



C.H.U. *de Charleroi*



**Evidence Based  
Medicine:  
problématique de  
randomisation,  
d'aveugle et de  
placebo en médecine  
hyperbare**

**M. Vranckx**  
**CHU de Charleroi**  
**Service d'Accueil des Urgences**  
**Service de Médecine Hyperbare**



Service de Médecine Hyperbare



L' "Evidence-Based Medicine" (EBM ou médecine factuelle) se définit comme l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données (preuves) actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient" (Sackett, 1996).



Le processus de "Médecine Factuelle" passe par les étapes suivantes:

- la formulation d'une question clinique claire et précise à partir d'un problème clinique posé
- la recherche dans la littérature d'articles cliniques pertinents sur le problème
- l'évaluation critique de la validité et de l'intérêt des résultats trouvés
- l'intégration des résultats de l'évaluation pour le patient en cause





Tableau 1 : Critères PICO

Critère P	Critère "P" pour "Patient characteristics or problem being addressed"	Caractéristiques du patient (âge, sexe,...) et/ou le problème qu'il pose (diagnostic,...)
Critère I	Critère "I" pour "Intervention(s) or exposure(s) being considered"	Intervention
Critère C	Critère "C" pour "Comparison intervention or exposure, when relevant"	Comparaison par rapport à une autre intervention (si elle est appropriée)
Critère O	Critère "O" pour "clinical Outcome of interest"	Issue clinique recherchée

### 3.2.2. Quel type d'étude choisir? [Haut](#)

Pour la recherche d'articles pertinents, il faut tenir compte du type d'étude afin de vérifier :

#### 1. s'il est d'un niveau de preuve suffisant:

-  Etablissement d'une "hiérarchie" des différents types d'étude (présentée sous la forme d'une [pyramide](#)), établie en fonction de leur qualité méthodologique intrinsèque et allant, par ordre croissant, des [séries de cas](#) à l'[étude transversale](#), à l'[étude de cas-témoins](#), à l'[étude de cohortes](#) puis à l'[essai contrôlé randomisé](#) et la [méta-analyse](#) (Bouilliez et al. 1997; Matillon et Durieux, 1994);
-  Réalisation de [quantifications](#) du niveau de preuve des différents types d'étude.

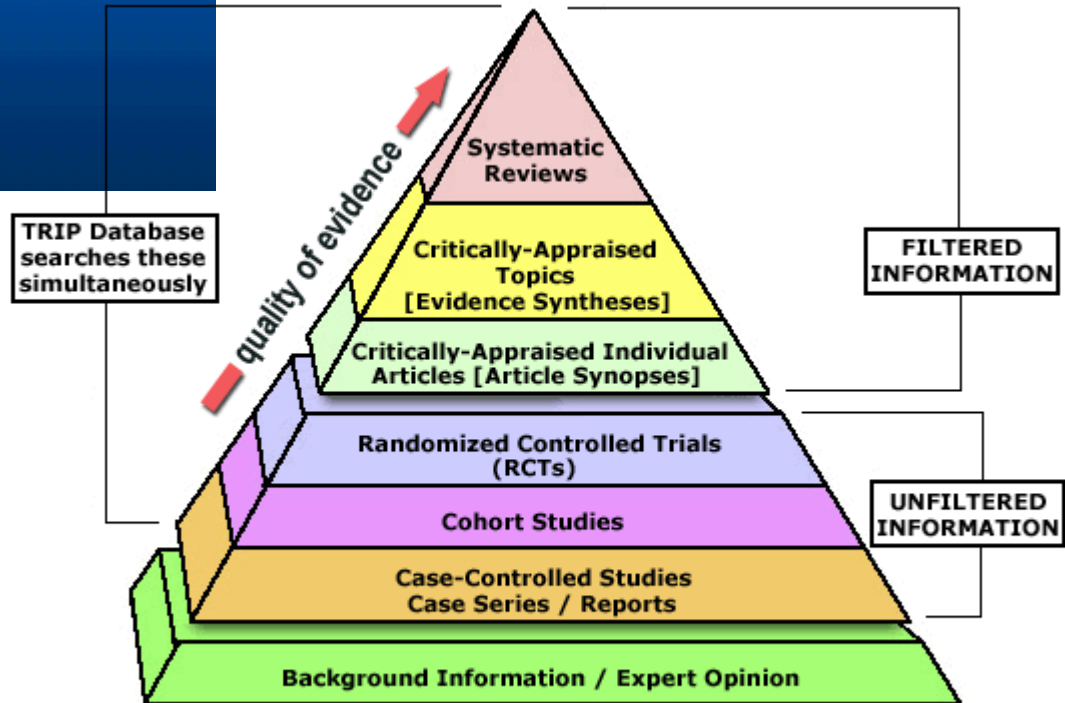
#### 2. s'il est le plus approprié à la question posée:



