains plans expérimentaux, le médecin recruteur peut être laissé dans l'ignorance de l'objectif de l'essai. Ignorant que l'évaluation va porter sur la cure thermale, ses préjugés favorables ou défavorables pour celle-ci ne seront pas susceptibles de jouer et d'influencer ses prescriptions (il est cependant probable que les effectifs du groupe cure seront très inférieurs à celui du groupe non cure).

Le médecin thermal n'est en général pas aveugle. Il est préférable que le médecin investigateur soit un autre médecin ou qu'un ARC recueille les données. Dans certains protocoles, le médecin thermal pourrait être aveugle, mais le recueil des données risque d'être imparfait.

Les médecins, traitants, thermaux et investigateurs, peuvent être tenus dans l'ignorance des hypothèses ou n'en connaître qu'une partie (ne correspondant pas forcément au critère principal de jugement), ce qui a l'avantage d'éviter d'influencer les prescriptions de biens de santé et le recueil des données déclaratives.

Insu de l'évaluateur

Dans tous les cas :

- il est souhaitable que la réalisation des examens cliniques et paracliniques soit centralisée, dans la mesure du possible ;
- il peut être demandé aux patients de ne pas mentionner lors des évaluations leur participation (ou leur non participation) à une cure thermale ; les limites de ce procédé sont toutefois évidentes ;
- l'insu peut être assuré au niveau de l'évaluateur qui recueille les données s'il ignore l'objectif de l'étude et son protocole ;
- l'évaluateur qui recueille les données ne doit pas être impliqué dans le recrutement des malades, la prescription (ou la non prescription) de la cure et les soins thermaux ;
- l'insu peut être assuré au niveau de l'évaluateur qui traite les données en ignorant si le patient a bénéficié ou non d'une cure. Cela impose que le recueil des données en vue de l'évaluation soit fait indépendamment de lui, que les dossiers sur lesquels il travaille n'en fassent pas mention et qu'il n'ait pas de contact direct avec les patients ;
- les contacts des évaluateurs avec les investigateurs et les prescripteurs doivent être évités ;
- l'insu des statisticiens est essentiel et, heureusement, facile à réaliser.

Dans les plans expérimentaux semi-ouverts, l'essai est conduit en ouvert, les évaluations sont faites en insu (type PROBE : Prospective Randomized Open Blinded Evaluation).

9. Critères de jugement

L'absence de critère principal de jugement clairement identifié est l'un des défauts principaux des essais et études publiés en thermalisme (méta-analyse, Nony P, Cucherat M et Boissel JP).

- Le protocole doit prévoir un critère principal de jugement et un seul.
- Le critère principal de jugement doit permettre de répondre à la question posée.
- Le critère principal de jugement doit avoir une signification clinique, économique ou autre, ainsi que le seuil fixé pour la prise en compte de son amélioration ou de son aggravation. C'est définir l'amélioration minimum cliniquement pertinente ou le bénéfice économique minimum escompté ou le coût maximum acceptable.
- Le critère principal de jugement doit être pertinent dans le champ d'intérêt donné et, le cas échéant, reconnu et utilisé internationalement. En cas de besoin (échelles d'appréciation, critères subjectifs, etc.), sa transposition française doit être validée.
- L'évaluation doit porter obligatoirement sur le critère principal.
- L'évaluation peut être complétée par des jugements sur des critères secondaires, mais ceux-ci doivent être prévus dans le protocole.
- Un critère de jugement peut être composite à condition que sa constitution soit explicitée et justifiée, et qu'il ait une signification clinique, économique ou autre.
- Nombre de critères de jugement en thermalisme étant déclaratifs, il est essentiel que leur évaluation soit faite en aveugle.

Critères médicaux

- La mortalité
- La morbidité évaluée en fonction de :
 - nombre d'épisodes pathologiques,
 - sévérité des épisodes pathologiques,
 - échelles fonctionnelles.

Ces échelles doivent être validées et leur signification clinique précisée.

- La qualité de vie
 - L'évaluation de la qualité de vie fait appel à des échelles regroupant et pondérant des critères subjectifs et objectifs. Ces échelles doivent être françaises ou adaptées aux réalités françaises ; génériques ou adaptées au cas particulier du thermalisme ; préalablement validées et admises par la communauté scientifique.
 - La signification clinique et pratique des résultats doit être explicitée.
- L'utilité ressentie (satisfaction des patients, etc.)
- La durée du bénéfice de la cure
- Les effets indésirables

Critères sociétaux

- La consommation de biens de santé :
 - nombre de consultations,
 - nombre d'actes médicaux, y compris les arrêts de travail,

- consommation médicamenteuse,
- etc...
- Le bénéfice en termes d'intérêt de santé publique
- Le bénéfice en termes d'éducation pour la santé

Critères médico-économiques

Les paramètres médico-économiques les plus simples sont les coûts.

Les coûts représentent l'ensemble des ressources mobilisées en raison de l'état de santé du patient et de son traitement. Ils sont en règle exprimés en valeur monétaire ; dans le cas contraire, on les traduit en argent, on les monétarise.

