

L'essai randomisé contrôlé : un guide de lecture

A. PERRIER

Clinique de Médecine 1, Département de Médecine, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève, Genève, Suisse.

SUMMARY

Randomised controlled trials: a critical reading guide

This paper, first of a series devoted to evidence-based medicine, describes how to critically read an article on a randomised controlled intervention trial. This guide is applied to the common clinical question, whether or not to prescribe systemic glucocorticoids for patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, through the analysis of two recently published series. It comprises a three-step evaluation: the assessment of the

study methods to ensure that the results are valid, the analysis of the results of the larger of the two studies, and the evaluation of whether the results can be applied to a patient whose clinical case illustrates this article. Finally, a few limitations of randomised controlled trials are discussed.

Key-words: Evidence-based medicine. Randomised controlled trial. Corticosteroids. Chronic obstructive pulmonary disease.

RÉSUMÉ

Cet article, le premier d'une série consacrée à la médecine fondée sur les preuves ou médecine factuelle, aborde la lecture critique d'un essai randomisé contrôlé par l'application d'une grille de lecture à un problème clinique. En effet, deux essais récents abordent la question de l'administration de stéroïdes par voie systémique aux patients en exacerbation aiguë d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive. La lecture proposée débute par l'évaluation des méthodes, qui permet de s'assurer de la validité des résultats, et donc de la confiance que l'on peut leur

donner. L'article analyse ensuite les résultats de la plus grande de ces deux études et évalue s'ils sont applicables au patient dont l'histoire clinique fournit l'illustration de cet article. Enfin, quelques limites de l'essai randomisé contrôlé sont également discutées.

Mots-clés : Médecine factuelle. Essai randomisé contrôlé. Corticostéroïdes. Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Cas clinique

Un patient de 68 ans, tabagique à 60 paquets-années (PA), et connu pour une broncho-pneumopathie obstructive sévère (VEMS en période stable 35 % de la valeur théorique) est admis aux urgences en raison d'une exacerbation de sa dyspnée apparue en quelques jours, et accompagnée d'une recrudescence de la toux et des expectorations, qui sont devenues purulentes. Il est également connu pour une hypertension artérielle traitée par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques et une insuffisance rénale chronique (créatinine plasmatique 180 µmol/L). Il n'a pas de fièvre ni de douleur thoracique. Il est cyanosé, sa fréquence respi-

ratoire est de 28/min. La tension artérielle est de 175/90 mmHg, la fréquence cardiaque de 110/min avec un pouls irrégulièrement irrégulier. On note un tirage et un recrutement de la musculature accessoire. A l'auscultation pulmonaire, il y a une prolongation de l'expiration, quelques sibilants et des ronchi diffus. Le reste de l'examen clinique est dans la norme. La radiographie du thorax ne révèle pas de foyer de bronchopneumonie. Les valeurs des gaz sanguins sont : pH 7,38 ; PaCO₂ 54 mmHg ; PaO₂ 49 mmHg, à l'air ambiant. Votre collègue qui travaille dans l'Unité de Réanimation vous propose de lui administrer des corticostéroïdes par voie systémique. Vous vous souvenez que c'est là un sempiternel point de controverse et décidez de consulter la littérature afin de vous faire votre propre opinion.

Tirés à part : A. PERRIER, Clinique de Médecine 1, Hôpital cantonal, 24 rue Micheli-du-Crest, CH-1211 Genève 14.
e-mail : Arnaud.Perrier@medecine.unige.ch

Guide de lecture

ETAPE 1 : FORMULATION DE LA QUESTION

La première étape consiste en la formulation claire de votre question clinique. Plus la formulation en sera précise, meilleures vos chances de trouver une réponse adéquate dans

Réception version princeps à la Revue : 31.05.2002.
Retour aux auteurs pour révision : 06.06.2002.
Réception 1^{ère} version révisée : 07.06.2002.
Acceptation définitive : 07.06.2002.

la littérature. Concernant ce patient, vous formulez la question de la façon suivante : l'administration de stéroïdes systémiques au cours d'une exacerbation aiguë d'une BPCO apporte-t-elle un bénéfice, et, si oui, lequel ? On soulignera que cette formulation va conditionner non seulement votre recherche de littérature, mais également votre évaluation de l'adéquation des méthodes par rapport à la question posée. En effet, dans la comparaison de deux traitements, il existe deux manières principales de formuler l'hypothèse de recherche : le traitement en évaluation est-il supérieur au traitement de référence ? ou les deux traitements sont-ils équivalents ? Le choix entre ces deux modes d'évaluation est déterminant pour le calcul du nombre de patients à inclure dans l'essai, qui est dans la règle notablement plus élevé dans les études d'équivalence. On peut trouver un exemple dans l'étude THESEE [1] qui comparait l'efficacité d'une héparine de bas poids moléculaire, la tinzaparine, à celle de l'héparine non-fractionnée dans le traitement de l'embolie pulmonaire. L'échantillon avait été calculé pour démontrer la supériorité de la tinzaparine, hypothèse qui n'a pas été confirmée par les résultats qui ne montraient pas de différence entre les deux traitements. Si la conclusion des auteurs que les deux traitements étaient donc équivalents a été légitimement critiquée, il faut relever qu'il s'agit d'une pratique courante tant les effectifs nécessaires à démontrer l'équivalence sont grands, ce qui pose le problème de la faisabilité du recrutement d'un nombre suffisant de sujets. Ceci met en lumière la nécessité pour le lecteur de chercher à tirer ses propres conclusions d'un article plutôt que d'adopter sans restrictions celles de l'article lu. Il existe un garde-fou pour rassurer le lecteur sur le fait que les méthodes de l'essai sont bien adéquates pour répondre à la question posée : il s'agit de la publication préalable par les auteurs du schéma et de la méthodologie de l'étude. Le journal *The Lancet* met à disposition de la communauté scientifique un service de revue des protocoles d'essais randomisés contrôlés ou de méta-analyses et publie sur son site Web ainsi que sur un registre d'essais randomisés international (www.controlled-trials.com) ceux qui ont résisté à cet examen. Il existe même un journal nommé *Controlled Clinical Trials* consacré exclusivement à ce type de publication (www.elsevier.com/locate/conclintrial). La *Revue des Maladies Respiratoires* vient d'ailleurs de faire un appel à la publication de ce genre d'articles dans le deuxième numéro de l'année 2002. A titre d'exemple, la méthodologie d'une des études que nous allons commenter dans cet article avait fait l'objet d'une telle communication [2].

