

L'essai randomisé est-il la référence clinique absolue ?

Becker F.¹, Guex J.J.²

Article faisant suite à une communication invitée au Congrès de la Société Française de Phlébologie de décembre 2019.

Introduction

Si l'on entend par essai randomisé l'essai comparatif contrôlé randomisé en double aveugle prospectif et multicentrique, oui l'essai randomisé tend à être la référence.

Toutes les instances mettent les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés en niveau 1 des preuves d'efficacité, en grade A de recommandation, c'est-à-dire comme le moyen optimal d'établir la preuve de supériorité ou de non-infériorité d'un traitement ou d'une stratégie ; ils sont le socle, la colonne dorsale des recommandations et de la médecine factuelle (EBM) [1].

Mais chaque terme a son importance et de la bonne compréhension de ces termes, du soin pris à l'éviction des biais, de la qualité des définitions, de la pertinence des critères d'évaluation dépendront la valeur réelle d'un essai randomisé.

Nous envisagerons successivement la genèse des essais cliniques, les différents types d'essais, l'essai contrôlé randomisé, les dérives et artifices possibles et l'application à la lecture d'article.

Genèse des essais cliniques, intérêt et limite

Le concept d'essai clinique date probablement d'Avicenne (980-1037) qui pointait déjà la nécessité d'un groupe contrôle.

L'histoire des essais cliniques contrôlés commence en 1747 quand le naval surgeon écossais James Lind (1716-1794) compara six remèdes alors utilisés pour traiter le scorbut qui tuait nombre de marins au cours des longs voyages.

Il démontra sur 12 patients (2 patients par remède) à des stades semblables de l'affection, placés dans la même

partie du navire, recevant la même alimentation et les mêmes soins que les oranges et les citrons, dont nous savons aujourd'hui qu'ils contiennent de la vitamine C, étaient le remède efficace contre le scorbut.

L'Amirauté ordonna par la suite que du jus de citron soit fourni sur tous les bateaux, ce qui conduisit à la disparition du scorbut au sein de la Royal Navy avant la fin du XVIII^e siècle³.

Deux siècles plus tard, en 1948, était publié dans le BMJ [2] le 1^{er} essai contrôlé randomisé en aveugle démontrant sur 107 patients le bénéfice de la Streptomycine dans la tuberculose pulmonaire évoluée avec une amélioration franche de la radiographie pulmonaire (51 % vs 8 %) et une réduction importante de la mortalité (7 % vs 27 %).

La justification de l'essai et le détail de la procédure sont remarquablement décrits, tout était dit ou presque :

- Problématique bien exposée (affection grave, produit testé efficace in vitro et sur l'animal, quelques essais chez l'homme non-conclusifs),
- Probabilité de régression spontanée faible, nécessité d'un groupe contrôle et éthique du contrôle discutées (ici streptomycine + repos au lit 6 mois vs repos au lit),
- Tirage au sort de telle manière que les deux groupes ne soient différents que par le médicament testé,
- Patient ignorant qu'il participait à un essai thérapeutique (le consentement éclairé est maintenant exigé),
- La plus grande discrétion autour de l'essai, seul le médecin traitant direct qui recevait l'enveloppe connaissait le traitement.

Quelques années plus tard (1955-1995), des iconoclastes de génie (T.C. Chalmers, A. Cochrane, D.L. Sackett, G. Guyat) allaient faire passer la Médecine de l'empirisme, des dictats, de l'apppris par cœur sans discuter, à une pratique basée sur des données solides validées qui deviendra la Médecine fondée sur les preuves, l'EBM [3].

Ce ne fut pas sans tensions ni critiques parfois féroces, mais en 2020 on pouvait considérer que l'EBM avait fait

1. Service d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève (CH).

2. Médecine Vasculaire, F-06510 Gattières.

3. La petite histoire dit que c'est une des raisons de la défaite des franco-espagnols à Trafalgar malgré leur supériorité numérique, les franco-espagnols étaient restés eux carencés en vitamine C et étaient moins vaillants.

