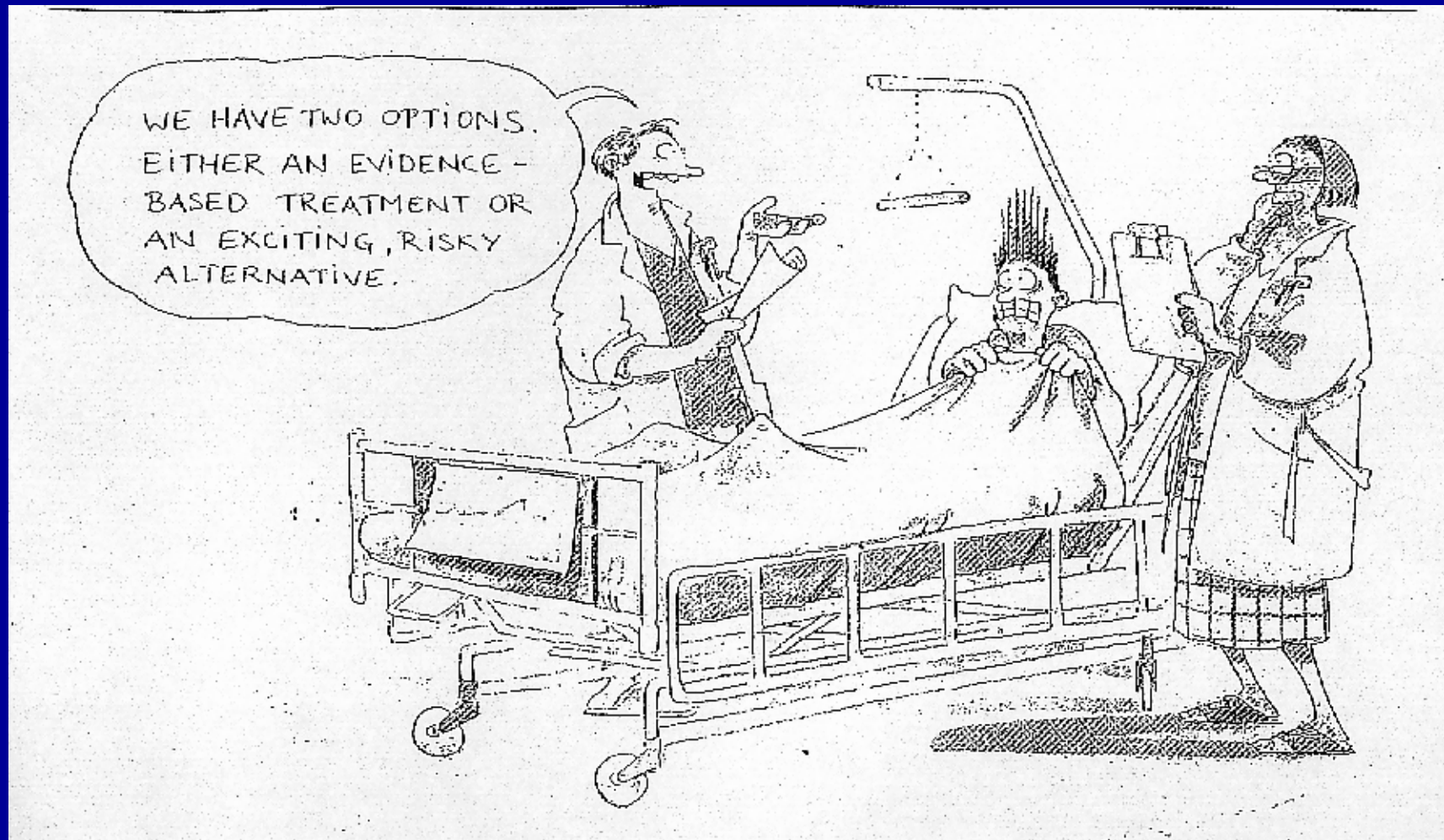


Faut-il continuer à faire des études randomisées en réanimation?