ÉTAPE 2 : RECHERCHE DE LITTÉRATURE

Vous choisissez l'interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) pour interroger la banque de données Medline et introduisez les mots-clé « corticosteroids chronic obstructive pulmonary disease ». Vous trouvez 35 articles, ce qui vous paraît excéder largement votre temps disponible pour la lecture. Vous introduisez alors avec la fonction « Limits » de PubMed la restriction « randomized controlled trials », et le nombre des articles chute à 8, dont

TABLEAU I. — Grille de lecture critique d'un essai randomisé contrôlé.

Est-ce que les résultats sont valides ?
— L'allocation au traitement était-elle randomisée ?
— Tous les patients inclus dans l'essai ont-ils été suivis jusqu'au terme ?
— Les patients ont-ils été analysés selon leur randomisation initiale (« intention-to-treat ») ?
— Est-ce que l'essai a été effectué en double aveugle ?
— Les groupes étaient-ils comparables au début de l'étude ?
— Les groupes ont-ils été traités de la même manière, à l'exception du traitement en évaluation ?
Quels sont les résultats ?
— Quelle est l'importance de l'effet du traitement ?
— L'estimation de l'efficacité du traitement est-elle précise ?
Les résultats vont-ils m'aider dans la prise en charge de mes patients ?
— Les résultats peuvent-ils s'appliquer à mes patients ?
— Toutes les issues importantes sur le plan clinique ont-elles été prises en compte ?
— Les bénéfices justifient-ils les risques et les coûts ?

adapté des réf. [7, 8]

plusieurs qui traitent en fait de l'administration de stéroïdes inhalés au long cours dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) stable. Un article intitulé « Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : a prospective randomised controlled trial » [3] attire votre attention. Pour être certain de ne pas manquer d'autre étude importante, vous décidez d'utiliser la fonction « related articles » qui permet une recherche automatique des publications en rapport avec celle qui vous intéresse, à partir d'un algorithme qui combine les mots-clé que vous avez introduits et ceux qui sont indexés dans Medline. Ceci augmente le nombre d'articles trouvés à 110, mais en les passant en revue rapidement, vous trouvez une deuxième série qui vous intéresse, intitulée « Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group » [4]. Vous décidez de vous en tenir là et d'analyser ces deux articles qui semblent être les séries les plus importantes et récentes de la littérature.

ÉTAPE 3

Vous voilà prêts à évaluer la littérature pertinente à votre question de façon critique. De nombreux guides de lecture ont été publiés afin de vous assister dans cette tâche [5-43]. Nous allons maintenant analyser les deux articles que vous avez trouvés en appliquant la grille de lecture se rapportant à l'essai randomisé contrôlé (*tableau I*).

EST-CE QUE LES RÉSULTATS SONT VALIDES ?

Lorsque nous consultons un article de la littérature, nous avons tendance à négliger la section « Méthodes » pour

regarder immédiatement les résultats. Ce gain de temps apparent n'en est en réalité pas un. En effet, si la consultation des méthodes nous démontre que des biais importants mettent en doute la validité de l'étude au point que nous ne pouvons pas en croire les résultats, notre lecture peut s'arrêter là. Si l'explication de ces critères de validité va prendre quelques instants au lecteur, leur application à un article est très rapide.

L'allocation au traitement était-elle randomisée ?

Le but de la randomisation est d'obtenir deux groupes de patients semblables en tous points sauf en ce qui concerne le traitement ou l'intervention évaluée dans l'étude. L'élégance de la randomisation réside dans le fait que, par le jeu du hasard, les patients seront en principe comparables même en ce qui concerne les facteurs de risque ou les facteurs pronostiques encore inconnus. Ainsi, le risque que les résultats soient biaisés par l'existence d'un éventuel facteur confondant sont très réduits. Vous savez déjà que l'allocation des stéroïdes s'est faite de manière randomisée dans les deux essais [3, 4], puisque vous l'avez précisé dans votre recherche de littérature. Reste à savoir comment la randomisation a été réalisée. En effet, il est indispensable que les investigateurs ne puissent prédire à quel bras de l'étude les patients seront alloués. Dans le cas contraire, la tentation serait grande de renoncer à inclure un patient plus sévèrement atteint si l'on sait qu'il sera inclus dans le bras placebo, de peur de le priver d'une intervention potentiellement bénéfique. Ainsi, la randomisation en fonction de la date de naissance ou du jour de la semaine sont des sources de biais considérables. En l'occurrence, les méthodes de randomisation étaient adéquates. Le lecteur intéressé trouvera une discussion détaillée des techniques de randomisation dans une série d'articles récente parue dans *The Lancet* [44-47].

Tous les patients inclus dans l'essai ont-ils été suivis jusqu'au terme ?

Les patients perdus de vue peuvent avoir évolué favorablement, avoir subi une issue grave, ou même être décédés. Ainsi, la proportion de patients perdus de vue peut avoir une influence considérable sur les résultats. Bien entendu, le suivi de grands essais cliniques n'a que peu de chances d'être toujours complet, et cela d'autant plus que la période de suivi est plus longue. Le nombre de patients perdus au suivi est souvent équilibré dans les deux bras de l'étude par le jeu du hasard, et l'on peut examiner si les caractéristiques initiales des patients perdus de vue étaient semblables. Toutefois, la manière la plus sûre d'évaluer si les perdus de vue ont pu ou non influencer sur les résultats de l'étude est de les considérer comme ayant tous subi l'issue la plus défavorable et d'évaluer les conséquences sur les conclusions de l'essai. Dans l'étude de Niewoehner *et coll.* [4], 25 patients ont interrompu leur traitement sans que l'un des critères de jugement principaux de l'essai n'aient été atteint, dont 10 patients sur 111 dans le groupe placebo, 10 sur 80 dans le groupe assigné à l'administration de stéroïdes pendant 2 semaines et 5 sur 80 dans le bras prévu pour 8 semaines de stéroïdes *tableau II*.