Les coûts se répartissent alors en :

- *coûts directs* engendrés par les traitements, cures et autres, (prix des produits de santé, des soins infirmiers, des consultations, des hospitalisations, des examens...) et les coûts non médicaux que le patient peut avoir à supporter du fait de son état de santé ou des traitements (frais hôteliers dans le cas présent, par exemple) ;
- *coûts indirects* conséquences de la maladie et du traitement (perte de temps, pertes de production, absentéisme,...) ;
- *coûts intangibles* qualitatifs et subjectifs (stress, altérations des conditions de vie...).

Les difficultés d'identification, d'appréciation et de monétarisation vont croissant des uns aux autres. De fait habituellement, seuls les coûts directs sont aisément pris en compte.

Des grilles de coûts de la cure thermale et de l'abstention de cure thermale doivent être établies. Ces grilles doivent concerner les périodes avant, pendant et après la cure. Ceci peut être fait à partir des bases de données de l'Assurance maladie (mais il n'y a pas tout) ou sur avis d'experts ou grâce à un monitoring prospectif.

La part des coûts prise en charge par les divers intervenants (patient, Assurance maladie, station thermale, société, etc.) doit être précisée.

Dans une étude comparative, les coûts entrent dans la définition de critères de jugement plus complexes selon le type d'études médico-économiques réalisées.

10. Durée

- La durée du bénéfice de la cure thermale est un critère essentiel de jugement.
- L'évaluation doit donc être effectuée non seulement à l'issue de la cure, mais aussi obligatoirement à distance.
 - Le délai d'observation, évidemment variable selon les cas particuliers, est en règle générale de deux mois à un an (étant donné l'annualité habituelle des cures).
 - Les évaluations répétées font, en règle générale, appel aux mêmes critères de jugement que l'évaluation initiale, sauf exceptions où un nouveau critère de jugement devient plus pertinent pour juger de l'efficacité ou de l'utilité de la cure (à titre d'exemple, dans le psoriasis, des photographies au bout de 3 mois et une échelle de qualité de vie au bout de 2 ans).

11. Effectifs

L'absence de calcul a priori des effectifs nécessaires est l'un des défauts principaux des essais et études publiés en thermalisme (méta-analyse, Nony P, Cucherat M et Boissel JP).

- Il n'y a pas lieu, sauf exception à justifier, de s'écarter des exigences statistiques classiques, à savoir un risque alpha de 5% et un risque bêta égal ou inférieur à 20%.
- L'idéal serait d'avoir la puissance la plus élevée possible (un risque bêta le plus petit possible), mais cela impose vite des effectifs irréalistes. Si la puissance atteignable n'est pas jugée suffisante, il faut ou accroître les effectifs (en allongeant le temps de recrutement ou en faisant une multicentrique) ou abandonner l'essai ou l'étude.
- Le protocole doit obligatoirement comporter le calcul des effectifs nécessaires en fonction des exigences statistiques retenues.
- Ce point est indispensable pour apprécier la faisabilité du projet.

12. Abandons – perdus de vue

- Le protocole doit être bâti de manière à limiter le risque de sujets perdus de vue et la logistique de l'essai ou de l'étude doit permettre de retrouver le maximum de patients.
- La perte de vue de malades diminue en effet l'information disponible, donc la sensibilité des comparaisons, pouvant entraîner des biais faussant les comparaisons et aboutir à des conclusions fausses.
- Tout doit être mis en œuvre pour suivre et évaluer les patients qui abandonneraient l'essai.
- Le calcul de l'effectif sera majoré d'un pourcentage estimé d'abandons et de perdus de vue afin de ne pas diminuer la puissance de l'étude.
- Une analyse de sensibilité avec différentes hypothèses pour prendre en compte les données manquantes pourra être réalisée.

13. Analyse des résultats – extrapolations

- L'analyse des résultats doit obligatoirement être faite en intention de traiter.
- Tous les patients inclus doivent être analysés.
- Les méthodes statistiques d'analyse des résultats doivent être détaillées dans le protocole.
- Toute extrapolation n'est possible qu'à ce qui définit la cure thermale (soins thermaux, environnement).
- Toute extrapolation doit tenir compte des différences éventuelles entre les stations.
- Dans un essai multicentrique, un effet station, résultant notamment de différences dans la nature et la qualité des soins, l'environnement ou le profil des malades, doit être recherché.
- Dans certains cas, un effet médecin prenant en compte notamment les critères de prescription des cures, peut être recherché.
- Toute extrapolation n'est valable que pour une population semblable à la population cible définie dans l'essai ou l'étude.
- Elle n'est valable que pour les patients qui ne récusent pas *a priori* l'éventualité d'une cure thermale.

14. Logistique

Les essais et études modernes demandent une logistique de plus en plus complexe et importante, seule capable d'en assurer la réalisation et d'en garantir la fiabilité et la crédibilité. Il en résulte qu'elles ne sont plus accessibles qu'à des équipes structurées faisant appel à des spécialistes méthodologistes, juristes, statisticiens, attachés de recherche clinique, etc.

- La participation de personnes ayant des compétences en méthodologie des essais ou en épidémiologie, ainsi qu'en statistique, à l'établissement du protocole est indispensable.
- L'existence d'une cellule de gestion et d'une structure d'assurance qualité est indispensable.
- Un comité scientifique est indispensable.
- L'analyse des résultats demande des compétences en statistique.
- Les cliniciens investigateurs et évaluateurs doivent avoir l'expérience de la recherche clinique ou, à défaut, bénéficier d'une formation adéquate.

