



Pour un modèle consensuel de validation clinique et de surveillance des interventions non médicamenteuses (INM)

To a consensus model of clinical validation and surveillance of non-pharmacological interventions (NPIs)

Grégory Ninot, François Carbonnel

Plateforme CEPS, Saint-Charles, Université de Montpellier, rue du Pr Henri Serre, 34000 Montpellier, France

gregory.ninot@umontpellier.fr

Résumé

Introduction : De plus en plus de thérapeutiques non pharmacologiques aussi appelées interventions non médicamenteuses (INM) sont prescrites par des médecins aux patients malades chroniques de manière complémentaire ou alternative aux traitements conventionnels. Leur usage est recommandé par d'autres professionnels de santé sans prescription. Leur offre s'étend chaque jour davantage notamment dans les domaines de la nutrition, de la e-santé et de l'ajustement psychologique à la maladie (ex. ETP). L'objectif de ce travail était de vérifier s'il existait un modèle consensuel de validation clinique et de surveillance de ces thérapeutiques comme c'est le cas pour le médicament et les dispositifs médicaux implantables.

Méthode : Nous avons procédé à une revue de la littérature sur les modèles de validation et de surveillance des INM. Nous avons interrogé les bases de données scientifiques et médicales.

Résultats : Nous avons identifié 17 modèles de la validation et de surveillance des INM. Des modèles s'inspirent du médicament. D'autres se fondent sur les interventions comportementales. D'autres se basent sur le design et l'implémentation. D'autres enfin, sont hybrides. Aucun modèle n'est consensuel ou dominant actuellement.

Conclusion : L'usage croissant des INM encouragé par les médias et l'arrivée dans le secteur de la santé des industriels des nouvelles technologies et de la nutrition exige qu'un modèle consensuel de validation clinique et de surveillance soit adopté. A ce jour, force est de constater que ce n'est pas le cas. Leur nombre augmente même, nous en avons identifié 17. Cette diversité réduit la comparabilité des résultats des études et risque de multiplier les erreurs de prescription et les mésusages.

Mots-clés

Recherche clinique ; Intervention non médicamenteuse ; Validation ; Paradigme ; Surveillance, Méthodologie ; Efficacité ; Innocuité ; Coût-efficacité

Abstract

Introduction: More and more non-pharmacological interventions (NPIs) are prescribed by doctors for patients with chronic disease, as additional or alternative paths to conventional treatments. Some are recommended by other professionals. The offer of NPIs extends every day especially in the areas of nutrition, e-health and psychological adjustment to the disease. The aim of this work was to verify if there was a consensus model or dominant clinical validation and surveillance of these solutions as is the case for the drug and medical devices.

Material and method: We conducted a literature review on the validation and surveillance models of NPIs.



Results: We identified three models of validation, one inspired by the drug, one by behavioral interventions, one by engineering and based on the design and implementation (e.g., Agile, model Fogg). We also identified hybrid models (e.g., MOST, SMART). To date, no model predominates.

Conclusion: Patient expectations against NPIs reported by the media and the arrival in the health sector of industrial from new technologies and nutrition require the emergence of a consensus model of clinical validation and surveillance of NPIs. To date, no model predominates. This lack may multiply prescription errors and the risk of misuse.

Keywords

Clinical research; Non-pharmacological intervention; Validation; Paradigm; Surveillance; Methodology; Efficacy; Innocuity; Cost-efficacy

Introduction

Thérapeutiques complémentaires, interventions non médicamenteuses (INM), soins de support, médecines alternatives et complémentaires (MAC), médecines douces, thérapeutiques non conventionnelles... Tant de termes existent pour désigner ces méthodes non pharmacologiques, non génétiques, non chirurgicales, non implantables et non radioactives. Et pourtant, aucun terme ne fait l'unanimité et n'est reconnu par les autorités de santé et, par la même, régulé, encadré et valorisé. Cet article invite à réfléchir aux raisons qui entretiennent ce manque et propose une voie pour le combler.