Six de ces 25 patients ont été perdus de vue. L'étude de Davies *et coll.* [3] est également critiquable à cet égard, puisque six des 56 patients initiaux ont été retirés de l'étude dont 5 dans le groupe placebo, et que les analyses n'ont été faites que sur les 50 patients restants, à l'exception de la comparaison de la durée de séjour.

Les patients ont-ils été analysés selon leur randomisation initiale (en intention de traiter) ?

Les données d'un essai randomisé contrôlé doivent impérativement être analysées selon l'intention de traiter (« intention-to-treat analysis »). En effet, dans un tel essai, les patients peuvent être amenés à changer de bras en cours d'étude pour toutes sortes de raisons. Ce sont en anglais les « crossovers ». C'est particulièrement évident dans les essais qui comparent un traitement pharmacologique et une intervention, par exemple l'angioplastie coronarienne comparée au traitement médicamenteux dans l'angine de poitrine stable. En cours d'essai, nombre de patients attribués au traitement médicamenteux et dont les symptômes restent invalidants finiront par subir une angioplastie. Au contraire, un traitement pharmacologique doit parfois être interrompu en raison d'une mauvaise tolérance. C'est le cas ici, et nous avons déjà noté que dans l'étude de Niewoehner *et coll.* [4], le traitement a du être interrompu chez 25 patients en raison d'effets secondaires divers, dont 15 recevaient le traitement actif. Il serait tentant de reverser ces patients qui n'ont pas reçu une cure de stéroïdes complète dans le bras placebo pour l'analyse. Cela introduirait toutefois un biais majeur dans les résultats de l'essai, en défaisant rétrospectivement l'effet de la randomisation, dont on a déjà souligné l'importance. En effet, rien ne garantit que les groupes ainsi obtenus sont toujours comparables. De plus, cela revient à négliger un paramètre important dans la décision d'administrer ou non un traitement, à savoir sa tolérance. Ainsi, il est essentiel que l'analyse soit toujours faite en intention de traiter, et non en fonction du traitement réellement reçu. Cela a été le cas dans l'étude de Niewoehner *et coll.* [4], mais pas dans l'étude anglaise [3, 4]. En effet, dans celle-là, six patients ont été retirés de l'étude, dont cinq dans le bras placebo. Bien que les auteurs ne le précisent pas, il est probable que cela a été rendu nécessaire par une aggravation de leur état ayant poussé les médecins en charge de ces patients à leur administrer des stéroïdes systémiques. Vu que le critère de jugement principal de cet essai était l'amélioration du VEMS, les auteurs ont probablement craint que de conserver ces patients dans le groupe placebo ne diminue l'amplitude de la différence de VEMS due aux stéroïdes. Ils les ont donc exclus de ces analyses, et, bien que cela soit moins grave que de les reverser dans le groupe intervention, cela jette un doute important sur leurs résultats. Sur ce seul critère, et vu son importance, on aurait tendance à considérer les résultats anglais comme non valides, et à arrêter ici notre lecture et donc notre commentaire sur cet essai. Néanmoins, pour être complète, l'analyse en intention de traiter doit prévoir la comparaison du nombre de sorties d'essai ou de « crossovers » entre les groupes. Deux modalités thérapeutiques

TABLEAU II. — Comparaison du plan des deux études [3, 4].

	Essai américain [4]	Essai anglais [3]
Critères d'inclusion		
— Exacerbation de BPCO	Diagnostic clinique	Définition précise*
— Age	> 50 ans	40-80 ans
— Tabagisme	30 PA	20 PA
VEMS	< 1,5 litres	VEMS < 70 % et VEMS/CVF < 75 % val. théorique
Critères d'exclusion	Asthme Prise de stéroïdes oraux dans le mois précédent Comorbidités grevant la survie a une année	Asthme ou atopie Prise de stéroïdes oraux dans le mois précédent Insuffisance cardiaque gauche décompensée Pneumonie pH artériel < 7,26
Caractéristiques des patients		
— VEMS	VEMS moyen 0,75 à 0,78 litres	VEMS moyen 0,58 à 0,66 litres
— Oxygène à domicile, %	18 % des sujets	21 % des sujets
Durée de suivi	6 mois	6 semaines
Intervention	Methylprednisolone 4 x 125 mg/j IV puis prednisone 60 mg/j (sevrage en 2 ou 8 semaines) vs placebo	Prednisolone 30 mg/j pendant 14 jours vs placebo
Co-interventions		
— Antibiotiques	Cure de 7 jours pour tous les patients minimum	Selon décision du médecin traitant (52/56 sujets)
— Bêta-2-adrénergiques	4 x 2 bouffées/j d'un bêta-2-adrénergique	salbutamol 5 mg 4 x/j en nébulisation
— Ipratropium	4 x 2 bouffées/j	500 µg 4 x/j en nébulisation
— Stéroïdes inhalés	8 bouffées/j de triamcinolone	Poursuite de la prescription antérieure (80 % des sujets)
Critères de jugement principaux	Echec de traitement, soit : — décès ou — intubation ou — réadmission pour nouvelle exacerbation ou — intensification du traitement**	Amélioration du VEMS Durée de séjour Retraits de l'étude
Critères de jugement secondaires	Amélioration du VEMS Durée de séjour	Echelle de qualité de vie
Patients éligibles, n	1 840	246
Patients inclus, n	271	60
Retraits de l'étude, n	19	6
Perdus de vue, n	6	—

* augmentation de la dyspnée et au moins 2 des 3 critères suivants : augmentation de la toux, augmentation du volume et/ou de la purulence des expectorations, augmentation des sibilants.