La crédibilité d'un projet dépend de l'existence d'une logistique correspondant à ses ambitions.

15. Aspects réglementaires

- La législation et la réglementation des essais cliniques et des études épidémiologiques doivent évidemment être obligatoirement respectées.
- Le protocole fera état des démarches obligatoires et des autorisations nécessaires (CPP, CNIL,...).
- Les recommandations non réglementaires, validées par les instances scientifiques, et les normes instituées par les éditeurs, doivent être, autant que faire se peut, suivies. Le protocole y fera référence.

16. Budget - financement

- Tout protocole doit s'accompagner d'un budget détaillé et d'un plan de financement.
- Le budget de l'essai ou de l'étude doit être réaliste. Trop élevé, il peut laisser croire que le projet est surtout "alimentaire". Trop faible, il peut laisser croire que l'équipe ignore ou sous-estime la logistique nécessaire.
- Le budget doit correspondre à une durée réaliste de l'essai ou de l'étude en fonction de celles du recrutement, de la réalisation, de l'analyse et de la rédaction du rapport.

17. Publication

Il est conseillé de préparer la publication de l'essai ou de l'étude en se reportant aux recommandations du "CONSORT GROUP".

COMMENTAIRES

1. Préambule

Chaque année en France, 550 000 personnes bénéficient d'une cure thermale dans l'une des 100 stations thermales et dans les douze orientations thérapeutiques reconnues du thermalisme. Les 10 millions de journées de traitement ainsi délivrées sont financées à hauteur de 200 millions d'euros par l'Assurance maladie obligatoire (soit 0,3% de son budget) entraînent l'existence de 110 000 emplois. Le thermalisme présente donc trois aspects : médical, social et économique.

La cure thermale est une technique thérapeutique complexe faite d'interventions multiples, effectuée dans un laps de temps déterminé et fixe (18 jours), le plus souvent dans un contexte d'éloignement du domicile (seuls 20% des cures ne donnent pas lieu à hébergement). L'hébergement, comme le déplacement, sont en grande partie (voire en totalité) à la charge du patient. Le coût moyen d'une cure thermale est d'environ 1500 € dont un quart (frais thermaux et honoraires médicaux) est à la charge de l'Assurance maladie obligatoire.

Comme toute intervention thérapeutique, le thermalisme doit donner lieu à évaluation.

L'évaluation du produit thermo-minéral et du soin thermal est relativement simple. Elle ne saurait cependant suffire car elle ne rend pas compte de la pertinence de la thérapeutique thermale dans sa globalité. Elle constitue un complément ou une base de connaissance supportant cette dernière.

Le problème de l'évaluation du thermalisme est donc fondamentalement celui de l'évaluation des cures thermales. Celle-ci doit prendre en compte ses trois aspects : médical, social et économique. Un certain nombre d'études ont été publiées à ce jour ; elles portent surtout sur l'aspect médical. Elles ne correspondent pas en général à ce qui est actuellement attendu d'études scientifiques et, à ce titre, leur degré de crédibilité scientifique reste faible, même pour les meilleures.

En effet, l'évaluation médicale et médico-économique des cures thermales se heurte à des difficultés méthodologiques concrètes, nombreuses et complexes. Elle a une autre dimension du fait de son caractère multifactoriel qui associe à des soins multiples délivrés dans un établissement thermal, notamment une dimension climatique et le repos (et / ou la rupture avec les milieux familial, professionnel...). Elle relève d'essais à caractère pragmatique et d'études épidémiologiques portant sur leur utilité et sur leurs performances. Par contre ces essais et études ne diront rien sur les mécanismes d'action, ni sur les effets des eaux thermales en tant que telles.

Finalement, le problème est celui de la pertinence du thermalisme : y a-t-il un bénéfice à prescrire des cures, à aller en cure ? et lequel ? (ce qui concerne les patients, les médecins et la société qui finance en partie). Deux millénaires de pratique semblent rendre la réponse évidente. Mais notre époque ne s'en contente pas. Il importe donc de développer une démarche scientifique adaptée aux problèmes soulevés.

2. Études physico-chimiques et pharmacodynamiques (*in vitro* et *in vivo*)

Ces études contribuent à la connaissance scientifique sur les produits thermo-minéraux. Elles ont un intérêt pour préciser la physiopathologie de leur action. Elles ne peuvent cependant pas se substituer à la démonstration clinique en terme de thérapeutique.

3. Produit thermo-minéral et soin thermal

L'évaluation de la quantité d'effet induite par le produit thermo-minéral (eau, boues, gaz, vapeurs) ou du soin thermal (pratique unique ou combinaison de plusieurs pratiques) s'inscrit dans une démarche de connaissance scientifique. Elle vise à mettre en évidence l'efficacité du produit ou du soin. Le terme "efficacité" a ici le sens qu'il prend en pharmacologie clinique : effets d'une substance démontrés par un essai clinique scientifique. L'approche est donc du type "médicamenteux". L'essai contrôlé avec allocation aléatoire des traitements est la seule voie satisfaisante.

Produit thermo-minéral : on recherche les effets pharmacodynamiques ou thérapeutiques du produit (assimilé à un médicament). La méthode est comparative. Les sujets, volontaires sains ou malades, ne diffèrent que par le traitement (produit à tester ou de référence). Les traitements sont attribués aléatoirement aux différents groupes. L'observateur (sinon l'investigateur) opère en insu. La principale difficulté peut venir de la réalisation d'une référence (placebo) non identifiable.