## "Levels of evidence": Therapy



- 1a Systematic Reviews of RCTs
- 1b Randomized Clinical Trial
- 2 Cohort studies with controls
- 3 Case-control studies
- 4 Case series without controls
- \*\* Expert opinion



EBM Pyramid and EBM Page Generator, © 2006 Trustees of Dartmouth College and Yale University.  
All Rights Reserved. Produced by Jan Glover, David Izzo, Karen Odatto and Lei Wang.



Comité Européen pour la Médecine  
Hyperbare  
*European Committee for Hyperbaric  
Medicine*

Programme de Coopération Européenne  
dans la Recherche Scientifique et  
Technique  
*Program of European Cooperation in  
Scientific and Technical Research*

Congrès jumelés  
*Joint Meetings*

Réunion de clôture de l'action COST B14  
« Oxygénothérapie Hyperbare »  
*Final Meeting of the COST B14 action  
« Hyperbaric Oxygen Therapy »*

Lille, 1 – 2 Décembre, 2004  
*Lille, December 1st – 2nd, 2004*

7ème Conférence Européenne de  
Consensus sur la Médecine Hyperbare  
*7th European Consensus Conference on  
Hyperbaric Medicine*

Lille, 3 – 4 Décembre, 2004.  
*Lille, December 3rd – 4th, 2004*

Centre Hospitalier et Universitaire de Lille  
*Lille University and Medical Centre*



- ◆ **Type I** : Fortement recommandée  
Le jury estime que la mise en pratique de cette recommandation sera déterminante sur le pronostic / la qualité de vie / l'amélioration des connaissances
- ◆ **Type II** : Recommandée  
Le jury estime que la mise en pratique de cette recommandation influencera de manière positive le pronostic / la qualité de vie / l'amélioration des connaissances
- ◆ **Type III** : Optionnelle  
Le jury estime que la mise en pratique de cette recommandation est une option dépendant de la conviction et de la pratique de l'équipe

- ◆ **Niveau A** : au moins 2 études cliniques contrôlées, randomisées (ECR), en double aveugle, portant sur un large échantillon, concordantes, sans ou avec des biais méthodologiques minimes
- ◆ **Niveau B** : ECR en double aveugle mais avec des biais méthodologiques ou ne portant que sur de petits échantillons ou ECR unique
- ◆ **Niveau C** : consensus d'experts
- ◆ **Niveau D** : études non contrôlées et pas de consensus d'experts
- ◆ **Niveau E** : aucun argument pour une action bénéfique ou biais méthodologiques empêchant toute interprétation
- ◆ **Niveau F** : études concluant à l'absence d'effet bénéfique





## Conférence de Consensus sur la Médecine Hyperbare Lille - 2004

CONDITION	ACCEPTED			NON ACCEPTED		
	Level of Evidence			Level of Evidence		
	A	B	C	D	E	F
<b>Type I</b>						
Decompression accident			X			
CO poisoning		X				
Gas embolism			X			
Anaerobic or mixed bacterial anaerobic infections			X			
Crush syndrom		X				
Osteoradionecrosis			X			
Prevention of osteoradionecrosis after dental extraction		X				
Soft tissue radionecrosis(cystitis)			X			
<b>Type II</b>						
Compromised skin graft and musculocutaneous flap			X			
Sudden deafness			X			
Ischemic ulcer			X			
Diabetic foot lesion		X				
Refractory chronic osteomyelitis			X			
Neuroblastoma Stage IV		X				