** administration de stéroïdes systémiques le plus souvent.

peuvent avoir la même efficacité apparente, mais la conclusion qu'on peut en tirer n'est évidemment pas la même si un nombre important de patients du groupe contrôle a du recevoir l'intervention thérapeutique. Par exemple, si un essai semblait démontrer que l'exsufflation de pneumothorax est aussi efficace que le drainage, mais que la moitié des patients exsufflés ont du finalement être drainés, la conclusion serait bien entendu différente. Enfin, l'analyse en intention de traiter ne peut donner des conclusions valides que si les conditions de réalisation de l'essai ont été respectées. Par exemple, l'observance prévisible est un paramètre important dans le calcul de l'échantillon nécessaire pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Si on compte sur une observance de 80 % pour démontrer une supériorité de la pression positive

continue dans le traitement du syndrome d'années du sommeil et que l'observance réelle dans le groupe pression positive n'est que de 50 %, l'analyse aura beau avoir été faite en intention de traiter, on ne pourra pas conclure qu'une absence de différence exclut un effet bénéfique de ce traitement.

Est-ce que l'essai a été effectué en double aveugle ?

Autrement dit, est-ce que tant les patients que les médecins et le personnel lié à l'étude ignoraient lesquels parmi les patients recevaient le traitement actif ou le placebo ? Il a été démontré que l'absence de ce critère peut conduire à une sur-estimation de l'efficacité du traitement de l'ordre de 17 %. Il n'est bien entendu pas toujours possible de conduire

un essai à double insu : on imagine pas des angioplasties coronariennes ou des endartériectomies carotidiennes simulées. Cela n'a pas grande importance lorsque les critères de jugement d'un essai sont purement objectifs, comme par exemple la mortalité globale ou liée à la maladie coronarienne. Cela peut induire des biais plus importants si le critère de jugement est subjectif, telle la sévérité des symptômes d'angine de poitrine ou l'évaluation de la dyspnée. En l'occurrence, les deux essais ont été conduits en double aveugle [3, 4].

Les groupes étaient-ils comparables au début de l'étude ?

Cette question renvoie à la randomisation. Si l'échantillon est suffisamment important et que la méthode de randomisation choisie est valide, il est peu probable que l'on observe des différences cliniquement significatives entre les groupes assignés au placebo et à l'intervention. Il peut toutefois arriver, particulièrement si l'échantillon est très important, que l'on obtienne par le jeu du hasard des différences statistiquement significatives mais de faible amplitude pour quelques-unes des caractéristiques initiales des sujets de l'essai. Par exemple, dans l'étude américaine [4], la consommation de tabac était légèrement plus élevée dans le groupe assigné à 8 semaines de stéroïdes (81 PA) que dans le groupe 2 semaines (67 PA). De même, les patients ayant reçu 8 semaines de stéroïdes avaient eu recours en plus forte proportion aux stéroïdes oraux dans le passé et les patients sous stéroïdes (2 ou 8 semaines) avaient une prévalence un peu plus élevée de diabète que les patients sous placebo. Mais ces différences sont petites et peu susceptibles d'avoir biaisé les résultats de l'étude.

Les groupes ont-ils été traités de la même manière, à l'exception du traitement en évaluation ?

Les patients atteints de maladies chroniques reçoivent de plus en plus souvent de multiples traitements simultanés. Dans le cas de la BPCO, les médicaments le plus souvent administrés (en-dehors des stéroïdes systémiques qui font l'objet de ces deux études) sont les stéroïdes inhalés, les bêta-2-adrénérgiques, les anti-cholinergiques et, en cas d'exacerbation, les antibiotiques à large spectre. C'est ce que l'on appelle les co-interventions. Le *tableau II* démontre qu'elles étaient codifiées et strictement identiques dans l'étude américaine. Dans l'étude anglaise, l'administration d'antibiotiques était laissée au libre choix des médecins traitants et 52 des 56 patients en ont reçu. On ne sait pas dans quels bras étaient les 4 patients qui n'en ont pas reçus ni s'ils faisaient partie des patients qui ont été secondairement exclus de l'étude, ce qui est une faiblesse supplémentaire de cet essai.

A ce stade, on s'aperçoit déjà que l'étude américaine [4] est nettement supérieure à l'essai anglais. En effet, elle remplit tous les critères de validité que nous venons d'examiner, alors que l'étude de Davies *et coll.* [3] a défaut secondairement la randomisation en excluant de l'analyse 6 patients qui n'ont pas suivi le protocole jusqu'au bout, et elle comprend un nombre nettement plus important de sujets.

Nous nous concentrerons donc dans la section suivante sur l'étude de la Veteran's Administration [4]. On notera en passant que l'évaluation que nous venons de faire ne prend au lecteur averti que quelques minutes et économise donc le temps nécessaire à la lecture de l'intégralité de l'article !

QUELS SONT LES RÉSULTATS ?

Quelle est l'importance de l'effet du traitement ?