La signification clinique de l'essai et de son résultat doit être précisée.

Soin thermal : la cure thermale comprend souvent des soins divers dont l'apport thérapeutique est à évaluer. L'essai comparatif classique entre des malades tirés au sort, recevant ou non le soin au cours de la cure de base, s'impose. Le problème peut être celui de l'aveugle difficile ou impossible pour le médecin et pour le malade (facteurs subjectifs perturbateurs), mais possible le plus souvent pour l'observateur.

L'intérêt de ces essais est de valider scientifiquement l'efficacité d'une pratique (et de permettre éventuellement d'envisager sa prise en charge par les organismes sociaux). Cette démarche est indépendante de l'évaluation des cures thermales et de leur remboursement par la collectivité en fonction du service médical rendu, mais elle peut en être complémentaire.

4. Essais ou études multicentriques

Le thermalisme s'est fondé sur la notion de produit thermal. Ces produits sont différents d'une station à l'autre.

Les études multicentriques peuvent laisser penser que toutes les stations thermales ont le même produit ou des produits équivalents. Si leurs résultats sont favorables, le choix de la station deviendrait indifférent. À ce moment, la notion de cure thermale, plus vaste, se substitue à celui de produit thermal.

D'autre part, les études multicentriques permettent, en globalisant les résultats, de conforter des stations au détriment d'autres dont les produits sont en fait meilleurs ou *a contrario* de pénaliser ces dernières, voire de rendre les résultats négatifs.

Il convient donc en cas d'essais ou d'études multicentriques de prévoir une stratification par station.

5. Évaluation de l'intérêt individuel et de l'intérêt en santé publique

L'évaluation des cures thermales est d'abord un problème scientifique. Il s'agit de déterminer si elles présentent une efficacité dans le traitement d'une pathologie ou une utilité individuelle dans la prise en charge des malades.

Mais l'évaluation des cures thermales porte aussi sur son intérêt en santé publique qui prend en compte son impact sur la population et comporte donc des aspects sanitaires, sociétaux et économiques.

La notion réglementaire de Service médical rendu ainsi que celle d'Amélioration du service médical rendu, regroupe ces deux types de considérations.

Viennent alors les questions. Le service rendu est-il suffisamment important pour que la collectivité accepte de le financer, fût-ce en partie ? A-t-on besoin à cet effet de connaître la valeur scientifique du produit thermo-minéral ? La cure est-elle la méthode dont la balance bénéfices / risques est la plus favorable par rapport à d'autres traitements disponibles ? ou une alternative équivalente ? ou un moyen thérapeutique supplémentaire en sus d'un traitement standard admis ? Peut-on, faut-il, développer des essais comparatifs entre diverses stratégies thérapeutiques ?

Dès lors, la question de la démarche peut être soulevée :

- faut-il donner la priorité à la démonstration de l'efficacité ou de l'utilité des cures thermales dans une démarche scientifique analytique, autrement dit à la preuve du concept, avant de se poser la question de son incidence en santé publique ?
- faut-il au contraire donner la priorité à la mise en évidence d'un intérêt en santé publique, autrement dit à la mesure d'impact ?

La première option repose sur l'idée que si un traitement n'est pas efficace ou utile, évaluer son impact en santé publique est dépourvu d'intérêt. Elle vise à convaincre la communauté scientifique et à renforcer la crédibilité du thermalisme grâce à des publications dans des revues de haut niveau. À l'heure actuelle, elle exige des progrès conceptuels et pratiques dans les méthodes d'évaluation et leur acceptation par les pairs. Son esprit est d'estimer qu'il est inutile de se poser la question au niveau de la société si l'on n'a pas d'abord déterminé scientifiquement l'existence d'une efficacité ou d'une utilité.

La seconde option vise plus à convaincre les autorités et, plus largement, la société des bénéfices de toutes sortes du thermalisme pour la population. Son esprit est que l'empirique et le global précèdent le scientifique et l'analytique. Ainsi, il est inutile de faire des études explicatives si la thérapeutique ne présente pas globalement d'intérêt et inversement, elle doit être prise en compte dès lors qu'elle est bénéfique quel que soit son mécanisme d'action.

Dans l'idéal, on commence, si possible, par démontrer l'efficacité intrinsèque ("efficacy") et, si elle existe, on évalue ensuite l'utilité ("effectiveness"). Dans le cas des

cures thermales, on est, au contraire, d'emblée dans l'utilité avec des critères d'évaluation pragmatique.

Dans la pratique, on est plutôt dans le cas (banal en dehors du thermalisme) de produits ou de soins dont le niveau de preuve est faible et la quantité d'effet modeste ou de pertinence discutable. Le débat peut alors s'énoncer ainsi : doit-on renforcer les preuves et les niveaux de preuve ou passer d'emblée à des mesures d'impact ?

Ce débat stratégique est évidemment en partie artificiel, mais il n'est pas indifférent pour les décideurs publics et privés. Il conduit à penser que les recherches en thermalisme ne se limitent pas aux essais cliniques mais englobent légitimement des études d'impact sur la santé de la population et des études médico-économiques.