L'essai randomisé est-il la référence clinique absolue ?

ses preuves et était devenue une clef majeure du raisonnement médical. Les déchainements médiatiques de la crise du Covid-19 à propos de l'hydroxychloroquine nous ont montré que ce n'est pas encore la règle.

On a pu ainsi lire : « La perspective de revenir à la médecine de 1970 avant les essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo séduit », et même : « on ne soigne pas avec des statistiques mais avec ses tripes » [4].

On peut entendre certaines critiques et comprendre une certaine méfiance voire un certain rejet face à une vision trop dogmatique de l'EBM (il ne s'agit pas de remplacer un dictat par un autre).

On n'a pas besoin d'essais randomisés pour tout et toutes les situations n'ont pas fait l'objet d'études randomisées, nombre de situations banales se gèrent simplement sur le bon sens et un traitement symptomatique.

Dans l'urgence, surtout face à l'imprévu, on gère souvent avec l'expérience, le pragmatisme, et quelques règles ce qui n'empêche pas de valider tel traitement, telle attitude, par la suite dès que possible.

Pour le reste, baser sa pratique sur des essais comparatifs bien conduits n'est pas du tout incompatible avec la grande Médecine, bien au contraire.

- D'abord cela ne dispense pas d'écouter et d'examiner correctement son patient et d'établir la probabilité clinique a priori comme faible, intermédiaire ou forte [5].
- Ensuite prendre en compte l'effet placebo ou l'effet nocebo c'est prendre en compte la possible évolution spontanée favorable de la situation clinique en cause, l'incidence de la relation médecin-malade, le possible doute/rejet systématique du patient ou du médecin.
- Se soucier du risque iatrogène et du rapport bénéfice-risque c'est appliquer un principe phare de l'éthique médicale (« primum non nocere »). Le risque iatrogène concerne non seulement la thérapeutique (qu'il s'agisse de médicaments ou de gestes invasifs) mais aussi le diagnostic (dont les actes en cascade suivant des actes non-justifiés ou la découverte d'« incidentalomes »).

Il convient aussi de prendre en compte :

- Que tel médicament peut être efficace en laboratoire et sans bénéfice en clinique,
- Que l'effet varie avec la posologie adoptée,
- Que l'amélioration d'une image ou d'un paramètre physiologique n'améliore pas ipso facto le patient,
- Qu'un produit peut être efficace en prévention et pas en thérapeutique, en prévention secondaire mais pas en prévention primaire,
- Que ce qui est efficace sur une forme débutante ne l'est pas forcément sur une forme évoluée (ou l'inverse),

Pour évaluer le rapport bénéfice-risque, le rapport coût-efficacité, pour évaluer un nouveau traitement, une nouvelle technique, une nouvelle stratégie, il est nécessaire

de disposer d'études répondant parfaitement au problème posé.

Mais d'entrée, il faut distinguer études rétrospectives et études prospectives, études observationnelles et études contrôlées randomisées.

Les études rétrospectives, quelles qu'elles soient, mêmes appariées, comportent des biais intrinsèques (on ne fait qu'avec le contenu des dossiers disponibles) ; elles sont utiles pour tester une hypothèse et doivent souvent être vérifiées par des études prospectives.

Les études prospectives ne sont pas indemnes de biais mais c'est la meilleure façon de procéder pour évaluer un nouveau traitement, une nouvelle stratégie :

- *Soit dans un essai randomisé en cross-over* (le patient étant son propre témoin) si l'étude le permet,
- *Soit dans un essai contrôlé randomisé contre un traitement ou une technique de référence ou contre placebo ou abstention*, en veillant à avoir la puissance optimale.

La randomisation a pour objet de faire en sorte que les groupes ne soient différents que par le traitement ou la stratégie testé(e)s, le double aveugle ou double insu a pour objet l'objectivité maximale.

