

Comment produire des revues systématiques d'excellente qualité et définir la néphrologie basée sur les preuves

K. Darnand et D. Fouque

Groupe rénal Cochrane et Département de néphrologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Résumé • Summary

De nombreuses méta-analyses et revues systématiques ont été publiées ces dernières années dans le domaine rénal. La qualité de ces revues, parfois discutable, repose sur des compétences techniques et une recherche efficace des essais cliniques. Les divergences entre les revues systématiques et les essais cliniques contrôlés sont maintenant mieux comprises et en partie expliquées par un choix inadapté d'essais et par des biais de publication. La mise en pratique quotidienne des résultats d'évidence n'est pas toujours réalisée, comme l'atteste l'exemple du régime restreint en protéines au cours de l'insuffisance rénale chronique. Ainsi, la production plus importante de revues systématiques d'excellente qualité pourrait véritablement aider à la décision de choix de traitements controversés et permettre de d'envisager de nouvelles études cliniques.

Mots clés: Essais cliniques – Méthodologie – Méta-analyse – Revue systématique – Registre – Néphrologie factuelle – Régime pauvre en protéines.

Since recent years, a number of systematic reviews have been published in the renal field. These publications will be used to develop the concept of evidence based nephrology. The design and quality of renal systematic reviews relies on technical skills and efficient trials search. The reasons for discrepancies that are sometimes reported between systematic reviews and controlled clinical trials are now better understood and may be partly explained by inadequate trial recovery and publication biases. The applicability of evidence findings is not always an easy task on patients level. The example of the low protein diet in chronic renal failure highlights such caveats. However, producing high level systematic reviews in the renal field may be of great help to clarify the use of controversial treatments and to design new studies in the renal field.

Key words: Clinical trials – Methodology – Meta-analysis – Systematic review – Register – Factual nephrology – Low protein diet.

La gestion de l'information dans tous les domaines des sciences est un enjeu majeur du siècle à venir. Dans le domaine médical, les patients souhaitent recevoir le traitement le plus approprié à leur pathologie. Dans un but d'homogénéisation des traitements, tous les praticiens, des grandes villes aux zones rurales, doivent avoir le même accès à une information mise à jour pour trouver facilement la réponse à leurs problèmes. De plus, les essais contrôlés mobilisent d'importants moyens et ressources (autorisations administratives, assurance, temps, volontaires et financement). La répétition de certains essais cliniques apparaît non justifiée si ce n'est par l'ignorance de ce qu'il a été fait dans d'autres pays. Le domaine de la néphrologie n'échappe pas à la règle puisque de nombreux essais cliniques sont réalisés avec un nombre insuffisant de patients, arrivent souvent à des conclusions contradictoires et laissent les néphrologues sans réponse.

■ Le besoin d'une littérature analytique compréhensible

Les praticiens ont la responsabilité d'offrir le meilleur traitement disponible aux patients. Légalement dans la majorité des pays européens, une formation professionnelle permanente devrait être proposée. L'accès aux récents progrès médicaux est difficile et variable pour des praticiens déjà surchargés, dans un domaine qui évolue rapidement. Les publications médicales doublent tous les seize ans, et un praticien devrait lire dix-sept nouveaux articles médicaux chaque jour. Evidemment ce n'est pas réaliste et les praticiens ont besoin d'aide. De nombreux résumés d'information médicale, de revues systématiques ou de méta-analyses sont ainsi de grande valeur. En effet, les livres de médecine, même récents, accusent un retard d'environ trois à

cinq ans comparés aux articles des journaux médicaux. La compétition autour de l'information commerciale est néfaste, les opinions d'experts peuvent être biaisées en raison d'un accès insuffisant aux données scientifiques ou de la sélection partielle de ces données. En conséquence, les revues systématiques offrent une source valide d'information professionnelle. Dans le futur, les versions électroniques des revues systématiques offriront aux praticiens des réponses à leurs questions à l'instant même de la consultation.

Le nombre de revues systématiques – ou de méta-analyses – en néphrologie croît de façon exponentielle (Fig.1). Ceci met en évidence le fait que les néphrologues recherchent de plus en plus d'informations sur l'efficacité des traitements et leur rapport risque/bénéfice. Toutefois, une revue systématique de bonne qualité doit surmonter certains obstacles méthodologiques brièvement présentés ci-dessous.

