

## Publication de protocoles en cours : coquetterie de méthodologiste ou impératif éthique ?

A. Perrier<sup>1</sup>, T. Similowski<sup>2</sup>

À la fin de l'année 2002, la *Revue des Maladies Respiratoires* inaugurerait une nouvelle rubrique intitulée « Protocoles en cours », avec la publication du protocole de l'étude « Depiscan, un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par le scanner hélicoïdal à faible dose » [1]. Au moment de cette publication, l'étude Depiscan n'était pas encore commencée : il s'agissait bien d'en publier le protocole, sans, évidemment, aucun résultat. Depuis lors, le Comité de Rédaction, grâce à la motivation et à la coopération de nombreuses équipes travaillant dans des domaines divers, a réussi à faire figurer cette rubrique en bonne place dans les colonnes de la *Revue* [1-8]. Les articles de la rubrique sont détaillés, décrivant la justification de la recherche, la méthodologie précise (en particulier les critères d'inclusion et d'exclusion des patients, les critères de jugement, les calculs de puissance, le plan d'analyse statistique), les résultats attendus, et une bibliographie.

« Protocoles en cours » a deux objectifs principaux. Le premier est « médiatique » : il s'agit d'informer les lecteurs de la *Revue* sur l'état de la recherche en pneumologie. Cet objectif est important, mais ce n'est pas le principal ; il pourrait facilement être atteint autrement, au moyens d'entrefilets dans *Info-Respiration*, ou d'annonces électroniques. Le second objectif est « scientifique », visant à renforcer la valeur méthodologique de l'étude, et ceci tant au moment où les résultats en seront examinés par les revues auxquelles les auteurs les soumettront, qu'ultérieurement, dans les évaluations indispensables aux méta-analyses et autres revues systématiques. Cet éditorial a pour but de souligner en quoi « pré-publier » un protocole est important, et de détromper le lecteur sceptique, qui aurait vu dans la rubrique « protocoles en cours » une fantaisie de méthodologistes, ces nouveaux ayatollahs de la recherche clinique et empêcheurs de publier en rond, ou encore une tentative plus ou moins subtile de permettre aux « penseurs » de la pneumologie d'arrondir le nombre de leurs publications.

<sup>1</sup> Service de Médecine interne générale, Département de Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève, Genève, Suisse.

<sup>2</sup> Service de Pneumologie et Réanimation, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

**Tirés à part** : A. Perrier

Service de Médecine interne générale, Hôpitaux Universitaires de Genève, 24, rue Micheli-du-Crest, 1211 Genève 14, Suisse.  
arnaud.perrier@medecine.unige.ch

Réception version princeps à la *Revue* : 25.07.2004.

Retour aux auteurs pour révision : 02.08.2004.

Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 03.08.2004.

Acceptation définitive : 05.08.2004.

Un article récent et salutaire publié dans le *Journal of the American Medical Association* vient pour cela à point nommé [9]. Des chercheurs danois de la collaboration Cochrane scandinave et du prestigieux *Centre for Statistics in Medicine d'Oxford* y ont posé une question toute simple : les critères de jugement (*outcomes*) prévus dans les protocoles initiaux sont-ils toujours rapportés dans les publications correspondantes ? Il se cache derrière cette question en apparence innocente des enjeux aussi essentiels que la rigueur scientifique et l'intégrité du chercheur, et la crédibilité de ses résultats. En effet, pour calculer la taille de l'échantillon d'un essai randomisé (c'était la cible de nos collègues danois), il faut avoir au moins une idée approximative de la fréquence de l'événement d'intérêt dans le groupe placebo et faire une hypothèse concernant la capacité de l'intervention étudiée à la diminuer. À ce jeu – chacun sait que la prédiction est un exercice difficile surtout lorsqu'il concerne l'avenir – l'on se trompe souvent, en surestimant soit la fréquence de l'événement dans le groupe placebo, soit l'efficacité de l'intervention, ce qui aboutit généralement à un résultat non significatif.