Des flous multiples

Des flous sémantiques

Le médicament a fait sa révolution il y a une cinquantaine d'années avec l'avènement d'un processus de validation clinique admis et entériné par les autorités. « Jusqu'aux années soixante, nombre d'interventions thérapeutiques [médicamenteuses] n'avaient encore pour seule justification, si l'on peut dire, que la force de la routine, l'attachement crédule à des traditions, ou la généralisation à partir de quelques exemples occasionnels et anecdotiques abusivement appelés expérience professionnelle » [1]. Elle a permis de clarifier la notion de médicament, étant dans le Code de la Santé Publique « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives [...] pouvant être utilisées [...] en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Les dispositifs médicaux (DM) suivent la même logique depuis peu, une directive européenne les définissant comme « tout instrument, appareil, équipement logiciel, matière ou autre article [...] dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ».

Pour les INM, une tentative de définition a été proposée par la Haute Autorité de Santé en 2011. Elles concernent des « thérapeutiques nécessitant une participation active du patient en interaction ou non avec un professionnel spécialisé et faisant l'objet de recommandations de bonnes pratiques dont la validité est reconnue en France » [2]. La HAS distingue trois catégories, les règles hygiéno-diététiques, les traitements psychologiques et les thérapeutiques physiques. Cette définition reste imprécise.

Des flous techniques

Caractériser une INM, c'est se confronter à des amalgames entre des méta-catégories (ex., traitements psychologiques), des catégories (ex., psychothérapie) et des méthodes (ex., thérapie cognitivo-comportementale de 3^e génération). Les auteurs d'études cliniques ne détaillent pas suffisamment leur intervention. Ainsi, la description de l'INM est hétérogène d'une étude à l'autre. Certains auteurs insistent sur la dose (ex., durée, intensité, fréquence), d'autres sur la formation des intervenants (ex., manuel pour les études multicentriques), d'autres sur les techniques utilisées. Sur ce dernier point, Michie *et al.* (2013) invitent les chercheurs en psychothérapie à suivre une taxonomie de 93 techniques de changement de comportement qu'ils nomment la *Behaviour Change Technique taxonomy* [3]. L'hétérogénéité actuelle de restitution des INM testées dans les études limite la reproductibilité de leurs effets et la généralisation des pratiques.



Des flous mécanistiques

Isoler un mécanisme d'action dans une logique causale linéaire chère à Pasteur convient à certains médicaments mais est une gageure dans les INM. Ces dernières font appel à plusieurs mécanismes/processus simultanés, du niveau biologique au niveau social en passant par les niveaux psychologique et comportemental. Si des travaux en laboratoire peuvent isoler un mécanisme, dans la « vraie vie » des patients, des mécanismes physiologiques et psychologiques agissent de concert sur les variables d'intérêt. La mécanistique d'une INM est ainsi plus complexe à délimiter qu'un médicament [4].

Des flous méthodologiques

En amont, la conception d'un protocole d'étude clinique peut différer d'une équipe à l'autre [5]. Des décisions peuvent être justifiées par des conditions de faisabilité et s'affranchir d'une logique strictement scientifique. Par exemple, le calcul du nombre de sujets dépend du choix du critère de jugement principal, l'analyse en intention de traiter n'est pas toujours retenue. Des décisions peuvent être prises pour tenter d'équilibrer la validité interne et la validité externe, et donc obtenir des résultats exploitables dans la « vraie vie » [6]. Mais une de nos méta-analyses montre que la qualité méthodologique influence la taille d'effet d'un résultat sur l'efficacité d'une INM [7].