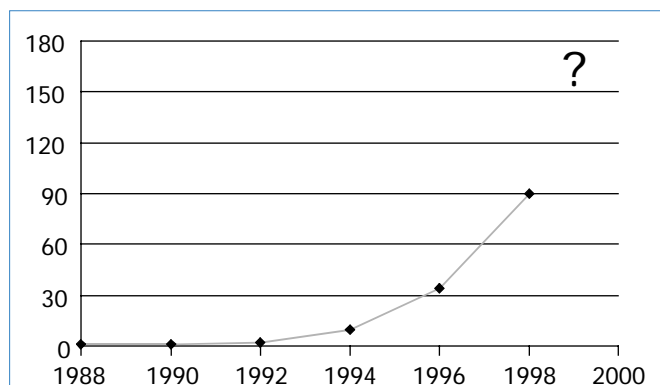


Fig. 1: Augmentation des méta-analyses rénales.

■ La recherche exhaustive de la littérature

La condition primordiale pour une bonne analyse de l'efficacité des traitements néphrologiques est une revue complète de tous les essais cliniques. Ce point peut paraître trivial avec la récente apparition de bases de données accessibles sur Internet mais reste techniquement difficile pour les raisons suivantes. Premièrement, les moteurs de recherche proposés sur Internet ne sont pas aussi performants que ceux existant dans les bibliothèques «classiques», pour des raisons de rapidité de transfert. Deuxièmement, Medline® dont l'accès est gratuit, n'offre pas une grande exhaustivité et doit être complétée par la consultation (payante) d'autres bases comme Embase®, Pascal®, Ovid®. De plus, certains essais cliniques ont été publiés dans la littérature autre qu'anglaise. De larges bases de données devraient également être consultées (par exemple, la base de données espagnole sud-américaine LILACS). Troisièmement, les stratégies de recherche électronique doivent se développer afin de contrebalancer les risques d'une collecte d'essais cliniques trop désordonnée ou restrictive. Le tableau I illustre la stratégie de recherche pour identifier les essais concernant la supplémentation de carnitine pour les malades atteints d'une pathologie rénale. D'apparence pratique et accueillante, ces bases de données peuvent conduire à une dramatique surestimation du nombre d'essais cliniques pour une maladie donnée si elles sont mal utilisées.

Tableau I: Exemple d'une stratégie de recherche utilisée dans Medline® (accès internet, mai 1998) pour identifier les essais cliniques évaluant l'efficacité d'un supplément en L-carnitine chez des patients insuffisants rénaux. (Remerciements au Dr J.-M.Hurot.)

Mots clés	Références (nombre)
• Carnitine	5937
• Kidney	337 705
• Carnitine and kidney	409
• Carnitine and kidney and human	210
• Kidney failure and carnitine and human	95
• Kidney failure and carnitine	102
• Renal replacement therapy and carnitine	1
• (Hemodialysis or hemofiltration or peritoneal dialysis or kidney transplantation (1)) and carnitine	180*
• ((1) or kidney) and «carnitine» in title	280**

* et ** ont donné les résultats les plus pertinents.

De plus – et même si c'est l'objet d'un débat pour les chercheurs en méthodologie – les abstracts d'essais cliniques présentés dans des conférences et meetings doivent être utilisés pour l'analyse s'ils répondent aux critères de qualité et après contact direct avec les investigateurs. Enfin, les industriels acceptent de plus en plus de fournir les résultats des essais non publiés ainsi que leurs registres personnels d'essais, ce qui permet une recherche plus complète.

■ Les besoins d'un registre d'essais cliniques en néphrologie

Les besoins de registres et de revues systématiques existent dans tous les domaines de la santé et particulièrement pour les pathologies rénales. Un registre bien documenté, régulièrement mis à jour, est un excellent outil d'information. Pour constituer un tel registre, nous avons interrogé les principales bases de données médicales «généralistes» (Medline, Embase, Ovid, Pascal, etc.) puis des bases «spécialisées» en essais cliniques prospectifs contrôlés tels que la «Cochrane Controlled Trials Register». Dans cette dernière, au 1^{er} janvier 1999, parmi 220 000 références, plus de 10 000 étaient en rapport avec les maladies rénales. Enfin, la «recherche manuelle» de journaux néphrologiques, consistant à parcourir chaque numéro d'un journal pour en extraire les essais cliniques contrôlés, permet d'enrichir le registre de nouveaux essais. Un tel registre, en permettant une analyse sélective et immédiate devrait toujours être consulté avant de commencer une revue spécifique ou de concevoir un nouvel essai clinique.

■ Divergence entre les essais cliniques et les revues systématiques: biais de publication

Jusqu'à 35% des méta-analyses ne prédiraient pas avec exactitude les résultats des essais cliniques randomisés ultérieurs¹.

Cela a pu mettre en doute la validité des méta-analyses. En fait, toute analyse peut être entravée par des biais qui sont désormais mieux identifiés. Parmi ces biais, trois sont des biais de publication et doivent être abordés afin d'améliorer la qualité des revues.