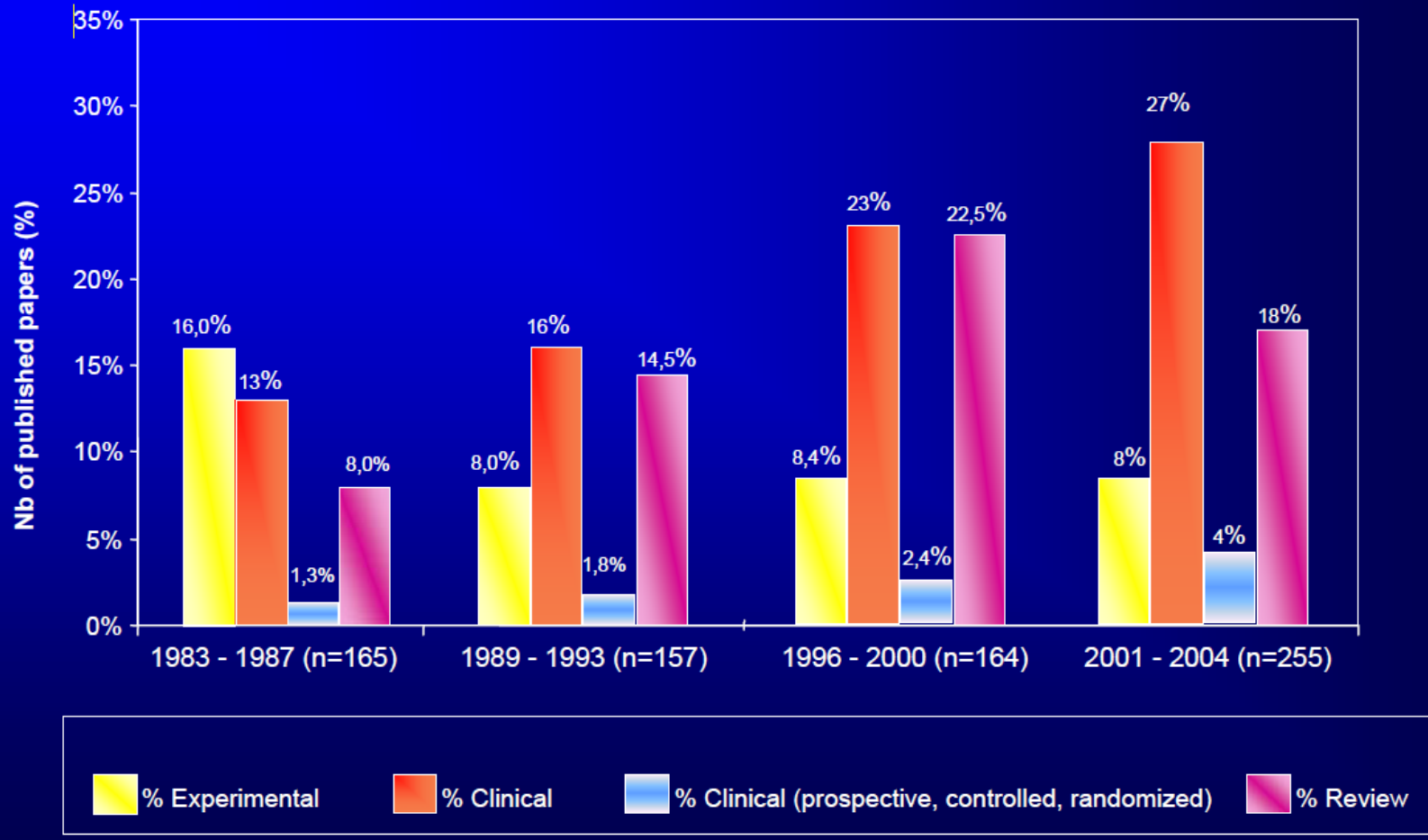


CONDITION	ACCEPTED			NON ACCEPTED		
	Level of Evidence			Level of Evidence		
	A	B	C	D	E	F
<b>Type III</b>						
Post anoxic encephalopathy			X			
Radio-induced enteritis			X			
Radio-induced CNS lesions			X			
Post vascular procedure reperfusion syndrome			X			
Limb replantation			X			
Burns > 20 % <= 2nd degree			X			
Acute ischemic ophtalmological disorders			X			
Perineal involvement in Crohn disease			X			
Pneumatosis cyctoides intestinalis			X			