6. Essais explicatifs et essais pragmatiques

Les méthodes d'évaluation ont été tout d'abord développées pour le médicament par la pharmacologie clinique. Ces méthodes sont maintenant bien codifiées. Cependant, même en se limitant à ce domaine, leurs modalités d'application et leur degré de crédibilité scientifique diffèrent selon les cas particuliers ; d'où la notion de "degré de preuve".

Il est unanimement reconnu que l'idéal est constitué par les essais cliniques comparatifs, randomisés, en double aveugle, qui constituent le "gold standard" de la pharmacologie clinique. Il n'est cependant pas toujours possible de l'atteindre.

La pratique montre que les essais sont d'autant plus satisfaisants qu'ils portent sur un seul médicament, une pathologie strictement définie, des manifestations objectives plutôt que fonctionnelles ou subjectives, une population homogène, une affection aiguë plutôt que chronique, une durée d'observation courte plutôt que longue. La conséquence est que leur transposition à la pratique médicale courante est souvent difficile ("vraie vie").

Chaque fois que l'on s'écarte de ces situations sur un ou plusieurs points, la méthode reste scientifiquement la meilleure, mais elle pose des problèmes d'adaptation et d'interprétation. C'est vrai, en particulier, lorsque l'on s'intéresse non plus à l'action d'un seul médicament, tout étant égal par ailleurs, mais à la mise en œuvre d'une thérapeutique complexe que l'on a pourtant besoin d'évaluer.

Les essais classiques comparatifs (randomisés, en double aveugle) sont qualifiés d'"explicatifs". Ils ont pour but de montrer (ou non) l'existence d'une *efficacité* résultant des effets pharmacodynamiques d'une substance, en éliminant tant que faire se peut les effets subjectifs et environnementaux. Ils sont d'autant plus convaincants que l'on se rapproche en clinique de conditions quasi-expérimentales mais ils s'éloignent plus ou moins de la réalité clinique quotidienne.

C'est pourquoi il a été proposé un autre type d'essais, les "essais pragmatiques". Ils portent sur l'évaluation globale d'une thérapeutique, qu'elle soit simple ou complexe. Il s'agit de déterminer le bénéfice tiré par le patient de la mise en œuvre de cette thérapeutique, quelle que soit la nature de ce bénéfice. Les critères d'évaluation sont ainsi élargis. Ils ne concernent plus l'efficacité d'une substance ou d'une pratique, mais l'*utilité* d'une thérapeutique.

Les essais pragmatiques restent dans le cadre d'essais prospectifs réalisés selon un protocole préalable et, autant que possible, contrôlés, randomisés et sans insu. Cet écart à l'idéal est fatal étant donné les contraintes de la réalité ; tout le problème est de savoir si la valeur scientifique résiduelle est suffisante.

	essai classique	essai pragmatique
Patients	sélectionnés, monopathologie	tout venant
Témoins	placebo ou référence	traitements usuels dans l'indication
Médecins	investigateurs	prescripteurs habituels
Traitement	posologie optimale contexte contrôlé	cure thermale contexte variable
Protocole	tirage au sort double insu	tirage au sort si possible absence d'insu
Suivi	systematisé	usuel
Observance	contrôlée	aléatoire
Critères d'évaluation	un (ou deux) spécifiques	multiples, rapport avantages / inconvenients
Analyse	test statistique	choix
Résultats attribuables	au médicament	à la cure thermale (soins, repos, environnement, etc)
Extrapolation	difficile	directe
Intérêt	connaissance explicative AMM	connaissance pratique stratégies thérapeutiques

Mais en réalité, l'opposition schématique explicatif vs pragmatique est plus didactique que pratique. Un essai "classique", utilisant des critères d'inclusion et de non inclusion très larges et évaluant des critères de jugement considérés comme "soft", peut être assimilé dans l'esprit à un essai pragmatique et sans insu.

Il convient de remarquer que le terme "essai pragmatique" a été introduit par D. Schwartz dans une optique bien particulière, celle du choix entre deux stratégies thérapeutiques. Il ne correspond donc pas aux essais définis ci-dessus.

Enfin, on peut s'interroger sur la mise en œuvre des traitements dans la pratique quotidienne et sur les résultats obtenus. Il s'agit alors de mesurer les *performances* des thérapeutiques. On entre dans le cadre des *études observationnelles* au sens large, prospectives ou aussi rétrospectives. La pharmaco-épidémiologie a adapté et perfectionné dans le cas du médicament les techniques de la science épidémiologique. Il peut en être de même en thermalisme.

7. Indications

Le plus souvent les travaux portent sur une indication existante. Il convient alors qu'ils respectent la nomenclature et les agréments des stations. Plus rarement, il pourra s'agir de valider une nouvelle indication soit du thermalisme, soit d'une station ; pathologie et prise en charge devront alors être très soigneusement précisées.

À titre d'information, les publications concernent surtout la rhumatologie, quelques unes le psoriasis, de rares la phlébologie ou l'artérite.

