

Erreurs et confusions dans la recherche sur le traitement de l'arthrose¹

Peter Jüni^{a, b}, Sven Trelle^{a, b}, Eveline Nuesch^{a, b}, Anne W. Rutjes^a, Rebekka Sterchi^a, Stephan Reichenbach^{a, c}

^a Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, ^b CTU Bern, Inselspital, ^c Klinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital



Programme national de recherche PNR 53 «Santé musculosquelettique – douleurs chroniques»

Bases théoriques

L'arthrose est la pathologie articulaire la plus fréquente dans le monde entier. 50% des Européens occidentaux de 65 ans et 80% de ceux de 75 ans ont des signes de lésions arthrosiques. Les problèmes socioéconomiques qui en résultent sont énormes. Des calculs ont montré aux Etats-Unis que, dans les années 1980, quelque 68 millions de journées de travail ont été perdues en raison d'une incapacité de travail due à l'arthrose. Elle a longtemps été négligée dans les études scientifiques et les efforts thérapeutiques. Mais depuis 15 ans, la recherche clinique sur l'arthrose a énergiquement repris. Elle n'est cependant pas à l'abri d'erreurs.

But

Le but de notre projet a été d'examiner l'efficacité et la sécurité d'importantes interventions médicamenteuses pour le traitement des douleurs arthrosiques dans une série de revues systématiques. Une telle revue peut – mais ne doit pas – comporter une méta-analyse, à savoir une association statistique formelle des résultats des études prises en compte. Pour l'association statistique, nous avons tenu compte d'une part des méthodes traditionnelles, comme pour l'examen de la sécurité du rofécoxibe [1], de l'efficacité de la chondroïtine [2] et la comparaison de différents acides hyaluroniques [3]. D'autre part de nouvelles méthodes statistiques – méta-analyse en réseau – ont pu être introduites et perfectionnées. Elles ont permis d'examiner la sécurité cardiovasculaire et gastro-intestinale de sept antirhumatismaux non stéroïdiens par rapport au placebo ou d'analyser l'efficacité de la glucosamine, de la chondroïtine et de leur association dans une seule analyse intégrée. De cette partie complexe du projet n'ont été publiés jusqu'ici que les résultats d'une étude pilote dans un autre domaine d'indication [4].

Dans la recherche clinique sur l'arthrose, les sources ont semblé être à ce point truffées d'erreurs (en anglais *bias*) que nous avons décidé de les examiner systématiquement dans ce projet NFP-53 [5]. Nous allons illustrer ici quelques sources typiques de biais à l'exemple de notre revue systématique sur la chondroïtine [3].

Méthode

Nous avons recherché dans le Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, des

articles de congrès et listes de références des études randomisées et contrôlées chez des patients ayant une coxarthrose ou une gonarthrose. La qualité des études a été jugée selon trois critères établis [5]: attribution dans les groupes tenue secrète, patients et analyse en aveugle.

Le fait de savoir à quel groupe les patients sont attribués peut influencer les médecins dans leur décision d'incorporer tel ou tel patient dans l'étude. C'est pourquoi nous avons vérifié si la randomisation des patients au moment de leur recrutement avait été tenue secrète (en angl. *concealment of allocation*). Dans notre revue systématique nous avons pris dans l'analyse des études en aveugle et ouvertes, et avons jugé adéquat le caractère aveugle des patients dans une étude uniquement si le groupe témoin avait reçu un placebo, et si ce dernier était absolument impossible à distinguer de la spécialité de chondroïtine [2]. Après randomisation, les patients ont parfois été exclus de l'étude parce que leur maladie de base s'était aggravée ou qu'ils ont présenté de graves effets indésirables de leur traitement. Mais ces exclusions doivent être non seulement décrites dans tous leurs détails mais aussi analysées selon le principe «intention-to-treat». Ce qui veut dire: tous les patients incorporés dans l'étude doivent entrer dans l'analyse, qu'ils aient terminé l'étude ou non [2, 5]. Nous avons jugé une analyse adéquate si tous les patients randomisés ont vraiment été analysés [2].