Les principaux résultats de l'étude américaine sont récapitulés dans le *tableau III*. L'efficacité du traitement peut être exprimée sous forme de risque (ou de réduction du risque) relatif, ou de réduction absolue du risque. Le risque d'issue défavorable à 30 jours (défini dans cette étude comme le décès, l'intubation, la réadmission pour nouvelle exacerbation de la BPCO, ou la nécessité d'intensifier le traitement pharmacologique) était de 33,3 % dans le groupe placebo, de 24 % dans le groupe stéroïdes pendant 2 semaines et de 22 % dans celui ayant reçu des stéroïdes pendant 8 semaines. Etant donné l'absence d'influence de la durée du traitement stéroïdien sur son efficacité, nous avons choisi de présenter les résultats en réunissant les patients sous stéroïdes en un seul groupe. Le risque relatif d'issue défavorable sous stéroïdes est de 0,69, autrement dit, une réduction du risque relatif de 0,31, soit à peu près d'un tiers. Toutefois, il est important de relever que si le risque d'issue défavorable dans le groupe placebo avait été de 3,33 % et de 2,31 % dans le groupe traité, la réduction du risque relatif serait toujours de 0,31, alors que l'efficacité de l'intervention en termes absolus serait grandement réduite. Il est donc important de considérer la réduction absolue du risque (risque dans le groupe traité moins risque dans le groupe placebo) qui est ici de 10,2 % (33,3 % moins 23,1 %). Une autre façon d'exprimer ce résultat est le nombre de patients à traiter (« number needed to treat ») : si traiter 100 patients permet d'éviter une issue défavorable à 10,2 patients (ce chiffre correspond à la réduction absolue du risque = RAR), le nombre de patients à traiter pour éviter une telle issue chez l'un d'entre eux sera de 100/10,2, ou encore de 1/RAR exprimée en %, soit 9,8. A titre de comparaison, le nombre de patients à traiter pour une intervention qui ne réduirait le risque que de 3,33 à 2,31 % serait de 98, alors que la réduction du risque relatif serait toujours de 0,31. On voit ainsi que la façon d'exprimer les résultats a une grande importance dans le jugement de l'efficacité d'un traitement. Cela a d'ailleurs été démontré dans une étude élégante qui démontrait que des médecins étaient plus enclins à prescrire un traitement hypocholestérolémiant en prévention primaire lorsqu'on leur présentait les résultats des études pertinentes en terme de risque relatif plutôt qu'en risques absolus ou en nombre de patients à traiter [48]. Il faut insister ici sur la différence entre efficacité et utilité d'une intervention. Si un traitement pour lequel le nombre de patients à traiter est de 100 est apparemment moins efficace qu'une intervention au nombre de patients à traiter de 10, elle peut néanmoins être utile. La décision de l'administrer doit donc faire intervenir d'autres éléments (voir plus loin).

TABLEAU III. — Résultats principaux de l'étude la Veteran's Administration [4].

	Placebo (n = 111)	Stéroïdes systémiques* (n = 160)	Risque relatif	Réduction du risque absolu	Nombre de patients à traiter***
Critère de jugement principal à 30 jours					
— Décès, %	3 %	1 %			
— Intubation, %	3 %	2 %			
— Réadmission pour BPCO, %	5 %	4 %			
— Intensification du traitement, %	23 %	16 %			
— Total (95 % IC)	33,3 % (25 à 42)	23,1 % (17 à 30)	0,69 (0,49 à 1,02)	10,2 % (–0,01 à 21,1)	9,8 (4,7 à ∞)
Critère de jugement principal à 6 mois					
— Décès, %	4 %	3 %			
— Intubation, %	3 %	4 %			
— Réadmission pour BPCO, %	15 %	16 %			
— Intensification du traitement, %	32 %	23 %			
— Total (95 % IC)	54,1 % (44,8 à 63,0)	50,6 % (43,0 à 58,3)	0,94 (0,74 à 1,18)	3,4 % (–8,6 à 15,2)	—
Complications à 6 mois**					
— Hyperglycémie	3,6 % (1,4 à 8,9)	15,0 % (10,3 à 21,3)	4,2 (1,5 à 11,7)	11,4 % (4,3 à 18,1)	8,8 (5,5 à 23,2)

* Vu l'absence de différence entre l'administration de stéroïdes pendant 2 ou 8 semaines, les résultats de ces deux groupes ont été regroupés.

** Les résultats ne sont montrés que pour l'hyperglycémie, qui était la seule complication plus fréquente sous stéroïdes systémiques.

*** ou « number needed to harm » pour ce qui concerne les complications.

Quels sont les autres résultats de cette étude ? A 6 mois, il n'y avait plus aucune différence entre les 2 groupes. On voyait du reste déjà à 1 mois et à 3 mois que la différence observée n'était attribuable qu'à une plus grande proportion de patients nécessitant une intensification du traitement pharmacologique dans le groupe placebo, intensification qui consistait dans la grande majorité des cas à leur administrer des stéroïdes systémiques. En revanche, il n'y avait aucune différence significative de mortalité, de taux d'intubation ou de réadmissions. Finalement, la durée de séjour hospitalier était raccourcie de 1 jour par l'administration de stéroïdes.

L'estimation de l'efficacité du traitement est-elle précise ?

La réalisation d'un essai clinique ne concerne qu'un échantillon, plus ou moins important, des patients potentiellement éligibles pour l'intervention considérée. Ainsi, si l'on répétait une étude 100 fois, on obtiendrait 100 résultats différents, et donc une fourchette de résultats possibles. C'est ce que représente l'intervalle de confiance d'un résultat, qui va ici pour la réduction absolue du risque de –0,01 % à 21,1 %. Il ne s'agit pas ici de l'intégralité de cette fourchette de valeurs possibles, mais des 95 % de ces valeurs, centrées autour de la valeur moyenne des résultats possibles. On admet en effet que les valeurs extrêmes sont statistiquement moins probables, et un risque de faux positif (conclure à tort à l'efficacité de l'intervention alors que la différence observée n'est liée qu'au hasard) de 5 %. Formulé plus simple-

ment, le lecteur peut avec confiance considérer que 95 % des résultats possibles de cette étude se situeraient entre –0,01 % et 21,1 %. On observera en passant que ce intervalle de confiance est large, c'est donc une mesure imprécise. D'autre part, la limite inférieure de l'intervalle de confiance franchit tout juste la borne de 0 %. C'est donc un résultat à la limite de la signification statistique (ce qui est reflété dans l'article original par une valeur de $p = 0,04$), puisqu'une étude réalisée dans un échantillon différent aurait pu démontrer une différence de risque de 0 %, qui correspondrait à une absence totale de différence de risque entre les deux groupes. On a d'ailleurs déjà relevé que les résultats à 6 mois sont rigoureusement superposables dans les deux groupes.