8. Étapes d'un projet

1. Définition du sujet à évaluer : selon les indications thérapeutiques, les équipes thermales doivent se centrer en priorité sur ce qu'elles font le mieux et sur ce qui représente leur plus grand nombre de patients.
2. Une fois la cible désignée, se mettre à la recherche d'un financement.
3. Les possibilités de financement étant estimées, rechercher un centre d'investigation clinique ou une équipe expérimentée *dans les essais cliniques* (seules les équipes ayant déjà publié un essai peuvent être considérées comme expérimentées). Beaucoup de centres thermaux ont tenté de monter des protocoles avec des centres universitaires insuffisamment expérimentés, ce qui leur a coûté cher et n'a pas permis de publication probante. Ce centre ou cette équipe assure l'aide technique à la rédaction du protocole et le soutien logistique à la réalisation de l'étude.
4. Rédaction du protocole avec les détails méthodologiques contenus dans le document :
 - introduction avec état des connaissances actuelles et justification du recours à la méthode qui nécessite une revue de la littérature,
 - matériel et méthode : exposer la méthodologie proprement dite,
 - analyse statistique, présentation des résultats,
 - commentaires : recherche bibliographique pour la discussion des résultats,
 - conclusion : en rapport avec les résultats de l'étude...
5. Le protocole étant rédigé, remplir le dossier de financement.
6. S'assurer du soutien et de la collaboration sans faille de l'établissement thermal.
7. S'assurer qu'un membre de l'équipe expérimentée aura du temps à consacrer à la rédaction de l'article.

9. Consensus d'experts sur "la méthodologie de l'évaluation des cures thermales", Aix-les-Bains, 16 novembre 2006 et Paris, 25 janvier 2007

Mesdames et Messieurs : Bosson, Carpentier, Chatelier, Dangoumau, David, Droz-Perroteau Durrieu, Forestier, Françon, Funck-Brentano, Graber-Duvernay, de Kersvadoué, Massol, Montastruc, Moore, Noguès, Nony, Ravaud, Roques (président du conseil scientifique de l'AFRETH), Salamon, Späth, Toussaint, Vray.

Assistaient aux séances : Mrs Rettig, président de l'AFRETH, et Tabone, délégué général.

Rédaction : Jacques Dangoumau.

BIBLIOGRAPHIE

Un nombre significatif d'articles (184) listés dans PubMed (mots clés : balneotherapy or hydrotherapy and randomized studies) font état d'essais cliniques randomisés dans le thermalisme, dont huit proviennent d'équipes françaises.

Une méta-analyse a été publiée portant sur les essais avec allocation aléatoire, antérieurs à juillet 2005, dans les lombalgies (Pittler et col., 2006).

À la demande de l'AFRETH, P Nony, M Cucherat et JP Boissel ont procédé à une méta-analyse de la littérature portant sur l'examen critique des méthodologies employées : Effets thérapeutiques des cures thermales : une méta-analyse des études avec tirage au sort et comparatif. Nony P, Cucherat M, Boissel JP. 1^{er} Symposium thermal européen, Aix-les-Bains, 15-17 novembre 2006.

1. Publications utilisées

Généralités

Assessing the efficacy and safety of non pharmacologic treatments for chronic diseases. Ravaud P, Boutron I. *www.nature.com/clinicalpractice/rheum* 2006;2(6).

Plans expérimentaux : propre témoins

Experimental and quasi experimental designs for research. Campbell DT, Stanley JC Boston, Houghton Mifflin, 1963:37-43.

Quasi experimental research design Behi R, Nolan M. *Br J Nur* 1996;5(17),1079-1081.

Plans expérimentaux : études épidémiologiques et études analytiques quasi expérimentales

L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération.

Launois R, Payet S, Riou-França L, Le Lay K, Francesconi C, Devaux M, Quéméner A, Lootvoet E. *J Eco Med* 2006;24(5):1-16.

Insu

Reporting methods of blinding in randomized trials assessing non pharmacological treatments. Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hrobjartsson A, Ravaud P. *Plo S Medicine* 2007;4(2):1-11.

A checklist to evaluate a report of a non pharmacological trial was developed using consensus. Boutron I, Moher D, Tugwell P, Giraudeau B, Poiraudeau S, Nizard R, Ravaud P. *J Clin Epi* 2005;58:1233-1240.

A review of blinding in randomized controlled trials found results inconsistent and questionable. Boutron I, Estellat C, Ravaud P. *J Clin Epi* 2005;58:1220-1226.

Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in non pharmacologic than pharmacologic trials. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud. *J Clin Epi* 2004;57:543-550.

Analyse des résultats ; abandon ; perdus de vue

Violation of the intent-to-treat principle and rate of missing data in superiority trials assessing structural outcomes in rheumatic diseases. Baron G, Boutron I, Giraudeau B, Ravaud P. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52(6):1858-1865.

Méta-analyse

Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain : meta-analysis of randomized trials. Pittler MH, Karagulle MZ, Karagulle M, Ernst E. *Control Clin Rheumatology* (Oxford). 2006 Jul;45(7):880-4. *Epub* 2006;Jan 31.