- Le premier biais de publication est la plus grande probabilité d'un essai d'être publié si les résultats sont positifs. Les journaux, en général, acceptent et publient de préférence les essais positifs, ceux qui proposent un nouveau traitement permettant de mieux soigner les patients. L'article de Easterbrook et coll.² en est l'illustration, montrant que sur les 285 essais présentés au Comité d'éthique d'Oxford, 63% des 207 essais publiés ou présentés dans les trois à six années suivantes avaient un résultat significatif, alors que 70% des 78 qui n'ont pas été publiés ou présentés étaient négatifs ou non significatifs. Pour cette raison, au cours de l'analyse des essais publiés, il est fort probable de trouver un plus grand nombre d'essais positifs que négatifs. Il faut donc s'acharner à débusquer les essais négatifs terminés et non publiés. C'est pour cette raison qu'il nous semble important d'utiliser les abstracts des conférences et congrès, s'ils sont de bonne qualité.
- Le second biais de publication est «l'effet temps». Quand un nouveau médicament apparaît dans la recherche médicale puis sur le marché, ses effets sont présentés comme étant de grande ampleur. Ces résultats entraîneront une publication rapide d'articles dans les journaux médicaux les plus connus, de grande diffusion. Si les résultats avaient été négatifs, les rapports d'essais cliniques auraient eu beaucoup plus de difficultés à être publiés dans les mêmes journaux. Il y a donc un décalage de temps entre les publications positives, et les publications négatives ou sans effet. Ce point est illustré dans l'article de Ionnidis et coll.³ qui ont estimé ce décalage de publication (essais cliniques concernant le VIH sponsorisés par le National Institute of Health aux USA) à environ 18 mois. En conséquence, une revue systématique doit soigneusement prendre en compte cet aspect, puisqu'elle risque de surestimer le réel bénéfice d'un traitement donné. C'est la principale raison pour laquelle il faut *mettre à jour* les revues et non réutiliser d'anciens documents. Fait intéressant, après avoir fait un bilan de la mise à jour de telles revues, Jadad et coll. constatèrent que les

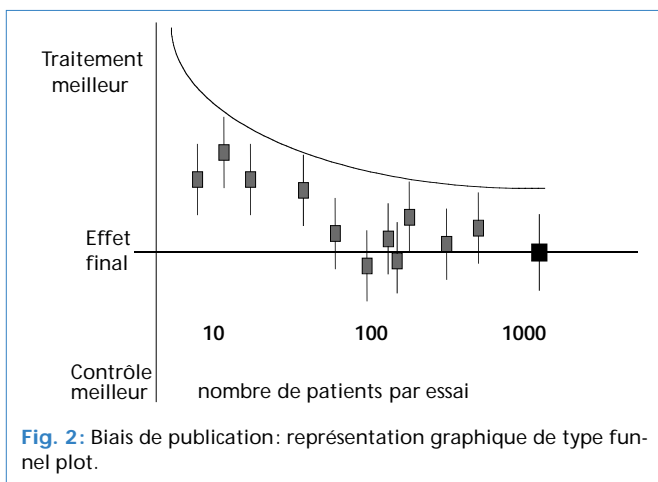
revues de la Collaboration Cochrane étaient mises à jour à intervalles plus courts et plus réguliers⁴.

- Le troisième biais de publication est «l'effet de taille». Des essais de petite taille, non significatifs, seront probablement rejetés alors que des essais positifs avec des effectifs comparables seront acceptés pour publication. Les grands essais, en revanche, par leur pouvoir statistique adéquat, seront publiés qu'ils soient positifs ou non. On observe, lors de la représentation graphique de l'effet final du traitement selon l'effectif des essais (dit «funnel plot») une distribution asymétrique suggérant un biais de publication⁵ (fig. 2).

■ La difficulté d'appliquer l'évidence: la saga des régimes hypoprotidiques

L'histoire des régimes hypoprotidiques (LPD) illustre les difficultés d'application des résultats d'une évidence thérapeutique dans les soins des patients. En 1990, une analyse de la littérature a permis un recueil de plus de cinquante essais des effets des restrictions protidiques sur la progression de l'insuffisance rénale jusqu'à la dialyse, mais aucune conclusion n'était possible. En 1992, a été publiée la première méta-analyse comparant le régime normal et les restrictions protidiques chez 890 patients⁶. Les résultats pour le critère primaire: mort rénale, définie comme le décès ou le besoin de débiter les dialyses ou d'une transplantation au cours de l'étude, ont montré une réduction de 46% dans les groupes LPD (odds ratio (OR) = 0,54, $p < 0,001$). Les résultats de la grande étude américaine MDRD ont été publiés en 1994⁷. Cet essai visait à diminuer la perte de filtration glomérulaire lorsqu'on prescrivait un régime hypoprotidique. Les résultats ont montré une différence à la limite de la significativité ($p = 0,07$) en faveur du régime hypoprotidique. Une mise à jour de la méta-analyse en 1996⁸ incluant l'étude MDRD montrait des résultats sur la mort rénale similaires à ceux obtenus en 1992 (OR = 0,6, $p < 0,001$). Une autre méta-analyse, cette fois analysant l'économie de filtration glomérulaire par régime hypoprotidique a aussi montré un meilleur résultat dans les groupes suivant la restriction⁹. En conséquence, en se basant sur trois méta-analyses et sur un grand essai clinique randomisé, il existe un bon niveau d'évidence en faveur de la prescription d'un régime hypoprotidique aux patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique.