D. Dreyfuss
UFR Denis Diderot

Beyond randomized, controlled trials
Current opinion in critical care, 2004

Is it better to consent to an RCT or to care ?
Intensive Care Medicine, 2005



Today's Random Medical News

from the New England
Journal of
Panic-Inducing
Gobbledygook

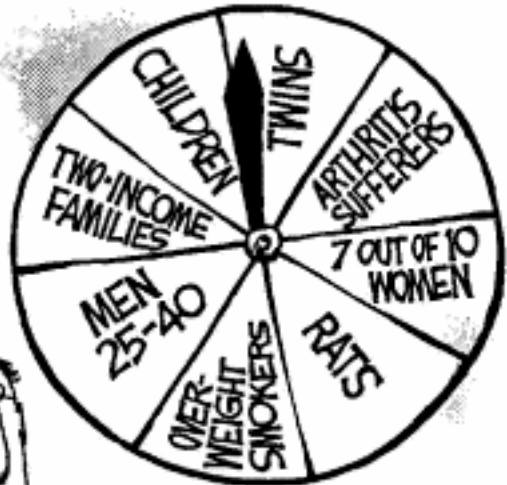
JIM BRIDGMAN



CAN CAUSE



IN



ACCORDING TO A REPORT RELEASED TODAY....



**Not everything that can be counted
counts and not everything that counts
can be counted.**

Albert Einstein

L'idéologie dominante, c'est l'idéologie de la classe dominante.

Karl Marx

Quel est le rôle socio-économique des ECR?

- Importance de l'ECR pour les journaux
 - Publier les avancées “majeures”
 - Recettes publicitaires
 - Editeurs (NEJM 2001): “the use of clinical trials primarily for marketing makes a mockery of clinical investigation”
 - Marcia Angell (NEJM 2000): Is academic medicine for sale?
- Pouvoir des méthodologistes
 - une prophétie auto-réalisatrice
 - “...we should worry about risk avoidance by clinical researchers. They might focus on topics where the methodological criteria of reviewers and editors can be most easily met, rather than studying real life clinical problems which present substantial methodological problems”.

Knottnerus et Dinant, Medicine-based evidence BMJ 1997

- Importance de l'ECR pour l'industrie:
le miracle des nouveaux traitements

Pharmaceutical industry sponsorship and research
outcome and quality: systematic review

Joel Lexchin, Lisa A Bero, Benjamin Djulbegovic, Otavio Clark

BMJ VOLUME 326 31 MAY 2003

- Systematic bias favours products which are made by the company funding the research.
- Explanations include the selection of an inappropriate comparator to the product being investigated and publication bias

Vigor study

Expression of concern: Drazen et al; NEJM 2005 et 2006

Table 2. Data on Myocardial Infarctions Including the Three Events.*

Study Group	Person-Years of Exposure	No. of Myocardial Infarctions	Relative Risk	95% CI
Total				
Rofecoxib	2698	20	5.00	1.68 to 20.13
Naproxen	2699	4		
Aspirin indicated				
Rofecoxib	105	8	∞	1.66 to ∞
Naproxen	102	0		
Aspirin not indicated				
Rofecoxib	2593	12	3.00	0.91 to 12.78
Naproxen	2597	4		

* Relative risks were estimated by Poisson regression; confidence intervals were calculated by the exact method.