En aval, une fois les études publiées, il est regrettable de constater que moins de 10 % des essais cliniques non médicamenteux publiés sont conservés dans les méta-analyses de type Cochrane. Ce tri extrêmement drastique réduit la portée des conclusions. La HAS a donc toute légitimité à conclure en 2011 qu'« au regard des critères habituellement considérés pour l'évaluation de l'efficacité des traitements médicamenteux, les études évaluant l'efficacité des thérapeutiques non médicamenteuses présentent pour la plupart des insuffisances méthodologiques » [2]. Dans cette lignée, des sociétés savantes restent aussi sceptiques en indiquant des grades d'efficacité de niveau B à C selon l'approche de l'*Evidence Based Medicine*. Que faire des 90 % des études non retenues dans ces méta-analyses et des études publiées dans une autre langue que l'anglais ? Des propositions sont faites pour tenter d'harmoniser la publication des résultats des essais cliniques non médicamenteux. Le *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT) a été développé à cette fin [8]. Une check-list a été établie récemment, la TIDieR check-list pour vérifier la qualité méthodologique d'un essai [9]. Force est de constater que l'on est loin du compte pour l'instant.

Des flous éthiques

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) dédiés à vérifier l'éthique de tout protocole de recherche clinique, sont bien gênés avec les essais non médicamenteux. Sans standards nationaux, européens ou internationaux, ils répondent de façon divergente d'un comité à l'autre. Des questions sont pourtant centrales :

- ▶ Est-ce que l'essai clinique n'a pas déjà été fait et à quel point l'innovation apporte de la nouveauté ?
- ▶ Comment a été défini le groupe contrôle ?
- ▶ Est-ce que le concepteur de l'INM peut être celui qui évalue ses bénéfices et en publie les résultats (autrement dit, les liens d'intérêts et éventuels conflits d'intérêt) ?

En outre, la déclaration des protocoles non médicamenteux reste une nébuleuse à ce jour. Un chercheur doit-il déclarer son protocole à l'OMS avec l'ICTRP (www.who.int/ictpr/about/en/), aux USA avec *Clinical Trials* (clinicaltrials.gov/), à l'Europe avec le *Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu) ou dans une structure privée comme *Controlled Trials* (www.controlled-trials.com) ? Rien n'est établi à ce jour de manière consensuelle pour les INM.

Des flous réglementaires

Les INM ne relèvent pas exactement de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM), ni de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) et de leurs pendants européens (EMA, EFSA). Elles se situent entre des produits de consommation courante et des traitements/soins. Un médicament a dû faire la preuve scientifique et clinique de sa valeur ajoutée, obtenir une autorisation de mise sur le marché, fournir les informations réglementaires à l'usager (catégorie pharmaco-thérapeutique, indications thérapeutiques, contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions à risque, posologie) et se soumettre à un processus de pharmacovigilance. Pour les INM, rien n'est aussi clair.



Des flous juridiques

Le périmètre médico-légal des INM n'est pas établi. Elles peuvent être proposées en première intention ou en dernier recours, de manière complémentaire ou alternative aux traitements conventionnels. Une INM peut être prescrite par un médecin, comme conseillée par un autre professionnel de santé ou un « coach ». Exige-t-on d'une INM la preuve d'une amélioration du service médical rendu sur une affection donnée, son niveau d'efficacité, son rapport bénéfices / risques et sa place dans la thérapeutique existante ? La réponse est non pour l'instant.

Des flous scientifiques

La publication des résultats des études interventionnelles sur les INM est sujette à controverses. Les revues scientifiques invitent les auteurs à suivre un plan de compte rendu d'un essai randomisé contrôlé appelé CONSORT, dont le dernier a été publié par Altman *et al.* [10]. Des extensions sont faites pour les INM [11]. Mais ce standard, voire ce dogme dans le médicament, n'est pas nécessairement exigé.

Un autre problème qui brouille l'information scientifique concerne les éditeurs de revue médicale. Des revues proposent que ce ne soit plus le lecteur qui paie pour lire une étude mais l'auteur pour la publier. Des dérives peuvent vite survenir.