L'effet du traitement a été standardisé dans toutes les études comme grandeur d'effet, ou différence de l'intensité moyenne des douleurs entre les groupes chondroïtine et témoin divisée par la déviation standard [2, 3, 5]. Un effet de la chondroïtine de $-0,20$ unités de déviation standard correspond à une atténuation de la douleur faible, cliniquement non significative par rapport au placebo. S'il est de $-0,50$, l'atténuation de la douleur est moyenne et s'il est de $-0,80$ elle est grande. Les études ont été rassemblées sur la base du modèle «random effect». Pour mesurer l'hétérogénéité entre les études, nous avons pris la statistique I^2 , qui va de 0% à 100%. Un I^2 de 0 à 25% signifie qu'il n'y a pas de variabilité hors des limites d'une dispersion fortuite entre les études analysées. Avec un I^2 de 75 à 100% la variabilité ne peut plus s'expliquer par une dispersion fortuite et il s'agit alors de rechercher les raisons de cette variabilité. Les analyses stratifiées ont servi à rechercher les sources de variabilité. Les études sont groupées selon

¹ Traitement de la douleur de l'arthrose: méta-analyse en réseau. N° du projet: 405340-104762

certaines caractéristiques bien précises et ensuite seulement analysées [2, 5]. Les critères de stratification ont été: répartition dans les groupes tenue secrète (adéquate contre non précisée), plan en aveugle pour les patients (adéquat contre absent ou non précisé) et l'analyse (adéquate selon le principe intention-to-treat contre inadéquate avec exclusion de patients). Plus fréquemment que les grandes, les petites études statistiquement imprécises ne sont pas publiées si elles donnent des résultats non significatifs. Elles présentent plus souvent des problèmes méthodologiques et sont plus rarement analysées selon le principe intention-to-treat [5]. C'est pourquoi nous avons également stratifié notre analyse en fonction de la grandeur des études. Nous faisons la distinction entre études sur plus de 200 patients randomisés – avec une précision statistique suffisante pour obtenir une importance de l'effet de $-0,40$ – et celles portant sur moins de 200 patients.

Nous avons en outre dessiné un graphique entonnoir (en angl. *funnel plot*) sur lequel les grandeurs d'effet des études ont été reportées sur l'axe des X et leurs erreurs standard comme témoin de la précision statistique sur l'axe des Y. Si les erreurs systématiques ne jouent aucun rôle, le graphique a la forme d'un entonnoir. Si l'interaction des erreurs systématiques dans les petites études fait que l'effet du traitement est surestimé, le graphique devient asymétrique.

Résultats

Nous avons pris dans notre revue systématique 20 études avec un total de 3846 patients (tab. 1 ). La méta-analyse de toutes ces études a donné une grandeur d'effet

notable, cliniquement clairement significative de $-0,75$ déviations standard (intervalle de confiance à 95%: $-0,99$ à $-0,50$). Ces études ont cependant été extrêmement hétérogènes avec un I^2 de 92%. Les études plus anciennes, publiées avant 1995, ont donné un effet plus grand que prévu pour une prothèse totale de hanche ou de genou (sic!). Les études publiées après 2005 ou plus tard ont par contre montré un effet nul. Plus nous avons recherché un effet de la chondroïtine, plus il a été difficile à trouver – pourquoi?

Les résultats de l'analyse stratifiée donnent la réponse la plus plausible. Les études avec randomisation tenue secrète, celles analysées selon le principe intention-to-treat et les grandes études de puissance adéquate avec plus de 200 patients donnent des effets thérapeutiques cliniquement sans importance ou clairement nuls. Comme les études de ces dix dernières années deviennent toujours plus grandes et meilleures, cette tendance observée avec le temps n'est pas une grande surprise.

Sur le graphique entonnoir, la trame grise marque la zone dans laquelle les résultats sont significatifs, avec un p pour valeurs appariées $\leq 0,05$ – à gauche en faveur de la chondroïtine et à droite en faveur du placebo (fig. 1 ). Il est frappant de constater que les résultats des très petites études avec des erreurs standard de plus de 0,2 sont tous dans la zone grise, c.-à-d. significatifs en faveur de la chondroïtine. Dans le bas de la zone du milieu blanche, non significative, et dans la zone grise à droite, il y a un vide absolu. Cette asymétrie résulte probablement de l'interaction entre mauvaise méthodologie de l'étude, exclusion sélective de patients de l'analyse et biais de publication dans les petites études non effectuées de manière professionnelle.

Tableau 1. Résultats de la méta-analyse des 20 études et des analyses stratifiées.