<b>Others indications</b>						
Post sternotomy mediastinitis				X		
Stroke				X		
Sickle cell disease				X		
Retinitis Pigmentosa					X	
Cerebral Palsy						X
Tinnitus					X	
Interstitial Cystitis					X	
Multiple sclerosis						X
Foetoplacental insufficiency						X
Malignant Otities Externa				X		
Acute Myocardial Infarction				X		
Facial (Bell's) palsy					X	
Femoral head necrosis				X		





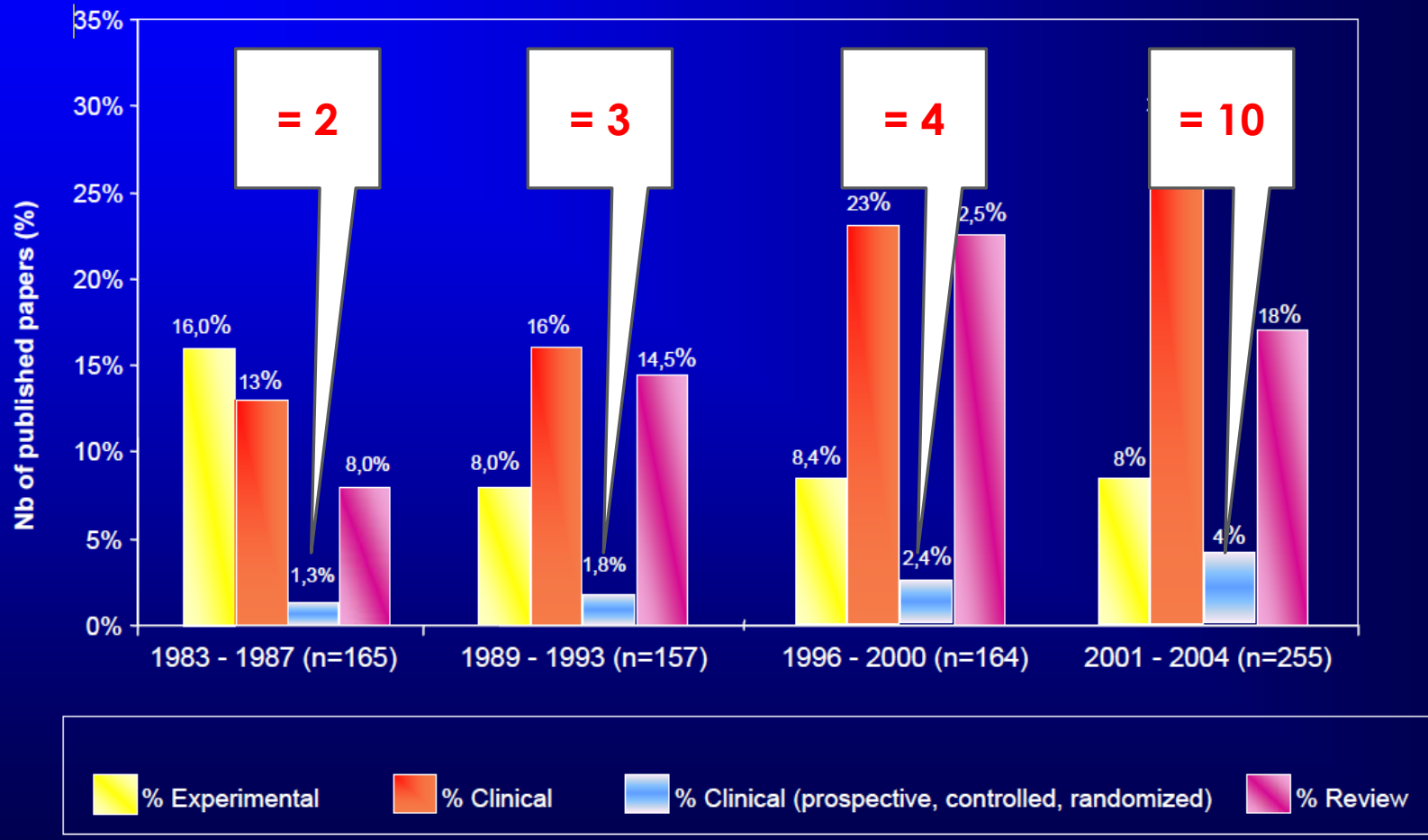
## Type of published papers in Hyperbaric Medicine Medline 1983-2004.