Comment peut-on réduire l'imprécision de la mesure ? Ceci revient à se poser la question des variables qui influent sur la largeur de l'intervalle de confiance. Elles sont principalement au nombre de trois : la taille de l'échantillon, l'amplitude de la différence entre les groupes, et le nombre d'événements. Pour un même échantillon, l'intervalle de confiance sera d'autant plus étroit que l'efficacité du traitement est plus grande, ou le nombre d'événements plus élevé. Cela explique du reste pourquoi des critères de jugement combinés, comme dans l'étude anglaise, sont adoptés dans les essais. Pour une même efficacité du traitement, l'intervalle de confiance sera d'autant plus étroit que le nombre de patients inclus est plus grand. Dans notre exemple, l'inter-

valle de confiance à 95 % pour une même différence de risque serait de 2,5 à 17,9 % pour le double des patients dans les deux groupes (222 et 320, respectivement) et de 4,8 à 15,7 % pour un échantillon quatre fois plus grand. Ainsi, les résultats de cette étude sont compatibles aussi bien avec une efficacité nulle des stéroïdes qu'avec une réduction du risque d'issue défavorable de l'ordre de 20 %. On pourrait donc souhaiter que l'essai soit répété avec un échantillon plus grand, ou que ses résultats soient réunis à ceux d'autres études similaires (qui pour le moment n'existent pas) dans le cadre d'une méta-analyse. Nous concluons à ce stade que l'efficacité des stéroïdes est au mieux modeste.

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'AIDER DANS LA PRISE EN CHARGE DE MES PATIENTS ?

Les résultats peuvent-ils s'appliquer à mes patients ?

Les essais randomisés contrôlés tendent à inclure des groupes de patients homogènes et à exclure les patients porteurs de co-morbidités importantes. De tels patients peuvent s'avérer très différents de ceux que nous soignons en pratique clinique quotidienne et il convient donc de s'assurer que nos patients auraient été éligibles pour cet essai clinique, ou tout au moins que leurs caractéristiques ne sont pas trop différentes de ceux qui y ont été inclus. Le *tableau II* détaille les critères d'éligibilité et d'exclusion des patients des deux essais. Notre patient réunit les critères d'éligibilité de l'essai américain [4] : le diagnostic de BPCO est certain, le VEMS est inférieur à 1,5 litres, il n'a pas d'asthme, il est tabagique à 60 PA et n'a pas de co-morbidités grevant sa survie à une année. On peut donc raisonnablement lui appliquer les conclusions de cette étude. En revanche, elles ne s'appliqueraient pas à un patient ayant un VEMS supérieur à 1,5 litres ou ayant déjà reçu des stéroïdes par voie systémique dans le mois précédent la décompensation. De même, il y avait peu de décompensations très sévères dans cet essai (seuls 3 % des malades dans le groupe placebo ont du être intubés), et cet essai n'exclut pas un effet plus important (ou au contraire encore plus décevant..) des stéroïdes en cas d'exacerbation sévère en milieu de réanimation. Enfin, on relèvera que seuls 246 patients sur les 1840 sujets éligibles ont été finalement inclus dans l'étude [4]. Ceci n'est nullement exceptionnel. Par exemple, dans le domaine de l'oncologie, plusieurs enquêtes ont montré que seuls 10 à 30 % des patients suivis par des centres spécialisés collaborant à des essais randomisés et éligibles pour ces essais ont pu être inclus. De plus, le taux de participation était plus faible chez les patients les plus jeunes, limitant ainsi l'application des conclusions de ces essais à cette catégorie importante de malades.

Toutes les issues importantes sur le plan clinique ont-elles été prises en compte ?

Il est souvent plus facile de démontrer un effet d'un traitement sur des critères de jugement biologiques ou fonctionnels que sur des événements cliniques importants. En effet, dans notre exemple, on peut aisément mesurer le VEMS chez tous les sujets à intervalles réguliers. En revan-

che, il n'y a (heureusement !) que peu de patients qui décèdent ou nécessitent une intubation. Or, on a vu que plus le nombre d'événements est grand, moins grande est la taille de l'échantillon nécessaire pour démontrer une différence significative. Toutefois, en termes d'importance pour le patient, ces critères de jugement ne sont clairement pas équivalents. Vous serez sans doute plus enclins à prescrire systématiquement des stéroïdes systémiques dans cette situation sur la base d'un essai démontrant une réduction de la mortalité ou du risque d'intubation que sur la seule base d'une amélioration plus rapide du VEMS (différence qui disparaissait dans cet essai après 1 semaine déjà). Dans l'essai de la Veteran's Administration [4], le critère de jugement adopté était un critère composite associant décès, intubation, réadmission pour exacerbation de BPCO ou intensification du traitement. Il est intéressant de relever, comme on l'a déjà vu précédemment, que la différence d'efficacité des stéroïdes repose essentiellement sur ce dernier critère qui consistait le plus souvent en l'administration de stéroïdes dans le groupe placebo. On pourrait en conclure que l'évolution clinique dans ce groupe était donc bien plus défavorable que dans le groupe traité. Toutefois, rien ne le prouve. En effet, dans le groupe « intervention » traité par stéroïdes, il n'existe plus guère de possibilité d'intensification du traitement pharmacologique. Il aurait été donc beaucoup plus convaincant de démontrer une différence en termes de mortalité hospitalière ou de nécessité d'intubation, critères d'échec thérapeutiques incontestables.

Cela ne signifie pas pour autant que seule la démonstration d'une efficacité sur des paramètres « durs » est acceptable par la médecine factuelle. Les essais récents sur l'administration de bosentan dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive [49, 50] n'ont pour le moment démontré qu'une amélioration du score de dyspnée et de la distance parcourue au test de 6 minutes, mais nul ne songerait à minimiser l'importance de ces paramètres pour la qualité de vie des patients.

Les bénéfices justifient-ils les risques et les coûts ?