Il existe deux types d'essai contrôlé randomisé, l'essai explicatif et l'essai pragmatique.

- *Le premier explicatif* est réalisé dans des centres experts et la question est « l'intervention est-elle efficace ? » ;
- *Le second pragmatique* est réalisé dans tout centre traitant des patients répondants à la problématique en cause et la question est « l'intervention est-elle efficace en pratique courante ? ».
- *Dans l'essai explicatif* il y a une forte présélection avec de nombreux critères d'exclusion ayant pour but de garder un groupe où l'effet recherché sera maximal et les effets indésirables minimaux.
- *Dans l'essai pragmatique* à l'inverse la présélection est faible dès lors que l'indication pour l'intervention est bien respectée.
- *Dans l'essai explicatif* le suivi est strict et souvent assez lourd, l'analyse peut être faite selon différents modes, les résultats ne sont pas toujours aisément extrapolables en pratique quotidienne.
- *Dans l'essai pragmatique* à l'inverse le comparateur est souvent la prise en charge habituelle, le suivi est proche du suivi usuel, l'analyse est faite uniquement en intention de traiter (que le patient ait suivi ou non le traitement), les critères de jugements sont directement pertinents pour tous les acteurs [8]. L'intérêt de l'étude pragmatique contrôlée randomisée est d'être une étude qui ressemble le plus possible à la vraie vie sans ou presque sans critères d'exclusion, la limite est que la réalisation en aveugle (surtout en double aveugle) et la détection des biais et facteurs de confusion y est difficile, elle ne permet pas d'évaluer

séparément l'effet des différentes composantes d'une intervention.

- L'idéal est de commencer par un essai explicatif et s'il est positif de continuer par un essai pragmatique plus large (Sackett).

Les études dites de registre multicentrique ont aussi l'avantage d'étudier le cas dans « la vraie vie », mais leur intérêt dépend de la rigueur avec laquelle le registre a été conçu et est tenu.

Il convient également de noter que le résultat d'essais contrôlés randomisés bien conduits n'est que la vérité du moment, tant que d'autres essais ne montreront pas que tel nouveau traitement, telle nouvelle stratégie fait mieux encore.

Biais et dérives

Des règles ont été élaborées pour analyser et rapporter les essais cliniques contrôlés randomisés, notamment par le groupe CONSORT [6, 7].

Ces règles ont pour objet principal de limiter les biais (erreur qui tend à produire une différence systématique entre l'effet mesuré et l'effet réel, une distorsion des résultats systématiquement en faveur ou en défaveur de l'objet de l'étude).

Parmi ces biais :

- *Le biais de sélection* qui rend les groupes imparfaitement comparables pour les caractères généraux, les facteurs de risques et les comorbidités,
- *Le biais de prise en charge et de suivi* (ou biais de performance),
- *Le biais de détection* (ou d'évaluation des critères).

Ils doivent être prévenus par la standardisation des pratiques et un double aveugle parfaitement respecté (lorsque le double aveugle n'est pas possible l'évaluation doit être faite en aveugle par un tiers ignorant tout de ce qui a été fait).

- *Le biais d'attrition* lié à l'absence de prise en compte de tous les patients randomisés, sortis d'étude et perdus de vue, et aux déviations au protocole, aux données manquantes [9].
- Pour ceux que le principe de l'essai contrôlé randomisé chagrine, signalons *un biais paradoxal* que la bonne randomisation doit régler : participer à un essai peut être une chance pour le patient, en effet outre le bénéfice d'une surveillance étroite, le seul fait de participer à l'essai peut l'améliorer [effet Hawthorn, 10]

Mais comme dans nombre d'activités humaines, entre l'idéal, la théorie et la pratique, la réalité du terrain il y a des impératifs, des dérapages, des manipulations, etc...

- Il n'est qu'à constater le faible pourcentage d'études retenues dans les méta-analyses pour s'en convaincre.