	Nombre d'études	Nombre de patients randomisés	Effet du traitement (IC 95%)	p pour interaction
Toutes les études	20	3846	$-0,75$ ($-0,99$ à $-0,50$)	–
Randomisation tenue secrète				0,05
Adéquat	2	1253	$-0,01$ ($-0,12$ à $0,10$)	
Non précisé	18	2593	$-0,84$ ($-1,08$ à $-0,59$)	
Contrôlée contre placebo				0,64
Oui	17	3091	$-0,78$ ($-1,06$ à $-0,50$)	
Non	3	755	$-0,62$ ($-0,94$ à $-0,30$)	
Patients en aveugle				0,45
Adéquat	14	2260	$-0,83$ ($-1,16$ à $-0,50$)	
Absent ou non précisé	6	1586	$-0,59$ ($-0,99$ à $-0,19$)	
Analyse intention-to-treat				0,02
Oui	3	1553	$-0,03$ ($-0,13$ à $0,07$)	
Non ou non précisé	17	2293	$-0,88$ ($-1,13$ à $-0,64$)	
Nombre de patients randomisés				0,02
>200	5	2419	$-0,26$ ($-0,56$ à $0,04$)	
≤200	15	1427	$-0,93$ ($-1,22$ à $-0,65$)	

Si le p pour interaction est $\leq 0,05$, la différence trouvée entre deux strates analysées est statistiquement confirmée. Ce qui est le cas pour le secret de la randomisation, l'analyse intention-to-treat et le nombre de patients randomisés.

Conclusion pratique

L'analyse soigneuse d'une revue systématique sur la chondroïtine dans la gonarthrose et la coxarthrose montre que les spécialités de chondroïtine ne sont probablement pas plus efficaces que le placebo pour en atténuer les douleurs. L'utilisation de la chondroïtine en pratique courante n'est donc pas recommandée.

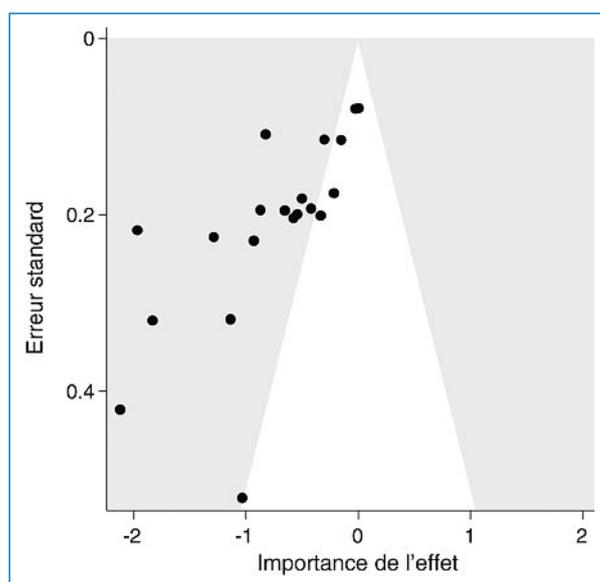


Figure 1

Graphique entonnoir sur lequel les grandeurs d'effet des études ont été reportées sur l'axe des X et leurs erreurs standard comme témoin de la précision statistique sur l'axe des Y. Si les erreurs systématiques ne jouent aucun rôle, le graphique a la forme d'un entonnoir. Si l'interaction des erreurs systématiques dans les petites études fait que l'effet du traitement est surestimé, le graphique devient asymétrique. Les zones grises marquent la zone dans laquelle les résultats sont significatifs avec un p pour valeurs appariées $\leq 0,05$, à gauche en faveur de la chondroïtine et à droite en faveur du placebo.

Perspectives

Les traitements par la chondroïtine ne devraient dorénavant plus se faire que dans le cadre d'études randomisées. Les fabricants sont tenus de garantir à des chercheurs indépendants de l'industrie l'accès aux données individuelles des patients des études publiées, de manière à pouvoir identifier ceux chez lesquels la chondroïtine pourrait être efficace – ceux par exemple ayant une arthrose à un stade modéré.

Message le plus important

L'interaction d'erreurs systématiques peut faire que les effets d'un traitement soient notablement surestimés. L'analyse critique d'études randomisées dans des revues systématiques est donc indispensable.

Correspondance:

Prof. Peter Jüni
Abteilungsleiter
Institut für Sozial- und Präventivmedizin
Universität Bern
Finkenhubelweg 11
CH-3012 Bern
juni@ispm.unibe.ch

Références

- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:2021–9.
- Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146:580–90.
- Reichenbach S, Blank S, Rutjes WS, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2007;57:1410–8.
- Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: A collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937–48.
- Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AWS, Bürgi E, Scherer M, et al. The effects of the exclusion of patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2009;339:b3244.