- “Every young man knows that he will never be promoted to a tenure post, to a professorship in a major medical school, unless he has proved himself as an investigator” (H.K. Beecher NEJM 1966)

Résultat de ces conflits d'intérêts

- Surproduction d'ECR
- Surestimation de leur contribution au progrès
- Inextricable fatras de soit-disant EBM
- Tentative de clarification par les méta-analyses.....
- Confusion supplémentaire

Une surestimation du rôle des ECR depuis le début (1)

Streptomycine et tuberculose (1947)

- “the small amount of streptomycin available made it ethically permissible for the control subjects to be untreated by the drug - a statistician’s dream”
- “the trial heralded the general conversion of clinical scientists to randomisation”

D’Arcy Hart, BMJ 1999

Une surestimation du rôle des ECR depuis le début (2)

Vaccination anti-poliomyélitique (1954)

- Contexte: controverse Salk/Sabin
- ECR et étude observationnelle: résultats similaires
- Salk: “ a beautiful experiment over which the epidemiologist could become quite ecstatic but which would make the humanitarian shudder”

Utilité des ECR en réanimation?

- Ventilation du SDRA?
- DDS?
- Prévention des hémorragies digestives?
- Sans elles, que seraient nos beaux débats pro/con dans les congrès?

DDS

- Méta-analyses: efficacité “prouvée” sur survie
- Non utilisée par crainte (justifiée) de résistances bactériennes
- On continue à faire des ECR?

Prévention hémorragies digestives

- Méta-analyses:
 - Cook, JAMA 1996 (resolving discordant (!!)) meta-analyses): anti-H2 efficaces
 - Messori, BMJ 2000: anti-H2 inefficaces
- Etude cohorte (Faisy, ICM 2003):
 - 1400 malades, 2 périodes (avec et sans prophylaxie): hémorragies très rares; prophylaxie ne change rien
- Les méthodologistes auraient-ils peur d'un ECR contre placebo?

Allez savoir...

- ECR 1 : la transfusion tue!
- ECR 2 : la transfusion sauve!
- Traduction:
 - Hébert NEJM 1999 : Transfusion requirements in critical care: transfusion pour Hb > 10g/dL
 - Rivers NEJM 2001 : Early goal-directed therapy for severe sepsis: transfusion pour Hte > 30%

E. Abraham

Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis

- The pathogenesis of vasodilatory shock (Landry and Oliver; NEJM 2001)
 - “Given the widespread actions of NO, it is not surprising that nonspecific inhibition of its synthesis in sepsis has been associated with increases in mortality”
- La charrue placée avant les bœufs?