- Par ailleurs, malgré l'obligation de déclarer les essais et les incitations à publier, il faut reconnaître qu'encore près de 50 % des essais négatifs ne sont pas publiés [11].
- On doit aussi s'interroger sur le rôle du mode de financement des études quand les essais financés par l'industrie sont plus souvent favorables que les essais indépendants [12].

Force est donc de constater qu'il y a une grande variabilité dans la qualité de ces essais et la confiance qu'on peut leur accorder.

Un autre écueil est la façon dont on prend connaissance des essais cliniques. Si on ne fait pas une revue régulière de la littérature, on prend le plus souvent connaissance des essais cliniques :

- Par les médias (presse quotidienne ou hebdomadaire médicale ou grand public),
- Ou par le suivi de journaux spécialisés.

Il faut être vigilant et avoir l'œil critique.

- La présentation est trop souvent trop synthétique,
- Ou en langage trop journalistique avec une quête du « scoop » qui peut l'emporter sur l'objectivité scientifique,
- Chaque jour on peut constater des erreurs de traduction.
- Quel que soit le journal on est attiré par le titre de l'article et dans les journaux spécialisés le manque de temps fait qu'on va trop souvent du titre à la conclusion de l'abstract sans en lire le détail [13].
- Si l'abstract, la totalité de l'abstract, retient notre attention, il faut aller à l'article complet en commençant par le chapitre « matériel et méthodes » qu'on lira plus ou moins en profondeur en fonction de l'intérêt.
- Si les méthodes sont correctes on va aux résultats et à la discussion avant d'adhérer ou non à la conclusion.

Il existe des grilles de lecture pour la lecture critique des articles [9, 14-16] qui peuvent paraître compliquées mais qui s'avèrent en fait assez simples dès qu'on a pris l'habitude de lire un article en diagonale à la recherche des différents biais possibles.

Si le screening des biais est négatif, on prend le temps de lire l'article en profondeur ... il n'en reste plus qu'un petit 10 % ...

- Le titre de l'article est-il précis, les fondements et l'objectif de l'étude sont-ils clairement énoncés en introduction ?
- Est-ce bien un essai prospectif contrôlé randomisé ? (et non une étude de cohortes ou une étude cas-témoins), s'agit-il d'un essai explicatif ou d'un essai pragmatique ?
- Qu'en est-il du groupe contrôle : pas de traitement ? placebo ?, traitement de référence ? autre traitement ? S'il s'agit d'une comparaison de traitements invasifs ou de techniques, y a-t-il un groupe médical (traitement médical optimal, gestion clinique simple) ?
- Est-ce une étude en double insu (le patient et le médecin ignorent dans quel bras est le patient), en simple insu

L'essai randomisé est-il la référence clinique absolue ?

(seul le patient ignore dans quel bras il est) ou ouverte (patient et médecin connaissent les bras) ? Une étude en aveugle n'est pas toujours possible ; dans ce cas, les critères de jugement sont-ils assez objectifs, l'évaluation a-t-elle été faite par un tiers ne connaissant pas le bras de randomisation voire indépendant de l'étude ?