D. Mathieu



## Type of published papers in Hyperbaric Medicine Medline 1983-2004.



D. Mathieu



## **Directive Européenne de Mai 75 reprise en France par l'arrêté du 16/XII/75 (JO 11/I/76)**

---

- « Il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent sous forme d'essais contrôlés. La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique »
- Médicament de référence ou placebo
- « Dans la mesure du possible, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés selon la méthode du double insu »



## Randomisation

- Il est important de maintenir l'allocation inconnue jusqu'au moment où le participant recevra son traitement afin de minimiser les biais.
- Les études dont l'aveuglement de l'allocation est douteuse ont tendance à avoir des résultats montrant un meilleur effet du traitement.



## Le traitement à l'aveugle

Idéalement, on devrait toujours maintenir le traitement alloué à l'aveugle pour le patient, le personnel soignant ainsi que pour l'évaluateur de la variable d'intention primaire. On parle alors de « triple blind ». On parle souvent de « double blind » lorsque la variable d'intention primaire est mesurée par le personnel soignant et qu'il s'agit d'une valeur objective.



- La façon la plus souvent utilisée pour maintenir le traitement à l'aveugle est l'utilisation d'un placebo. Si il s'agit d'un médicament, il devrait être très difficile de différencier le médicament du placebo en se basant sur la vue, le goût ou l'odorat.
- Le meilleur placebo, sera identique en apparence au traitement mais il n'aura aucun effet (positif ou négatif) sur le patient et sera éthiquement acceptable.
- Maintenir le patient à l'aveugle permet de minimiser « l'effet placebo ». Il a été démontré que les patients participants à une étude ont habituellement un meilleur devenir que les patients qui n'y participent pas.





## Les différentes structures d'essais cliniques randomisés

- Études parallèles
- Étude Crossover
  - On peut difficilement utiliser cette approche pour les traitements curatifs car il ne faut pas que le traitement de la première période ait encore un effet pendant le second traitement.
  - On peut parfois utiliser les études crossover pour les maladies où l'efficacité du traitement peut être évaluée rapidement
  - Un pré requis important pour ce type d'étude est que la maladie soit stable au cours de la période d'étude afin de s'assurer que chaque traitement fait face à la même maladie.



## Aspects éthiques

7 déterminants si une étude est éthiquement acceptable :