Lorsque cela arrive, les règles de bonne pratique des essais cliniques [10] exigent néanmoins que l'on publie les résultats des analyses prévues dans le protocole, et rien que celles-ci. C'est le moins que l'on doive au lecteur, même si l'on craint que, par définition ignorant, celui-ci ne sache pas faire la différence entre un résultat vraiment négatif (qui aurait supposé une taille d'échantillon adéquate et donc des hypothèses de départ exactes) et un essai non concluant car d'une puissance insuffisante pour répondre à la question posée [11]. Mais malheureusement on sait combien il est difficile de publier des résultats négatifs. Les Comités de Rédaction n'en sont guère friands, surtout dans le cas des « grandes » revues médicales, pour des raisons diverses [12], et il est de notoriété publique qu'il arrive que les « commanditaires » commerciaux d'une étude négative exercent des pressions fortes pour éviter sa publication. Aussi, certains investigateurs pourraient être tentés de ne rapporter que les résultats positifs, ou encore de présenter des résultats concernant des critères de jugement qui n'étaient pas initialement prévus, mais qui par chance se sont révélés statistiquement significatifs et donc, oh ! combien plus intéressants.

Cela n'arrive jamais ? Il est temps de laisser la parole à nos collègues danois [9]. Ils ont examiné les publications issues de 102 essais cliniques dont le protocole avait été approuvé par les comités d'éthique de Copenhague et Frederikensberg entre 1994 et 1995. Leur première question concernait la proportion de publications qui rapportaient les résultats concernant les critères de jugement pré-définis de manière suffisamment complète pour permettre leur utilisation dans une méta-analyse (ce qui requiert la publication des chiffres en nombres absolus et pas seulement en pourcentages). Ce n'était le cas que de 50 % des critères de jugement d'efficacité et de 65 % de ceux concernant les

effets néfastes de l'intervention. Une fois la première stupéfaction passée, c'est sans grande surprise que nous apprenons qu'un résultat significatif concernant l'efficacité d'une intervention avait 2,4 fois plus de chances d'être rapportés de manière complète qu'un résultat n'atteignant pas la signification statistique et 4,7 fois plus concernant les effets néfastes. Mais ce n'est pas tout, les investigateurs dont les travaux étaient évalués dans cette analyse ont également fait preuve de créativité : dans 62 % des publications analysées, au moins un critère de jugement principal avait été modifié, introduit ou tout simplement omis. Quelques exemples : la proportion de patients ayant eu une hémorragie cérébrale devenue un critère de jugement secondaire ; le taux de survie sans événement (pré-défini comme le critère de jugement principal de l'étude) omis de la publication ; un score global de symptôme promu critère de jugement principal alors qu'il était pré-défini comme secondaire ; ou encore la proportion des patients avec occlusion d'un pontage apparaissant comme critère de jugement principal alors qu'il n'était pas mentionné dans le protocole. Bien entendu, aucun de ces investigateurs n'a voulu consciemment induire le lecteur en erreur ; d'ailleurs, confrontés à cette évaluation rigoureuse par courrier, 86 % des investigateurs ayant daigné répondre ont purement et simplement nié l'existence de critères de jugement non rapportés dans leurs publications. Aveuglement, ignorance ou mauvaise foi ? Il ne nous appartient pas de juger, tout particulièrement dans un domaine où peu de scientifiques seraient lapidés si le critère de jugement émis par un certain prophète Nazaréen était respecté (« Que celui d'entre vous qui n'a jamais péché lui jette la première pierre ») [13]. Il n'empêche que, pour reprendre la conclusion des auteurs de ce travail, « les articles publiés, ainsi que les revues systématiques qui les incorporent, pourraient ainsi être peu fiables et surestimer les bénéfices d'une intervention » [9].