Pourtant, les néphrologues semblent peu convaincus par la question des régimes hypoprotidiques. En 1995, un questionnaire a été envoyé à environ 400 néphrologues français¹⁰. Seulement 15% des praticiens déclaraient prescrire une restriction protidique (0,7 à 0,8 g protéines/kg/j, ce qui, d'un point de vue nutritionnel, est considéré comme optimal chez l'adulte) dans les premiers stades d'insuffisance rénale, avec l'aide de diététiciennes et une mesure de la compliance par suivi de l'urée urinaire des 24 heures. En revanche, 66% des néphrologues proposaient un apport en protéines non restreint (soit supérieur à 0,8 g protéines/kg/jour) à un stade de plus tardif (pré-dialyse) ou ne voulaient pas déranger leurs patients avec ces régimes sans doute par peur d'induire ou d'augmenter une dénutrition de ces patients. Néanmoins, un grand nombre d'études nutritionnelles montrent qu'un niveau de 0,6 g protéines/kg/jour est sûr lorsqu'il s'accompagne d'un apport énergétique adéquat (35 kcal/kg/jour). Enfin, et dans notre expérience, il est prévisible

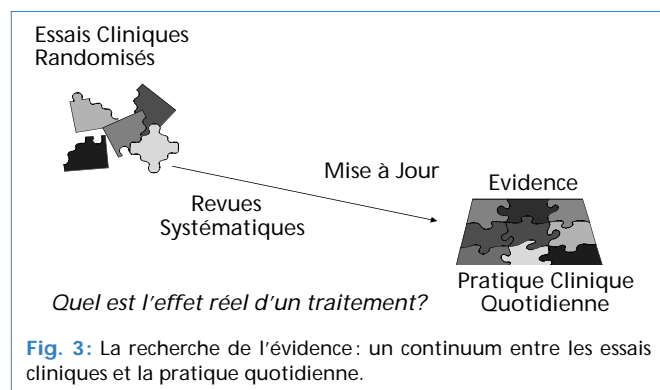


que, pour des raisons culturelles ou économiques, 20 à 30% des patients n'accepteront pas de tels régimes.

Ainsi, l'applicabilité des résultats ne dépend pas uniquement de la diffusion de l'information auprès des praticiens mais aussi de l'environnement médical (temps d'information et d'explications diététiques aux patients, recueils diététiques, évaluation nutritionnelle) et du consentement des patients. Plutôt que de minimiser ces inconvénients, nous devrions redoubler d'efforts pour les vaincre et présenter ces informations à nos patients sans être arrêtés par les raisons précédentes. Alors, le choix final de suivre ou non un régime peut être fait dans l'éclairage d'une réflexion basée sur l'évidence.

Conclusion

A l'aube du troisième millénaire, les néphrologues doivent être conscients de l'importance croissante de la néphrologie basée sur les preuves (figure 3). Ils l'utiliseront, en fonction de leurs connaissances scientifiques et cliniques personnelles et des demandes de leurs patients. Plutôt que de forcer les praticiens à suivre des règles très strictes, les revues systématiques pourront leur permettre d'améliorer rapidement leurs connaissances et de les aider à résoudre certaines incertitudes cliniques. Enfin, les néphrologues les plus motivés pourront se joindre à notre équipe et nous aider à produire un nombre croissant de revues systématiques en néphrologie.



Adresse de correspondance:

Pr Denis Fouque
 Département de néphrologie
 Hôpital Edouard Herriot
 5 place d'Arsonval
 F-69437 Lyon Cedex 03
 E-mail: denis.fouque@chu-lyon.fr



Références

1. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 536-42.
2. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991 ; 337 : 867-72.
3. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998 ; 279 : 281-6.
4. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, Moher D. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: A comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998 ; 280 : 278-80.
5. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997 ; 315 : 629-34.
6. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low-protein diets in chronic renal insufficiency: Meta-analysis. *BMJ* 1992 ; 304 : 216-20.
7. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiulla AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-84.
8. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-32.
9. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.
10. Cordonnier D, et al. IRC 2000: Le livre blanc de la Néphrologie. *Néphrologie* 1996 ; 17 : 1-101.