- La définition de cas est-elle précise et acceptable, compatible avec la pratique clinique, ni trop large ni trop pointue ?
- Les critères d'inclusion et de non-inclusion (d'exclusion) affectent-ils la représentation de la population en ce qui concerne le problème traité ? Y a-t-il un détail dans ces critères qui puisse faire suspecter une manipulation ?
- Le taux d'inclusion, le nombre de patients inclus et la durée des inclusions sont-ils en accord avec la prévalence de l'affection traitée (attention aux biais de sélection) ?
- Qu'en est-il du ratio patients inclus / patients incluables ? Est-il raisonnable ou un taux trop bas fait-il suspecter des difficultés à inclure ?
- Les critères de jugements primaire (en principe il n'y en a qu'un) et secondaires (il peut y en avoir plusieurs) sont-ils cliniquement pertinents et clairement validés ?
- Les groupes étaient-ils bien comparables au début de l'étude, le restent-ils au final ?
- Les deux groupes ont-ils été traités ou gérés de la même manière, à l'exception du traitement ou de la stratégie évalué ?
- Quel taux de perdus de vue dans le suivi ? de sortie d'étude ? de changements de bras ?
- L'analyse des patients a-t-elle été faite en intention de traiter (analyse de tous les patients inclus dans l'essai en fonction du groupe dans lequel ils ont été randomisés, quel que soit le traitement effectivement reçu) ou en per-protocole (analyse des seuls patients ayant effectivement reçu le traitement correspondant au groupe dans lequel ils ont été randomisés) ? L'analyse en intention de traiter est préférable à l'analyse per-protocole.
- La différence de résultats est-elle cliniquement pertinente, en valeur absolue et en valeur relative ?
- Le message final correspond-il bien aux résultats obtenus ?
- Les essais de non infériorité sont de plus en plus fréquents, qu'en est-il de la marge de non-infériorité, n'est-elle pas excessive ? Si le résultat est celui espéré, dans la discussion n'élude-t-on pas le fait qu'il s'agit d'un essai de non-infériorité laissant alors peut-être entendre qu'il s'agit d'un essai de supériorité ?
- Ne pas oublier non plus de regarder les conflits d'intérêts des auteurs, ni le financement de l'étude.

Quelques exemples de dérives en pathologie vasculaire :

- *Jusque récemment on a attribué « par principe » la pathologie artérielle à l'homme et la pathologie veineuse*

chronique à la femme ce qui a conduit à des biais de sélection importants dans les études, et ce alors même que les études épidémiologiques montrent que la prévalence de chacune des affections artérielles et veineuses est globalement assez similaire dans les deux sexes

- *L'aspirine à petite dose (75-100 mg/j.) a longtemps été utilisée en prévention cardio-vasculaire sans trop se poser de questions jusqu'à ce qu'on distingue prévention primaire et prévention secondaire et que des essais contrôlés randomisés montrent qu'en prévention primaire l'aspirine à petite dose est plus nuisible qu'utile, avec un excès d'hémorragies majeures et une absence de réduction du risque cardio-vasculaire, sauf peut-être chez les sujets à très haut risque, pour lesquels on peut parler de prévention primo-secondaire [17].*
- *Les sténoses carotides ont donné lieu à un grand nombre de publications et d'essais non dénués de biais et de dérives.*

D'abord il est encore souvent fait référence à l'étude ACAS sur le traitement des sténoses carotides asymptomatiques (JAMA 1995), pourtant on peut noter :

- qu'il a fallu 6 ans pour inclure 1 162 patients quand 12 080 patients étaient opérés par les mêmes durant cette période et les patients ont été recrutés essentiellement dans les laboratoires d'exploration vasculaire et en chirurgie vasculaire (biais de sélection ?),
- que la prévention cardiovasculaire (style de vie, médicaments) était loin de la puissance du mode de prévention actuel,
- que l'étude a été arrêtée prématurément sur une réduction du risque (AVC homolatéral, tout AVC et décès) de 50 % mais en fait un risque absolu passant de 2 à 1 %,
- que le bénéfice portait sur les AVC mineurs et non sur les AVC majeurs.

Pourtant, cette présentation a été suivie d'une explosion du nombre d'endartériectomies carotides pour sténose asymptomatique (10 fois plus). Depuis on a toujours beaucoup de mal à avoir un bras médical correct dans les essais comparant endartériectomie et stenting et les études sur le traitement médical peinent à trouver un financement et à inclure.

Dans les études endartériectomie vs stenting la définition de sténose carotide asymptomatique varie suivant les études, des études sur les sténoses symptomatiques finissent par inclure des sténoses asymptomatiques et on a même vu l'augmentation asymptomatique des troponines incluse dans un « endpoint » composite (AVC ipsilatéral, tout AVC-AIT, accidents coronariens, troponines élevées et décès), histoire d'augmenter le taux d'accidents cardiovasculaires post-opératoires dans le bras endartériectomie [18].