Traitement du sepsis: le point de vue d'un ignorant

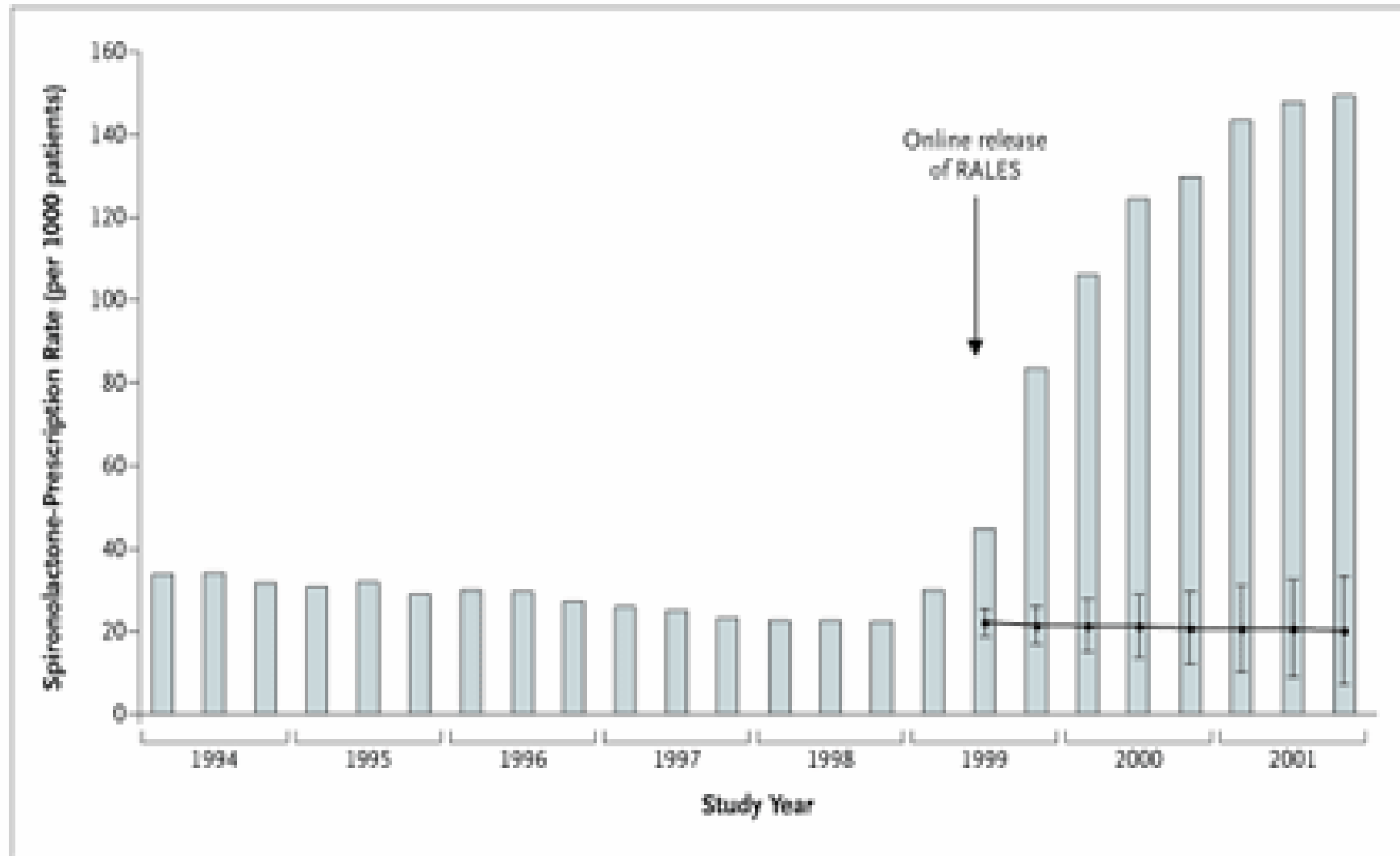
- Antagonistes des médiateurs de l'inflammation
 - pas d'augmentation de la survie
 - augmentation mortalité
- Inhibition NOS : augmentation mortalité
- HGH: augmentation mortalité
- Inhibiteurs de la coagulation :
 - pas d'effet sur la mortalité dans deux études
 - diminution mortalité dans une étude:
 - à confirmer.....
 - augmentation risque hémorragique