Alors que faire pour éviter que nous ne cédions, les uns et les autres, à de telles tentations ? Premièrement, exiger l'enregistrement et la publication systématique des protocoles d'essais cliniques [14]. En effet, pour que les relecteurs auxquels les journaux biomédicaux grands et petits font appel pour évaluer les articles à eux soumis puissent faire correctement leur travail, ils devraient pouvoir disposer non seulement du manuscrit décrivant les résultats soumis pour publication, mais aussi du protocole sur lequel repose l'essai clinique. Il existe quelques journaux qui offrent la possibilité de publier un protocole, dont la revue *Controlled clinical trials*, mais ils sont encore trop peu nombreux. La revue prestigieuse *The Lancet* fait encore mieux puisqu'elle offre la possibilité de publier des protocoles en ligne ainsi que celle d'en demander la relecture par des experts afin d'améliorer le projet le cas échéant avant sa mise en œuvre. C'est exactement la philosophie de la rubrique « protocoles en cours » de la *Revue des Maladies Respiratoires* pour laquelle l'appel à publication est permanent [15]. La *Revue* est reconnue internationalement pour la

qualité de son processus d'évaluation des manuscrits, elle est indexée dans les bases bibliographiques où les résumés en anglais des protocoles publiés sont accessibles, et elle dispose d'un facteur d'impact. Par conséquent, les auteurs soumettant à un journal quelconque les résultats d'un travail dont le protocole a été pré-publié dans la *Revue* peuvent sans réticence en exciper dans leurs échanges avec ce journal. C'est un gage indéniable de la rigueur méthodologique de leur travail.

Deuxièmement, et c'est plus difficile, il faudrait exiger un changement de politique rédactionnelle des journaux médicaux. Un résultat négatif ou non concluant est une information aussi précieuse que pas de résultat du tout. Ne vaut-il pas mieux en notre ère de ressources limitées savoir qu'une intervention est inefficace ? Ou encore qu'une nouvelle étude se basant sur des hypothèses plus réalistes doit être réalisée, l'essai terminé n'ayant pas permis de conclure faute d'une puissance statistique suffisante ? Ou, peut-être de façon encore plus importante, qu'un essai n'a pu être mené à son terme, parce qu'en cours de route une faille méthodologique s'est dévoilée, ou qu'un écueil logistique est apparu (voir l'annonce figurant à la fin de cet éditorial) ? Dans une telle situation, que le protocole ait été publié et son interruption annoncée est d'une utilité considérable pour d'autres investigateurs s'intéressant à la même question, et évidemment pour leurs patients [5]. Pour la *Revue des Maladies Respiratoires*, la publication d'un manuscrit ne dépend pas de la positivité ou non des résultats, mais bien des seuls critères qui doivent compter : la question de recherche est-elle intéressante et importante ? le plan de l'étude était-il approprié ? À-t-elle été réalisée de façon rigoureuse ? On pourrait poursuivre cette énumération, que le lecteur intéressé découvrira dans la série sur la médecine factuelle publiée depuis 2 ans dans la *Revue* [16-23].

Enfin, et c'est probablement le plus difficile, il serait temps que les autorités académiques responsables de la promotion des cadres universitaires de la médecine ouvrent les yeux sur les effets pervers des critères actuels, très quantitatifs, de l'analyse des dossiers scientifiques des candidats et des équipes. Quiconque a fait de la recherche clinique sait la somme d'efforts et de temps que représente la conception, la planification et la réalisation d'un essai clinique. Peut-on réellement exiger que des individus, fussent-ils brillants, mais qui sont impliqués dans les soins aux malades au quotidien, publient plus d'un article de données par année ou par deux ans ? Maintenir cette exigence, allié à la politique de publication des revues médicales, consiste à encourager la publication de résultats biaisés, plus ou moins volontairement, ou tout simplement inintéressants. Il existe des universités où, en lieu et place de la traditionnelle liste de publications, on demande au candidat à une promotion de fournir ses cinq meilleures publications, considérant que la qualité est plus importante que la quantité. Peut-être cet exemple vaudrait-il la peine qu'on y réfléchisse ?