Des modèles de validation des INM

Pour sortir de ces flous, il nous paraît nécessaire de converger vers un modèle consensuel de validation et de surveillance des INM comme ce fut le cas dans le médicament. Plusieurs auteurs font des propositions à ce titre, que nous avons classées en modèles médicamenteux, d'ingénierie, comportemental ou hybride (Tableau 1). Nous en avons identifié 17. Aucun ne prédomine aujourd'hui.

Tableau 1. Modèles de validation et de surveillance des INM proposés chronologiquement

Nom du modèle	Approche	Date	Institution	Auteurs
PRECEDE model	Médicamenteuse	1984		Green LW [12]
5-phase cancer control model	Médicamenteuse	1985		Greenwald <i>et al.</i> [13]
8-stage health promotion model	Médicamenteuse	1986		Flay BR [14]
Agile management	Ingénierie	2001		Beck <i>et al.</i> [15]
MOST	Hybride	2005		Collins <i>et al.</i> [16]
NIDA's stage model	Comportementale	2005		Carroll <i>et al.</i> [17]
SMART	Hybride	2005		Murphy <i>et al.</i> [18]
Complex interventions	Comportementale	2008	MRC	Craig <i>et al.</i> [19]
CONSORT for NPIs	Médicamenteuse	2008	CONSORT	Boutron <i>et al.</i> [20]
Fogg behavioral model	Comportementale	2009		Fogg BJ [21]
Internet intervention model	Comportementale	2009		Ritterband <i>et al.</i> [22]
mHealth development and evaluation framework	Hybride	2012		Whittaker <i>et al.</i> [23]
MAST	Hybride	2012		Kidholm <i>et al.</i> [24]
EVOLVE	Comportementale	2013		Peterson <i>et al.</i> [25]
Persuasive System Design	Comportementale	2013		Oinas-Kukkonen <i>et al.</i> [26]
Intervention Mapping	Comportementale	2015		Kok <i>et al.</i> [27]
ORBIT	Médicamenteuse	2015	NIH	Czajkowski <i>et al.</i> [28]



Par exemple, le *National Institutes of Health* (NIH) propose le modèle *Obesity-Related Behavioral Intervention Trials* (ORBIT) pour tester une INM [28]. Il s'inspire du modèle pharmaceutique classique (Fig. 1). Il inclut une phase préclinique (recherche fondamentale), une phase I (définition de l'intervention), une phase II (preuve de concept et étude pilote). Il insiste sur ces deux phases préparatoires avant de passer à une phase III correspondant à essai randomisé contrôlé pour les preuves d'efficacité puis à une phase IV pour les preuves d'efficience.

Un autre modèle proposé par le Medical Research Council (MRC) en Grande-Bretagne est dédié aux interventions complexes et s'appuie sur une approche comportementale (Fig. 2) [19].

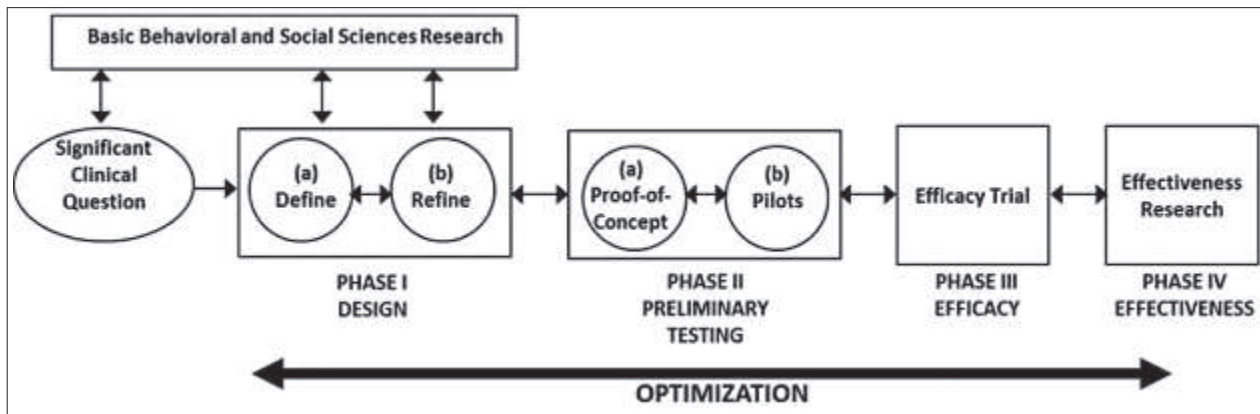


Figure 1
Le modèle ORBIT (NIH, États-Unis)