Enfin, tout traitement est susceptible d'engendrer des effets indésirables et des coûts supplémentaires. Le bénéfice absolu consiste donc en un bilan entre efficacité et toxicité. Dans notre exemple, la seule complication plus fréquente liée à l'administration de stéroïdes systémiques était l'hyperglycémie, qui survenait d'ailleurs le plus souvent chez des patients déjà connus pour un diabète. On peut d'ailleurs facilement chiffrer cet inconvénient, et de même qu'il existe un « number needed to treat », on peut aussi parler de « number needed to harm ». Ici, on s'attend à une décompensation hyperglycémique pour 8,8 patients traités. Ceci pose la question des coûts liés au traitement, vu que cet effet indésirable ne semble pas en lui-même avoir provoqué un surcroît de mortalité ou d'invalidité. En effet, on pourrait arguer que, malgré un bénéfice modeste, les stéroïdes devraient être administrés aux patients BPCO en exacerbation en raison de leur faible coût, d'autant qu'ils réduisent la durée de l'hospitalisation. Toutefois, il faudrait pour asseoir

cette recommandation tenir compte également des coûts engendrés par cet effet indésirable, qui n'ont pas été comptabilisés par l'étude. On voit ainsi l'importance des analyses coût-efficacité formelles (qui feront l'objet d'un autre article de cette série) dans l'évaluation de l'opportunité d'introduire de routine une nouvelle intervention.

Les limites de l'essai randomisé contrôlé

Nous avons vu que la médecine factuelle repose lourdement sur l'essai randomisé contrôlé, en quelque sorte le parangon de l'essai clinique. Il faut néanmoins relever quelques limites de tels essais. Nous avons déjà dit que les essais randomisés tendent à inclure une sélection de patients [4]. De plus, un essai randomisé ne peut mesurer que l'effet moyen d'une intervention dans une cohorte de patients. Ceci peut conduire à considérer comme inefficace une intervention qui pourrait en réalité être très bénéfique dans un sous-groupe de patients. Ce problème est souvent adressé par des analyses de sous-groupes *post hoc* dont la validité est toujours incertaine. Toutefois, de telles analyses sont importantes, car elles peuvent générer de nouvelles hypothèses de recherche qui seront à leur tour validées dans des essais randomisés bien conduits et n'incluant que le sous-groupe de sujets considéré. Troisièmement, des données cliniques importantes pour le patient particulier telles que la rapidité de progression de la maladie, les co-morbidités, la réponse à l'administration antérieure d'un agent thérapeutique, les problèmes d'observance, le statut fonctionnel ou le contexte psycho-social ne sont pas prises en compte dans l'essai randomisé. Enfin, les attentes du patient et ses préférences en sont également absentes.

Ressources de lecture critique pour le lecteur pressé

Force est de constater que même le lecteur avisé et à l'esprit indépendant ne parviendra pas toujours à trouver le temps nécessaire à réaliser une lecture critique de tous les essais de la littérature dont les résultats peuvent influencer sa pratique quotidienne. Il existe donc un nombre considérable de ressources qui font ce travail d'appréciation critique et le mettent à disposition du clinicien. La *Collaboration Cochrane* (www.cochrane.org) fournit des revues systématiques et des méta-analyses des essais randomisés de la littérature, qui présentent deux avantages importants : la contribution des auteurs de ces revues étant bénévole et indépendante de l'industrie, le risque de conflits d'intérêts est très faible. De plus, ces revues sont actualisées régulièrement et sont donc souvent plus à jour que les revues systématiques publiées dans les journaux médicaux. La dernière mise à jour concernant l'administration de stéroïdes par voie systémique dans l'exacerbation aiguë de la BPCO date du 12 janvier 2001. Il s'agit d'une revue systématique de 7 études [51], et voici leurs conclusions : « L'administration de corticostéroïdes oraux ou parentéraux dans une exacerbation de BPCO augmente la rapidité d'amélioration des fonctions pulmonaires dans les premières 72 heures, mais au prix

d'une augmentation significative du risque d'un effet médicamenteux indésirable. Il n'y pas de preuve que ce bénéfice se maintienne au-delà de 24 heures, ou que d'autres issues sont améliorées par ce traitement ». Le journal *Evidence-Based Medicine*, ou son avatar l'*ACP Journal Club*, publient des revues critiques de toutes sortes d'essais de la littérature, et font une part belle à l'essai randomisé contrôlé. Ces revues présentent un résumé de l'article, ses méthodes et ses principaux résultats de façon structurée, suivi d'un commentaire des résultats qui les met en perspective, le tout en une page. Une revue de l'essai de Niewoehner *et coll.* [4] a été publiée dans *Evidence-based Medicine* en 2000 dans la version anglaise du journal [52]. Il existe en effet une version française mais un peu moins riche qui porte le même titre et est accessible sur le Web (www.ebm-journal.presse.fr).

Conclusion

Que faut-il retenir de cet article ? L'essai randomisé contrôlé est la pierre angulaire de la médecine factuelle, et il constitue une source de preuves robustes pour la prise en charge de nos patients, mais à trois conditions seulement : l'essai doit être valide, c'est-à-dire méthodologiquement bien conduit pour éviter des conclusions biaisées ; l'efficacité de l'intervention évaluée doit reposer sur des critères de jugement cliniquement pertinents ; et les patients inclus doivent être suffisamment ressemblants à ceux que nous soignons pour que cette information leur soit applicable. Enfin, nous espérons avoir convaincu le lecteur qui aura eu le courage de parvenir à cette conclusion que la lecture des méthodes est un exercice qui peut faire gagner du temps au clinicien pressé.

Références

1. SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B, PAGE Y, LAABAN JP, AZARIAN R, LAURENT M, HIRSCH JL, FERRARI E, BOSSON JL, MOTTIER D, BEAU B: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
2. ERBLAND ML, DEUPREE RH, NIEWOEHNER DE: Systemic Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (SCCOPE): rationale and design of an equivalence trial. Veterans Administration Cooperative Trials SCCOPE Study Group. *Control Clin Trials* 1998;19:404-17.
3. DAVIES L, ANGUS RM, CALVERLEY PM: Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
4. NIEWOEHNER DE, ERBLAND ML, DEUPREE RH, COLLINS D, GROSS NJ, LIGHT RW, ANDERSON P, MORGAN NA: Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
5. GUYATT GH, RENNIE D: Users' guides to the medical literature [editorial]. *JAMA* 1993;270:2096-7.