- *Il est tout à fait logique que l'on discute la compression veineuse dans la prévention du syndrome post-thrombotique (SPT).*

Et l'étude SOX [19] a eu un très fort retentissement depuis sa publication en 2013 en montrant l'absence de différence entre une chaussette placebo et une chaussette 30-40 mmHg quant au risque de SPT. Une équipe rompue aux essais cliniques, un bel article dans le Lancet.

Pourtant certains, l'ont immédiatement sévèrement jugée, en allant même jusqu'à poser la question de savoir si les patients avaient bien porté la chaussette allouée [20].

Certes la compliance était pour le moins médiocre (60 % à 2 ans), mais en plus on a là peut-être un bel exemple de dérive.

Le SPT a été individualisé pour deux séquelles difficiles à traiter, la claudication veineuse invalidante résistante à l'entraînement physique (plutôt précoce et assez rare) et l'ulcère post-thrombotique (dont l'incidence est exponentielle jusqu'à 10-15 ans après la TVP).

Les études sur la prévention de l'ulcère post-thrombotique se sont toujours heurtées à deux problèmes majeurs, le temps d'apparition de l'ulcère (et donc des études plombées par un taux de perdus de vue important) et la définition même de l'ulcère post-thrombotique pour les besoins d'une étude (comment ne pas confondre avec un ulcère lié à un simple reflux saphène long avec perforante(s) distale(s) incontinente(s) ?).

Pour raccourcir la durée d'étude ont été développés les scores de Villalta et de Ginsberg (dans SOX le score de Ginsberg était le critère principal et le score Villalta était en critère secondaire), très bien, mais si ces scores sont sensibles, ils ne sont pas du tout spécifiques du SPT, et les symptômes dits veineux, l'œdème vespéral, sont banaux dans la population générale (il n'est donc peut-être pas surprenant qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux groupes sur ces critères).

On peut noter aussi que l'ulcère veineux ne faisait pas partie initialement du score de Villalta, que la claudication veineuse n'a pas été prise en compte, que le taux d'ulcères à 2 ans dans SOX égale le taux d'ulcère à 10 ans dans l'étude DURAC [21].

Plus anecdotique, mais peut-être pas, il est dit au chapitre Introduction de l'article du Lancet, que les chaussettes de compression sont très difficiles à enfiler et peuvent causer des désagréments (chaleur, constriction, irritation cutanée) et pourtant la majorité des patients n'a pas su faire la différence entre une chaussette placebo et une chaussette 30-40 mmHg, peut-être que la chaussette placebo a rempli son rôle, peut-être est-ce le fait que le produit était délivré par la poste, mais ça a de quoi surprendre quiconque a déjà mis une chaussette 30-40 mmHg et/ou cela peut donner

raison à ceux qui disent que la chaussette de compression placebo n'existe pas

Le numéro de fin d'année du BMJ a illustré avec humour ce risque de dérive dans les essais.

En 2003, une revue systématique de la littérature montre qu'on n'a pas d'étude contrôlée randomisée sérieuse démontrant l'efficacité du parachute, dont l'efficacité ne repose en fait que sur des études observationnelles (ça se comprend). En 2018, coup de tonnerre, un essai contrôlé randomisé montre que le port du parachute ne réduit pas le risque de décès ou de traumatisme grave en sautant d'un avion !! Quid ? en fait en regardant de plus près on s'aperçoit que l'avion n'a pas décollé et que l'étude a été réalisée au sol. [22, 23].

Pour conclure, oui l'essai comparatif contrôlé randomisé en double aveugle, prospectif et multicentrique bien conduit et plus encore la méta-analyse de tels essais est la référence absolue, du moins la référence du moment jusqu'à ce que d'autres études le ou les bousculent, nuancent ou fassent mieux.