OBJECTIVES: Low back pain is a major public health concern and complementary treatments are frequently used for this condition. The objective of this systematic review and meta-analysis was to assess the evidence for or against the effectiveness of spa therapy and balneotherapy for treating low back pain. **METHODS:** Systematic searches were conducted on Medline, Embase, Amed Cochrane Central, the UK National Research Register and Clinical Trials.gov (all until July 2005). Hand searches were performed and experts contacted. Methodological quality was assessed using a standard scale. **RESULTS:** Five randomized clinical trials met all inclusion criteria. Quantitative data synthesis was performed. The data for spa therapy, assessed on a 100 mm visual analogue scale (VAS), suggest significant beneficial effects compared with waiting list control groups (weighted mean difference 26.6 mm, 95% confidence interval 20.4-32.8, n=442) for patients with chronic low back pain. For balneotherapy the data, assessed on a 100 mm VAS, also suggest beneficial effects compared with control groups (weighted mean difference 18.8 mm, 95% confidence interval 10.3-27.3, n=138). **CONCLUSIONS:** Even though the data are scarce, there is encouraging evidence suggesting that spa therapy and balneotherapy may be effective for treating patients with low back pain. These data are not compelling but warrant rigorous large-scale trials.

Minimisation

The method of minimization for allocation to clinical trials. a review. Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. *Control Clin Trials*. 2002 Dec;23(6):662-74. Minimisation is a largely nonrandom method of treatment allocation for clinical trials. We conducted a systematic literature search to determine its advantages and disadvantages compared with other allocation methods. Minimisation was originally proposed by Taves and by Pocock and Simon. The latter paper introduces a family of allocation methods of which Taves's method is the simplest example. Minimisation aims to ensure treatment arms are balanced with respect to predefined patient factors as well as for the number of patients in each group. Further extensions of the method have also been proposed by other authors. Simulation studies show that minimization provides better balanced treatment groups when compared with restricted or unrestricted randomization and that it can incorporate more prognostic factors than stratified randomization methods such as permuted blocks within strata. Some more computationally complex methods may give an even better performance. Concerns over the use of minimization have centred on the fact that treatment assignments may be predicted with certainty in some

situations and on the implications for the analysis methods used. It has been suggested that adjustment should always be made for minimization factors when analyzing trials where minimization is the allocation method used. The use of minimization may sometimes result in added organizational complexity compared with other methods. Minimization has been recommended by many commentators for use in clinical trials. Despite this it is still rarely used in practice. From the evidence presented in this review, we believe minimization to be a highly effective allocation method and recommend its wider adoption in the conduct of randomized controlled trials.

Publication

The revised CONSORT statement for reporting randomized trials : explanation and elaboration. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T (CONSORT GROUP). *Ann Intern Med* 2001;134:663-694.

2. Bibliographie complémentaire (R Forestier)

Une partie des affirmations contenues dans le consensus est fondée sur des preuves. Il faut ajouter les références bibliographiques qui correspondent afin de bien montrer qu'on ne pourra les remettre en cause qu'avec la preuve contraire.

Sur la validité interne des essais (et les grilles de lecture qui les cotent)

Method for assessing the quality of randomised trials. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Sylverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. *Controlled Clinical Trial* 1981;2:31-49.*

Taking Bath. The efficacy of balneotherapy in patients with arthritis : a systematic review. Verhagen AP, De Wet HCW, De Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Knipschild PG. *J Rheumatol* 1997;24:1964-71.

Spinal manipulation for low back pain. An updates systematic review of randomized clinical trial. Koes BW et al. *Spine* 1996;21(24):2860-71.

Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trial of the most common intervention. Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. *Spine* 1997;22(18):2128-2156.

The clinical course and prognostic factor of non specific neck pain: a systematic review. Borghouts JA, Koes BW, Bouter LM. *Pain* 1998;77(1):1-13.

Secular changes in the quality of published randomized clinical trial in rheumatology. Hill CL, La Valley MP, Felson DT. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):779-784.

The efficacy of traction for back and neck pain : a systematic blinded review of randomized clinical trial method. Van Der Heidjen G, Beurskens A, Koes BW, Assendelft JJ, De Vet HCW, Bouter LM. *Phys Ther* 1995;75(2):93-104.

The DELPHI list : A criteria list for quality assessment of randomized clinical trial developed by Delphi consensus. Verhagen AP, De Vet HCW, De Bies RA, Kessels AGH, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. *J Clin Epid* 1998:1235-41.

Validation of an index of the quality of review articles. Oxman AD, Guyatt GH. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271-8.

Establishing the internal and external validity of experimental studies. Slack MK, Draugalis JR. *Am J Health Syst Pharm* 2001 Nov 15;58(22):2173-81.

Does quality of report of randomized trials affects estimates of intervention efficacy reported in meta-analysis ? Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen T. *Lancet* 1998;352:609-13.

The influence of methodologic quality on the conclusion of a landmark meta-analysis on thrombolytic therapy. Verhagen AP, de Vet HC, Vermeer F, Widdershoven JW, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, van den Brandt PA. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18(1):11-23.

The hazards of scoring quality of clinical trial for meta-analysis. Jüni P, Wischi A, Bloch R, Egger M. *JAMA* 1999;282(11):1054-60.*

Impact of quality scales on level of evidence inferred from a systematic review of exercise therapy and low back pain. Colle F, Rannou F, Revel M, Fermanian J, Poiraudou S. *Arch Phys Rehabil* 2002;83(12):1745-52.

A critical review of the reviews on treatment of chronic low back pain. Furlan AD, Clarke J, Esmail R, Sinclair S, Irvin E, Bombardier C. *Spine* 2001;26(7):E155-E162.

Systematic review on the basis of methodological criteria. de Vet H, de Bie R, van der Heijden G, Verhagen AP, Sijpe P, Knipschild P. *Physiotherapy* 1997; 83(6):284-8.