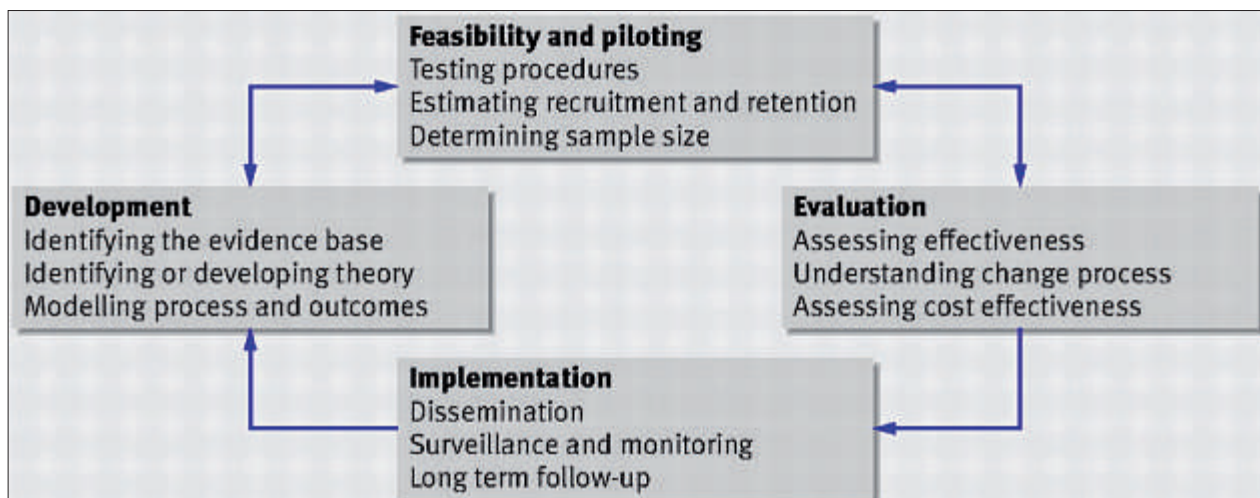


Figure 2
Modèle des interventions complexes (MRC, Grande-Bretagne)

Une proposition alternative

Nous réfléchissons au sein d'une association internationale de chercheurs, l'*International Behavioral Trials Network* et de la Plateforme universitaire CEPS de Montpellier à proposer un modèle pragmatique tenant compte de l'évolution vers des théories intégrées (multi-mécanismes), de l'amélioration de la qualité des mesures en santé, des progrès des analyses multi-marqueurs et de la vitesse d'innovation dans les INM [29, 4]. Il se fonde sur l'approche poppérienne qui veut que toute méthode scientifique repose sur la « formulation d'hypothèses réfutables par des expériences reproductibles » [30]. Par conséquent, il défend l'idée que l'essai randomisé contrôlé et les méta-analyses restent la clé de voûte de la démonstration de l'efficacité d'une INM (Fig. 3). En amont, ce modèle invite à la réalisation d'une étude de preuve de concept évaluant notamment des aspects de sécurité et en aval, la mise en place d'une surveillance. Ces trois étapes devraient être créées une fois que l'INM aura été précisément caractérisée et ciblée sur une population donnée. Une INM correspond ainsi une « méthode efficiente et efficace sur



la santé humaine. Cette méthode, non invasive, prend la forme d'un produit, d'un programme ou d'un service. Elle a une action observable (bénéfices et risques mesurables allant au-delà du simple avis du consommateur) sur des indicateurs de santé et de qualité de vie et peut être reliée à des mécanismes biologiques et/ou des processus psychologiques identifiés. Elle peut également avoir un impact positif sur des comportements de santé et des indicateurs socio-économiques » (Plateforme CEPS, avril 2016).