Mais :

- 1. Le prestige de ces essais ne dispense pas de les évaluer avec un œil critique avant d'en accepter les conclusions,**
- 2. Même sans défaut ou quasi sans défaut, ils viennent en appui du jugement clinique mais ne le remplacent pas, on peut les contester sur un cas donné mais il faut alors se justifier.**

In fine, les essais comparatifs contrôlés randomisés en double aveugle, prospectifs et multicentriques bien conduits formant la colonne dorsale de l'EBM, Sackett et al. résumaient clairement l'objectif : "Evidence-based medicine is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values." [24].

Références

- HAS. Niveau de preuve et gradations des recommandations de bonne pratique (2013).
- Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A medical research council investigation. BMJ Oct. 30 1948.
- Smith R., Rennie D. Evidence based medicine, an oral history. BMJ 2014 Jan 21;348:g371.
- Claude Alexandre et Christian Péronne in Haroche A. Raoult et la saga de l'hydroxychloroquine : les racines d'une passion. JIM Plus 30/05/2020.
- Junod A.F. La décision médicale ou la quête de l'explicite. Éditions Médecine & Hygiène 2007.
- Schultz KF, Altman DG, Moher D. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332.

L'essai randomisé est-il la référence clinique absolue ?

7. Boutron I., Moher D., Altman DG., Schultz KF., Ravaud P. for the CONSORT Group. Methods and Processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med.* 2008 ;148 :W-60-W-66.
8. Michiels B., Eerstelijn V. Quelle est la grande particularité des essais cliniques pragmatiques ? *Minerva* déc. 2014.
9. Mismetti P., Laporte S. Méthodologie des essais cliniques : pourquoi et pour qui ? Les notions essentielles à une lecture critique. *Médecine thérapeutique*, Vol 13, N° 4, juillet-août 2007.
10. McCarney R, Warner J., Iliffe S., van Haselen R., Griffin M., Fisher P. The Hawthorne effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007;7 :30.
11. Goldacre B., DeVito NJ., Heneghan C., Irving F., Bacon S. et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ* 2018;362:k3218.
12. Lundh A., Lexchin J., Mintzes B., Schroll JB., Bero L. Industry sponsorship and research outcome (Review). *Cochrane Library*, Feb 2017.
13. Mandell BF. Clinical trials : More to learn than the results. *Clev Clin J Med* 2019 Jul, Vol 86, Nr 7.
14. Perrier A. L'essai randomisé contrôlé, un guide de lecture. *Rev Mal Respir* 2002, 19, 505-14.
15. Pariente A. Analyser et utiliser les résultats des études cliniques. *Rev Prat* 2013 nov, 63, 1305-10.
16. Cucherat M. La lecture critique des essais cliniques <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique>
17. Ravach G., Fournier S., Mazzolai L., Nanchen D. Aspirine en prévention cardiovasculaire primaire : la fin d'une époque ? *Rev Med Suisse* 2020; 16: 459-62.
18. Paraskevas KI., de Borst G., Veith FJ. Why randomized controlled trials do not always reflect reality. *J Vasc Surg* 2019;70:607-14.
19. Kahn SR., Shapiro S., Wells PS., Rodger MA., Kovacs MJ. et al for the SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* published online december 6, 2013.
20. Laproboulos N., Gasparis A., Caprini JA., Partsch H. *Lancet* 2014, 34 July 12. Correspondance.
21. Schulman S., Lindmarker P., Holmstro M., Carlsson A., Nicol P. et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4:734-42.
22. Smith GCS., Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-61.
23. Yeh RW., Valsdottir LR., Yeh MW., Shen C., Kramer DB. et al on behalf of the PARACHUTE Investigators. Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial. *BMJ* 2018;363: k5094.
24. Sackett DL., Strauss SE., Richardson WS., Rosenberg W., Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 2000.