- Une étude doit avoir une **valeur scientifique** et sociale. Elle doit être basée sur des hypothèses acceptables et scientifiques. Le gain escompté doit améliorer la santé des patients, être reproductible et fiable.
- La **méthodologie** proposée doit être **valide**. Une étude doit utiliser une méthodologie rigoureuse afin de s'assurer que les patients impliqués seront protégés et qu'il y aura un bénéfice scientifique à la fin de l'étude.
- La **sélection** des sujets doit être **équitable**. Il faut s'assurer que tous les groupes sociaux et démographiques sont bien représentés. Il faut aussi s'assurer que les groupes plus vulnérables soient protégés.
- Le ratio **risque/bénéfice** doit être **acceptable** pour la société et pour le participant.
- L'étude doit faire l'objet d'une **révision indépendante**. C'est le rôle des comités d'éthique et scientifique qui doivent se tenir dans chaque institution. Ces comités ont le pouvoir de refuser ou d'interrompre une étude.
- Les participants doivent pouvoir produire un **consentement éclairé**. Ils doivent être informés des buts, risques potentiels, bénéfices et autres possibilités de traitement en cas de refus de participer.
- Les chercheurs doivent **respecter les participants potentiels**. Pour ce faire, ils doivent permettre aux patients de quitter l'étude, garder les données confidentielles, informer les patients de tout changement face au consentement et protéger les patients.



- Undersea Hyperb Med. 2009 Sep-Oct;36(5):347-51.
- **It is possible to perform a double-blind hyperbaric session: a double-blinded randomized trial performed on healthy volunteers.**
- Jansen T<sup>1</sup>, Mortensen CR, Tvede MF.
- Copenhagen, Denmark
- Twenty-two healthy volunteers with no diving experience were included.
- randomized either to a "therapeutic pressure" group (15 msw, 2.5 ATA) or to a "placebo" group (2 msw, 1.2 ATA).
- The two profiles were made equal regarding noise, temperature and ventilation.
- The volunteers were asked whether they had been exposed to placebo or therapeutic pressure. They were asked to present their certaintiness of the answer on a visual analogue scale (VAS).



- Undersea Hyperb Med. 2009 Jan-Feb;36(1):13-7.
- **Effective patient blinding during hyperbaric trials.**
- Clarke D<sup>1</sup>.
- Columbia, South Carolina, USA
- A study of patients suffering radiation-induced proctitis was conducted. It involved blinding of sham controls via a minimal air compression technique. Prior to unblinding 72 patients were surveyed using a standardized questionnaire to determine if they had been aware of their treatment allocation.
- no relationship between what treatment was provided and what patients thought they received ( $p = 0.9058$ ).



## Perspectives et difficultés à surmonter

- Groupes homogènes de patients
- Collaboration multicentrique
- Randomisation en temps réel
- Protocoles de traitements standardisés (ATA, minutes)
- Protocoles placebo standardisés (ATA, minutes, FiO<sub>2</sub>, bruit, chaleur, pression, vitesse)



CEBAM

Belgian Centre for Evidence-Based Medicine  
Belgian Branch of the Dutch Cochrane Centre

[Vers la CDLH](#)

[NL](#)

[Fr](#)

[Accueil](#)

[EBM](#)

[Cours](#)

[Recommandations](#)

[Cochrane](#)

[La CDLH](#)

[EBMPracticeNet](#)

[Patients](#)

## Qu'est-ce l'EBM ?

*"Evidence-Based Medicine (EBM) is the integration of individual clinical expertise with the best available external evidence and patient's values and expectations"* (Sackett DL et al. BMJ 1996;312:71-72).

La définition ci-dessus reflète l'essentiel de la médecine factuelle : le prestataire de soins intègre ses connaissances et son expérience clinique avec les données probantes scientifiques ('evidence') et les besoins individuels et les préférences du patient.

Les données probantes ne se créent pas comme ça: elles s'appuient sur des publications scientifiques approfondies et médicalement justifiées. Le contenu et le niveau méthodologique de leur résultat doivent être jugés avec connaissance de cause. C'est ce qu'on appelle 'l'évaluation critique' (critical appraisal).

Nous ne pouvons parler de médecine factuelle (EBM) que lorsque ce processus est étroitement suivi. Cela permet au prestataire de soins d'utiliser de manière judicieuse, la recherche la plus appropriée ('evidences') dans sa pratique quotidienne.

Précisément parce qu'il s'agit d'informations scientifiquement fondées et non pas d'hypothèses, l'EBM ouvre la voie à des soins fiables et optimaux.





# Questions