Balneotherapy and quality assessment : interobserver reliability of the maastricht criteria list and the need for blinded quality assesment. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie, Kessels AG, Boers M, Knipschild PG. *J Clin Epidemiol* 1998;51(4):335-41.

Methodological difference in clinical trial evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. *JAMA* 2003;290(8):1062-70.

Validity parameters of clinical trial and their influence on evidence based medicine conception : a review. Forestier R, Francon A, Graber-Duvernay B. *Ann Readapt Med Phys*. 2005;Jun;48(5).

Sur la validité statistique

Statistical problems in the reporting of clinical trials. A surveys of three medical journals. SJ Poccock, Hugues, RJ Lee. *N Engl J Med* 1987;317:426-32.

Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trial. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. *JAMA* 1994;272(2):122-4.

Why randomised controlled trial fail but needn't : failure to employ physiological statistics, or the only formula a clinician-trialist is ever likely to need (or to understand!). Sackett DL. *CMAJ* 2001;165(9):1226-1237.

Sur le consentement éclairé

Reporting informed consent and ethic committee approval in clinical trial. Yanks V, Rennie D. *JAMA* 2002;287:2835-2838.

Do double blind studies with informed consent yield externally validity result ? An empirical test. Kirsch I, Rosadino MJ. *Psychopharmacology* 1993;110(4):437-42.*

Sur la randomisation

Assessing non-consent bias with parallel randomized and non randomized clinical trial. Marcus SM. *J Clin Epidemiol* 1997;50(7):823-828.

Generation of allocation sequences in randomised trials : chance, no choice. Schulz KF, Grimes DA. *Lancet* 2002;359(9305):515-9.

The unpredictability paradox : Review of empirical comparison of randomized and non randomized trials. Kunz R, Oxman AD. *BMJ* 1998;317:1185-90.

Sur la validité externe

Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice ? Zimmermann M, Mattia JI, Posternak MA. *Am J Psychiatry* 2002;159(3).*

Generalisability of result from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. Licht WR, Gouliarov G, Vestergaard P, Frydenberg M. *Br J Psychiatry* 1997;170:264-7.

Behavior change intervention research in healthcare settings. A review of recent report with emphasis on external validity. Glasgow RE, Bull SS, Gillette C, Klesges LM, Dziewaltowski DA. *Am J Prev Med* 2002;23(1):62-9.*

Reporting the recruitment process in clinical trial: who are these patients and how did they get there ? Gross CP, Mallory, Heiat A, Krumholz HM. *Ann Intern Med* 2002;137:10-16.

Study subjects and ordinary patients. Dowd R, Recker RR, Heaney RP. *Osteoporosis int* 2000;11:533-536.

Le biais de sélection des patients dans les études randomisées. Forestier R, Françon A. *Rev Rhum [Ed. fr.]* 2001;68(10-11) : 97.

Family planning field research projects: balancing internal against external validity. Fisher AA, Carlaw RW. *Stud Fam Plann* 1983;14(1):3-8.

Sur les biais en général

Methodology and overt and hidden bias in report of 196 double blind trial of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Gotzche P. *Control Clin Trial* 1989;10:31-56.

Spa therapy was effective in spa therapy. Hadler NM. *ACPJ Club*. 1994;Jul-Aug;121 Suppl 1:14

How study design affect outcome in comparison of therapy. I : Medical. Colditz GA, Miller GN, Mosteller F. *Stat Med* 1989;8(4) :441-54.

How study design affect outcome in comparison of therapy. II : Surgical. Miller JN, Colditz GA, Mosteller F. *Stat Med* 1989;8(4):455-56.

Empirical dimensions of bias. Dimension of methodological quality associated with estimate of treatment effects in controlled trials. Schulz K, Chalmer I, Hayes R, Altman D. *JAMA* 1995;273(5):408-412.

Essai cliniques : cherchez les biais ! Bouvenot G, Vray M. *Rev Rhum [Ed Fr.]*1993; 60(6):412-415.

Detecting selection bias in randomized clinical trial. Berger VW. *Control Clin Trial* 1999; 20(4):319-27.

Sur l'effet placebo

The influence of placebo awareness on stimulant drug response in a double blind trial. Nash JM, Holroyd K, Rokicki L, Kvaal, Penzien D. *Psychopharmacology* 2002;161(3):213-21.

Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trial comparing placebo with no treatment. Hrobjartsson A, Gotche PC. *N Engl J Med* 2001;344:1594-602.

Double blind versus deceptive administration of a placebo. Kirsch I, Weixel LJ. *Behav Neurosci* 1988;102(2):319-23.

Sur l'analyse en intention de traiter

What is meant by intention to treat analysis ? Surveys of published randomized trials. Hollis S, Campbell F. *BMJ* 1999;319:670-4.

Systematic review and meta-analyses on treatment of asthma : critical evaluation. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Singouin C, Fuentes M, Stevens R. *BMJ* 2000;320:537-40.

Sur l'effet thérapeutique

Comparison of five health status instruments for orthopedic evaluation. MH Liang, AH Fossel, MG Larson. *Med Care* 1990;28(7):632-642.

Une revue détaillée sur la qualité des essais thérapeutique est disponible dans la revue *Health Technology Assesment* signée par D Moher, A Jadad, P Tugwell et al. en 2001.