## Références

- 1 Blanchon T, Lukasiewicz-Hajage E, Lemarie E, Milleron B, Brechot JM, Flahault A : Dépiscan, un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par le scanner hélicoïdal à faible dose. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 701-5.
- 2 Blot F : Étude de l'intérêt de la trachéotomie précoce chez les malades sous ventilation mécanique prolongée. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 411-20.
- 3 Fartoukh M, Similowski T, Brun-Buisson C : ANTEAB Étude de l'intérêt de l'administration d'une antibiothérapie précoce dans le traitement curatif des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive admis en réanimation médicale polyvalente ou respiratoire. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 381-9.
- 4 Girault C, Chajara A, Dachraoui F, Chambaretaud V, Hellot MF, Benichou J, Bonmarchand G : VENISE : VEntilation Non Invasive au cours du SEvrage de la ventilation mécanique des patients insuffisants respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 940-5.
- 5 Perez T, Salachas F : Ventilation nasale précoce dans la sclérose latérale amyotrophique : impact sur la survie et la qualité de vie (Étude VNP-SLA). *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 589-98.
- 6 Perrier A, Perneger T, Cornuz J, Jounieaux V, Bounameaux H : Étude BPCO-EP : Prévalence et prédiction de l'embolie pulmonaire dans l'exacerbation de la broncho-pneumopathie obstructive chronique. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 791-6.
- 7 Pison C, Cano N, Chérion C, Roth H, Pichard C : IRAD2 : Insuffisant Respiratoire À Domicile 2 (2<sup>e</sup> étude). Effets d'une réhabilitation à domicile chez l'insuffisant respiratoire chronique dénutri. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 573-82.
- 8 Roche N, Zureik M, Neukirch F, Perrotin D : L'étude « Urgence-BPCO 2003 » : une description de la prise en charge hospitalière des exacerbations de BPCO. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 117-22.
- 9 Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG : Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004 ; 291 : 2457-65.
- 10 <http://www.who.int/medicines/library/pat/ggcp/GCPGuidePharmaceuticals.pdf>
- 11 Melot C : Que signifie la puissance d'une étude ? Comment la calculer ? Comment calculer le nombre de sujets nécessaires ? *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 602-3.
- 12 Callaham M, Wears RL, Weber E : Journal prestige, publication bias, and other characteristics associated with citation of published studies in peer-reviewed journals. *JAMA* 2002 ; 287 : 2847-50.
- 13 Jean Ed : La femme adultère. In : Traduction Oecuménique de la Bible. Nouveau Testament. Paris : Éditions du Cerf ; 1976. p. 8, 1-11.
- 14 Steinbrook R : Public registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 315-7.
- 15 <http://www.splf.org/rmr/admin/appel.htm>
- 16 Vergnenegre A : Les recommandations de pratique clinique : un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 920-7.
- 17 Vergnenegre A : L'analyse coût-efficacité : un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 116-25.
- 18 Sculier JP : Méta-analyse : un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2002;19:633-7.
- 19 Perrier A, Perneger T : Les règles de prédiction : un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 249-56.

- 20 Perrier A : L'essai randomisé contrôlé : un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 505-14.
- 21 Perrier A, Similowski T : Une série sur la médecine factuelle (« evidence-based medicine ») : mais pour quoi faire ? *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 395-8.
- 22 Nendaz MR, Perrier A : Étude de validation d'un test diagnostique : un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 767-77.
- 23 Housset B, Junod AF : Application de la médecine factuelle au patient individuel : la place de l'analyse décisionnelle. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 742-52.
- 

ANNONCE

**Rubrique « protocoles en cours »**

Les lecteurs de la *Revue des Maladies Respiratoires* sont informés que l'étude « Ventilation nasale précoce dans la sclérose latérale amyotrophique : impact sur la survie et la qualité de vie », dont le protocole a été publié dans la *Revue des Maladies Respiratoires* sous la référence « Perez T, Salachas F. Ventilation nasale précoce dans la sclérose latérale amyotrophique : impact sur la survie et la qualité de vie. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 589-98 », (<http://www.splf.org/rmr/depotElectronique/VNPs1a.htm>), a été définitivement interrompue en raison de difficultés de recrutement rendant l'objectif statistique impossible à atteindre dans un délai raisonnable.