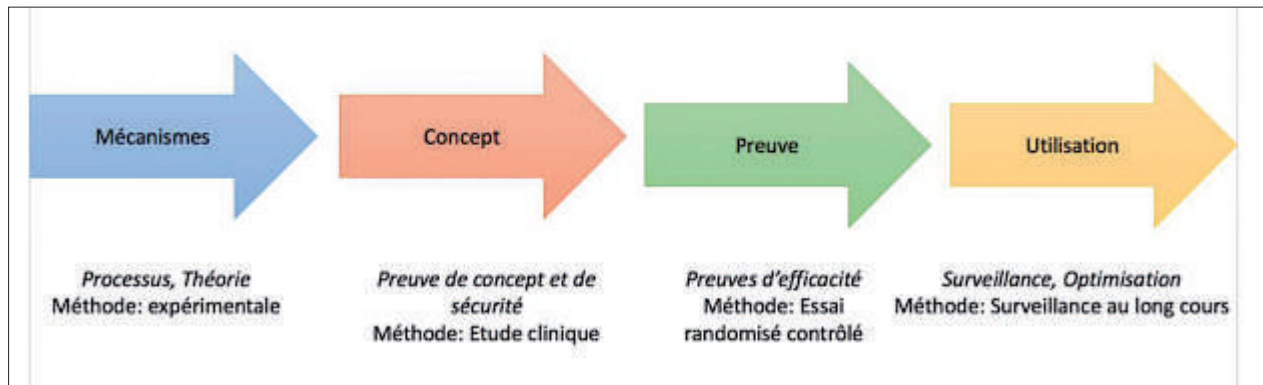


Figure 3
Modèle de validation et de surveillance d'une INM (Plateforme CEPS)

Conclusion

Les attentes des patients relayées par les médias et l'arrivée dans le secteur de la santé d'acteurs des nouvelles technologies proposant des produits à cycle court (ex., objets connectés), de la nutrition (ex., compléments alimentaires) et de l'ajustement à une maladie chronique (ex., mindfulness) justifient le besoin d'un modèle consensuel de validation clinique et de surveillance des INM. Ce modèle devra nécessairement différer de celui médicament. Notre revue de la littérature a recensé 17 modèles alternatifs dont aucun ne prédomine aujourd'hui. Cette multiplicité risque de provoquer des amalgames sémantiques, des prescriptions inappropriées et des mésusages. Nous plaçons pour le maintien d'une phase clinique préalable malgré la pression des tenants du big data et des analyses a posteriori et de producteurs prétendant que leur produit est sans risque pour la santé.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les membres de la Plateforme CEPS (www.cepsplatform.eu).

Références

1. Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques: Théorie, pratique et critique. Paris: Lavoisier 2006. p. 13.
2. Haute Autorité de Santé. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées. Paris: HAS Edition; 2011.
3. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W *et al.* The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013;46(1):81-5. doi: 10.1007/s12160-013-9486-6
4. Ninot G. Démontrer l'efficacité des interventions non médicamenteuses : Question de points de vue. Montpellier: PULM 2013.
5. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidem* 2009;62:499-505. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.01.012
6. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365:82-93.
7. Carayol M, Delpierre C, Bernard P, Ninot G. Population-, intervention- and methodology-related characteristics of clinical trials impact exercise efficacy during adjuvant therapy for breast cancer: a meta-regression analysis. *Psycho-Oncol* 2015;24(7):737-47. doi: 10.1002/pon.3727
8. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158(3):200-07. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583.



9. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D *et al.* Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014;348:g1687. doi: 10.1136/bmj.g1687.
10. Altman DG, Moher D, Schulz KF. Improving the reporting of randomised trials: the CONSORT Statement and beyond. *Statement Med* 2012;31(25):2985-97. doi: 10.1002/sim.5402
11. Boutron I, Ravaud P, Moher D. *Randomized clinical trials of non pharmacological treatments*. Boca Raton (FL): CRC Press Taylor and Francis; 2012.
12. Green LW. Modifying and developing health behavior. *Annu Rev Public Health* 1984;5:215-36.
13. Greenwald P, Cullen JW. The new emphasis in cancer control. *J Nation Cancer Instit* 1985;74(3):543-51.
14. Flay BR. Efficacy and effectiveness trials (and other phases of research) in the development of health promotion programs. *Prevent Med* 1986;15:451-74.
15. Beck K, Beedle M, Bennekum A, Cockburn A, Cunningham W, Fowler M, Grenning J, Highsmith J, Hunt A, Jeffries R, Kern J, Marick B, Martin R, Mellor S, Schwaber K, Sutherland J, Thomas D. *Manifesto for Agile software development* www.agilemanifesto.org. 2001.
16. Collins LM, Murphy SA, Nair VN, Strecher VJ. A strategy for optimizing and evaluating behavioral interventions. *Ann Behav Med* 2005;30(1):65-73.
17. Carroll KM, Onken LS. Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psychiatr* 2005;162(8):1452-60.
18. Murphy SA. An experimental design for the development of adaptive treatment strategies. *Statistics Med* 2005;24(10):1455-81.
19. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Brit Med J* 2008; 337:a1655. doi: 10.1136/bmj.a1655
20. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008;148(4):295-309.
21. Fogg BJ. A behavior model for persuasive design. Conference Presented at Persuasive: Claremont (CA); 2009.
22. Ritterband LM, Thorndike FP, Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA. A Behavior Change Model for Internet Interventions. *Ann Behavior Med* 2009;38(1):18-27. doi: 10.1007/s12160-009-9133-4
23. Whittaker R, Merry S, Dorey E, Maddison R. A Development and evaluation process for mHealth interventions: Examples from New Zealand. *J Health Com* 2012;17:11-21. doi: 10.1080/10810730.2011.649103
24. Kidholm K, Ekeland AG, Jensen LK, Rasmussen J, Pedersen CD, Bowes A, Flottorp SA, Bech M. A model for assessment of telemedicine applications: mast. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28(1):44-51. doi: 10.1017/S0266462311000638
25. Peterson JC, Czajkowski SM, Charlson ME, Link AR, Wells MT, Isen AM *et al.* Translating basic behavioral and social science research to clinical application: The EVOLVE mixed methods approach. *J Consult Clin Psychol* 2013;81(2):217-30. doi: 10.1037/a0029909
26. Oinas-Kukkonen H. A foundation for the study of behavior change support systems. *Pers Ubiquit Comput* 2013;17(6):1223-35.
27. Kok G, Gottlieb NH, Peters GY, Mullen PD, Parcel GS, Ruitter RA *et al.* A taxonomy of behaviour change methods: an Intervention Mapping approach. *Health Psychol Rev* 2015;1-16.
28. Czajkowski SM, Powell LH, Adler N, Naar-King S, Reynolds KD, Hunter CM *et al.* From ideas to efficacy: The ORBIT model for developing behavioral treatments for chronic diseases. *Health Psychol* 2015; 34(10):971-82. doi: 10.1037/hea0000161
29. Bacon SL, Lavoie KL, Ninot G, Czajkowski S, Freedland KE, Michie S, Montgomery P, Powell LH, Spring B. An international perspective on improving the quality and potential of behavioral clinical trials. *Current Cardiovasc Risk Report* 2015;9(427):2-6. doi: 10.1136/bmjresp-2015-000083
30. Falissard B. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie*. Paris: Masson; 2005. p. 5.

Lien d'intérêt : aucun