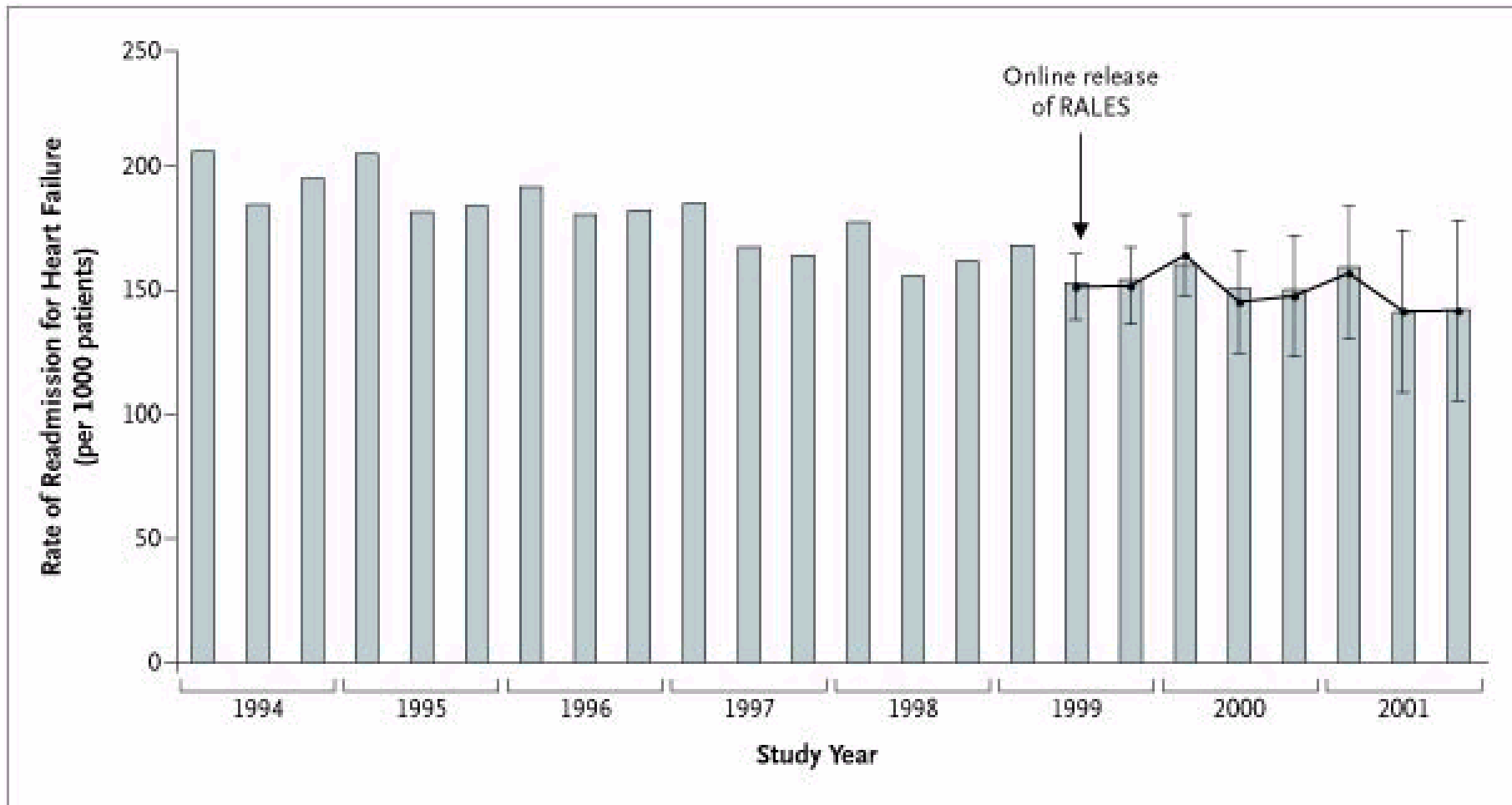
Valeur scientifique des ECR?