6. OXMAN AD, SACKETT DL, GUYATT GH: Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2093-5.
7. GUYATT GH, SACKETT DL, COOK DJ: Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2598-601.
8. GUYATT GH, SACKETT DL, COOK DJ: Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:59-63.
9. JAESCHKE R, GUYATT GH, SACKETT DL, for the Evidence-based Medicine Working G: User's guides to the medical literature, III: how to use an article about a diagnostic test, A: are the results of the study valid? *JAMA* 1994;271:389-91.
10. JAESCHKE R, GUYATT GH, SACKETT DL, for the Evidence-based Medicine Working G: User's guides to the medical literature, III: how to use an article about a diagnostic test, B: what are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271:703-7.
11. JAESCHKE R, GUYATT GH, SACKETT DL: Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:703-7.
12. JAESCHKE R, GUYATT G, SACKETT DL: Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:389-91.
13. LAUPACIS A, WELLS G, RICHARDSON WS, TUGWELL P: Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;272:234-7.
14. LEVINE M, WALTER S, LEE H, HAINES T, HOLBROOK A, MOYER V: Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:1615-9.
15. OXMAN AD, COOK DJ, GUYATT GH: Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;272:1367-71.
16. OXMAN AD, COOK DJ, GUYATT GH: Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;272:1367-71.
17. GUYATT GH, SACKETT DL, SINCLAIR JC, HAYWARD R, COOK DJ, COOK RJ: Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:1800-4.
18. GUYATT GH, SACKETT DL, SINCLAIR JC, HAYWARD R, COOK DJ, COOK RJ: Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group [published erratum appears in *JAMA* 1996;275:1232]. *JAMA* 1995;274:1800-4.
19. HAYWARD RS, WILSON MC, TUNIS SR, BASS EB, GUYATT G: Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:570-4.
20. RICHARDSON WS, DETSKY AS: Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;273:1610-3.
21. RICHARDSON WS, DETSKY AS: Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;273:1292-5.
22. WILSON MC, HAYWARD RS, TUNIS SR, BASS EB, GUYATT G: User's guides to the Medical Literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. what are the recommendations and will they help you in caring for your patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:1630-2.
23. NAYLOR CD, GUYATT GH: Users' guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1996;275:1435-9.
24. NAYLOR CD, GUYATT GH: Users guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1996;275:554-8.
25. DRUMMOND MF, RICHARDSON WS, O'BRIEN BJ, LEVINE M, HEYLAND D: Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997;277:1552-7.
26. GUYATT GH, NAYLOR CD, JUNIPER E, HEYLAND DK, JAESCHKE R, COOK DJ: Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997;277:1232-7.
27. O'BRIEN BJ, HEYLAND D, RICHARDSON WS, LEVINE M, DRUMMOND MF: Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997;277:1802-6.
28. O'BRIEN BJ, HEYLAND D, RICHARDSON WS, LEVINE M, DRUMMOND MF: Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group [published erratum appears in *JAMA* 1997;278:1064]. *JAMA* 1997;277:1802-6.
29. DANS AL, DANS LF, GUYATT GH, RICHARDSON S: Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1998;279:545-9.
30. MCGINN T, RANDOLPH A, RICHARDSON S, SACKETT D: Clinical prediction guides [editorial]. *ACP J Club* 1998;128: pA14-15.
31. BARRATT A, IRWIG L, GLASZIOU P, CUMMING RG, RAFFLE A, HICKS N, GRAY JA, GUYATT GH: Users' guides to the medical literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999;281:2029-34.

32. BUCHER HC, GUYATT GH, COOK DJ, HOLBROOK A, MCALISTER FA: Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999;282:771-8.
33. GUYATT GH, SINCLAIR J, COOK DJ, GLASZIOU P: Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *JAMA* 1999; 281:1836-43.
34. MCALISTER FA, LAUPACIS A, WELLS GA, SACKETT DL: Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.
35. RANDOLPH AG, HAYNES RB, WYATT JC, COOK DJ, GUYATT GH: Users' Guides to the Medical Literature: XVIII. How to use an article evaluating the clinical impact of a computer-based clinical decision support system. *JAMA* 1999;282:67-74.
36. RICHARDSON WS, WILSON MC, GUYATT GH, COOK DJ, NISHIKAWA J: Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999;281:1214-9.
37. GIACOMINI MK, COOK DJ: Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care B. What are the results and how do they help me care for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284: 478-82.
38. GIACOMINI MK, COOK DJ: Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:357-62.
39. GUYATT GH, HAYNES RB, JAESCHKE RZ, COOK DJ, GREEN L, NAYLOR CD, WILSON MC, RICHARDSON WS: Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:1290-6.
40. HUNT DL, JAESCHKE R, MCKIBBON KA: Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;283:1875-9.
41. MCALISTER FA, STRAUS SE, GUYATT GH, HAYNES RB: Users' guides to the medical literature: XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;283:2829-36.
42. MCGINN TG, GUYATT GH, WYER PC, NAYLOR CD, STIELL IG, RICHARDSON WS: Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284: 79-84.
43. RICHARDSON WS, WILSON MC, WILLIAMS JW, JR., MOYER VA, NAYLOR CD: Users' guides to the medical literature: XXIV. How to use an article on the clinical manifestations of disease. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284: 869-75.
44. SCHULZ KF, GRIMES DA: Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002;359: 515-9.
45. SCHULZ KF, GRIMES DA: Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 2002;359:696-700.
46. SCHULZ KF, GRIMES DA: Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002;359: 614-8.
47. SCHULZ KF, GRIMES DA: Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002;359: 781-5.
48. BUCHER HC, WEINBACHER M, GYR K: Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *Bmj* 1994;309:761-4.
49. CHANNICK RN, SIMONNEAU G, SITBON O, ROBBINS IM, FROST A, TAPSON VF, BADESCH DB, ROUX S, RAINISIO M, BODIN F, RUBIN LJ: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
50. RUBIN LJ, BADESCH DB, BARST RJ, GALIE N, BLACK CM, KEOGH A, PULIDO T, FROST A, ROUX S, LECONTE I, LANDZBERG M, SIMONNEAU G: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
51. WOOD-BAKER R, WALTERS EH, GIBSON P: Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). Oxford: Update Software ; 2002.
52. GIBSON PG: Glucocorticoids reduced short-term treatment failure in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Evid Based Med* 2000;5:18.