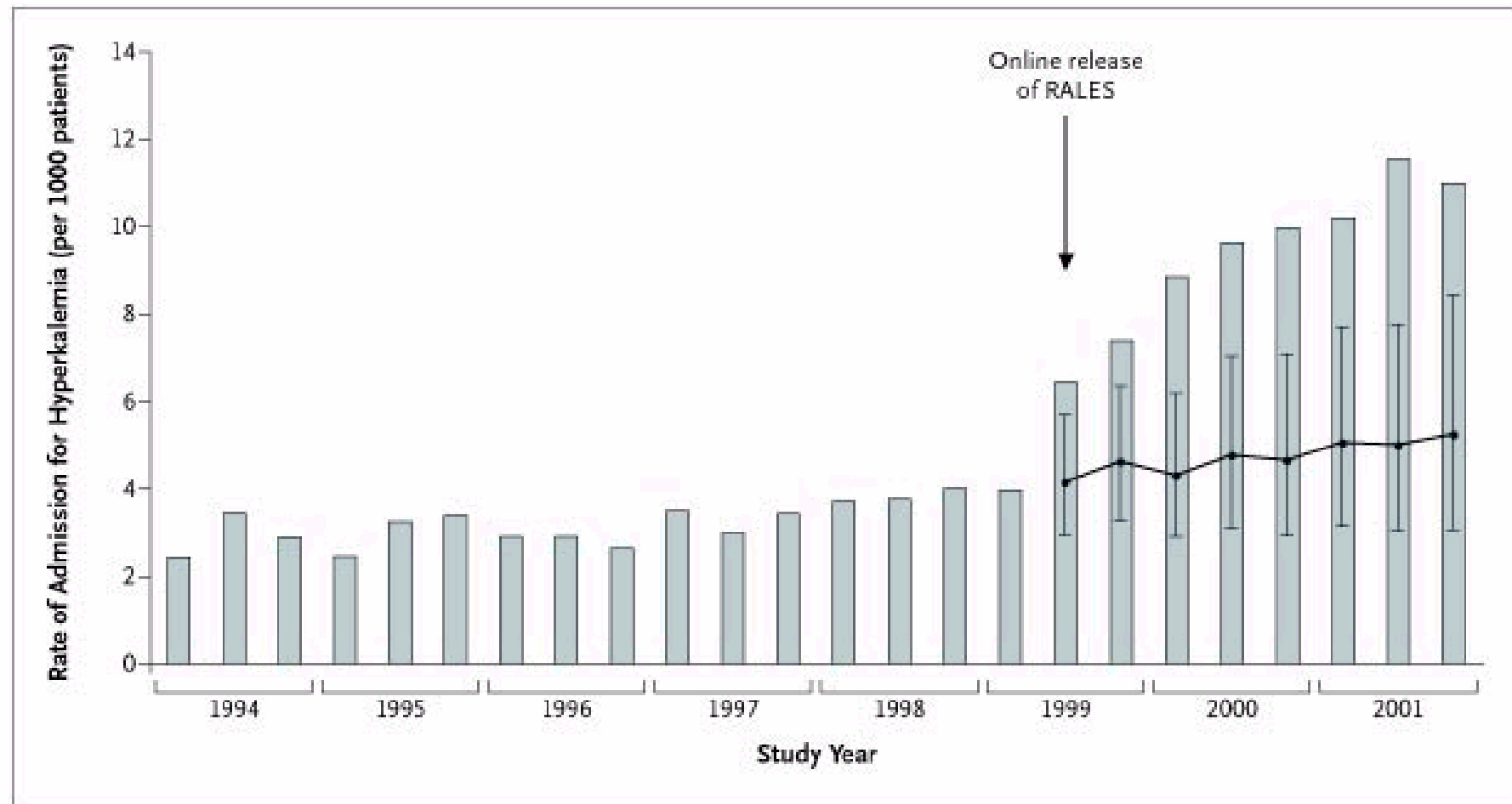
- **Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem?** (Poynard et al. Ann Intern Med 2002):
- **the 20-year survival of conclusions derived from meta-analysis was lower (57%) than that from non-randomized studies (87%) or randomized trials (85%)**
- **the survival of conclusions was not different when studies of high methodologic quality were compared with those of low quality**
- **to better convince clinicians of the long-term utility of EBM, better prognostic factors should be developed**
- **C'est de l'acharnement thérapeutique!**

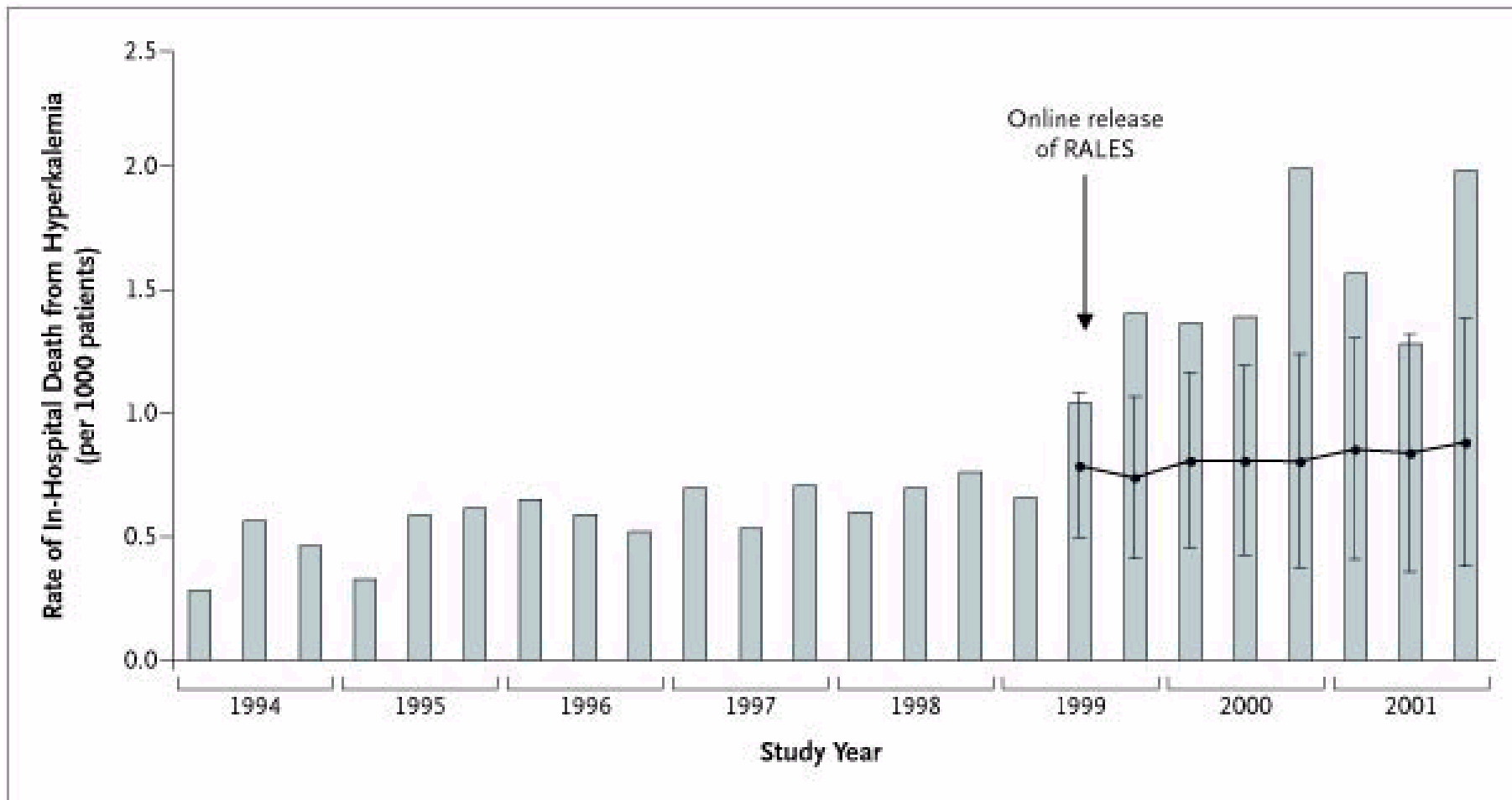
Quels problèmes méthodologiques posent les ECR chez les malades de réanimation?

- Criteria for internal and external validity (that is, clinical applicability) may conflict.
- Future research methods must find ways of accomodating clinical reality, not ignoring it.
Medicine based evidence, a prerequisite for EBM (Knottnerus et Dinant, BMJ 1997)
- ECR sur réduction V_t par ARDS Network:
 - 10% seulement des patients avec SDRA ont été inclus (Thompson, Chest 2001)









Juurlink NEJM 2004

Treating Individuals 1

External validity of randomised controlled trials:
“To whom do the results of this trial apply?”

Lancet 2005; 365: 82-93 Peter M Rothwell

- Although dogmatic refusal by physicians to accept the results of RCTs is unacceptable, there is justifiable concern that external validity is often poor.

Quels problèmes éthiques posent les ECR chez les malades de réanimation?

- Les ECR peuvent entrer en conflit avec les principes éthiques usuellement admis:
 - bénéfices et non-maléfices: antimédecins et sepsis
 - autonomie: problème du consentement par un tiers
 - justice: à quoi ont servi les millions de \$ de l'ARDS Network?
- Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique:
 - Belmont report: “the term “research designates an activity designed to test a hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge”
 - ECR ont une excellente validité interne et faible validité externe

Le dilemme du consentement éclairé par un proche

- Sauvegarde essentielle pour le patient?
- Validité des choix des proches?
- Fragilité et culpabilité des proches?
- Conflit entre autonomie et non-maléficienne?
- Le but principal du consentement éclairé est l'explication des risques
 - si le formulaire est rassurant pour la famille, il n'est pas exact
 - s'il est exact, il est angoissant (Silverman, CCM 2005)
- Abreuer les familles de formulaires pour une nouvelle étude sur la DDS, la prévention des hémorragies digestives, etc...?
- “Lasciate ogni speranza, voi ch'entrate!”

Half the family members of intensive care unit patients do not want to share in the decision-making process: A study in 78 French intensive care units*

Élie Azoulay

Crit Care Med 2004 Vol. 32, No. 9

Risk of Post-traumatic Stress Symptoms in Family Members of Intensive Care Unit Patients

Elie Azoulay

Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 987-994, 2005

Des alternatives aux ERC?

Etudes observationnelles (cohortes, cas-contrôles):

- **Concato (NEJM 2000):** « The results of well designed observational studies do not systematically overestimate the magnitude of the effects of a treatment as compared with RCTs »
- **Benson (NEJM 2000):** « We found little evidence that estimates of treatment effects in observational studies...are qualitatively different from those from RCTs »

Impact of Participant and Physician Intervention Preferences on Randomized Trials

A Systematic Review

Michael King, PhD

JAMA. 2005;293:1089-1099

(Our review) adds to the growing evidence that where strong preferences or ethical objections to an RCT exist, observational methods are a valuable alternative.

Pistes de réflexion

- Réconcilier recherche et soins
 - Importance du rapport Belmont
 - Problème du “therapeutic misconception”
- Reconnaître l'importance de la subjectivité contrôlée: « sometimes we accept the evidence from the randomized trial and overturn a theory - however beautiful it was - but at other times we stick with the theory and dismiss the evidence »
Vandenbroucke et de Craen (Ann Intern Med 2001)
- Faire pression sur les méthodologistes plutôt que sur le Législateur

Le juste équilibre

- **Evaluation bénéfice/risque physique pour le patient**
- **Evaluation bénéfice/risque émotionnel pour le proche**
- **Evaluation coût/efficacité de la recherche**
- **Désir du médecin/désir de la société**

Seven alternatives to EBM

Isaacs et Fitzgerald; BMJ 1999; 319:1618

- Eminence based medicine
- Vehemence based medicine
- Eloquence (or elegance) based medicine
- Providence based medicine
- Diffidence based medicine
- Nervousness based medicine
- Confidence based medicine

Huitième possibilité: intelligence based medicine

Le médecin connaissant
la physiologie

Le médecin utilisant des
recettes

Le médecin au service
du patient

Le médecin au service
du méthodologiste

Le méthodologiste au
service du médecin

Le patient au service
du médecin

et non.....



Gordon Guyatt: Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines Chest 2006

- **IA: strong recommendation, high-quality evidence**
 - RCTs without important limitations
 - Overwhelming evidence from observational studies
- **IB: strong recommendation, moderate quality evidence**
 - RCTs with important limitations
 - Exceptionally strong evidence from observational studies
- **IC: strong recommendation, low or very low-quality evidence**
 - Observational studies or case series