Quel niveau de preuve faut-il exiger en nutrition pour établir des recommandations ?¹

Eric BRUCKERT

Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Service endocrinologie et prévention
des maladies cardiovasculaires,
Pavillon Husson Mourier,
15 avenue de la nouvelle Pitié,
Paris
<eric.bruckert@psl.aphp.fr>

Abstract: Like what is done for medical practice, any recommendations on nutrition must be built on a body of evidence to establish the credibility. But what level of evidence does it require? The levels of evidence in nutrition should be improved. Indeed, the fantastic wealth of information undermines the profession, and may be harmful to patients. However, it is not possible to have a level of evidence in the field of nutrition equivalent to that required for the drug. This conference examines the contribution in terms of level of evidence of various epidemiological studies: observational studies, intervention studies, meta-analysis. Finally, the inclusion of all this elements – meta-analysis of observational studies and intervention studies, pathophysiology, is still the best way to bring credibility to the recommendations in nutrition.

Key words: level of evidence, cardiovascular prevention

Niveau de preuve et classe de recommandation

En tant que responsable d'un service impliqué dans la prévention des maladies cardiovasculaires depuis des années, je m'interroge sur le niveau de preuve qu'il faut exiger en nutrition avant d'implémenter des conseils aux patients (*encadré 1*).

En cardiologie comme dans le domaine de la prévention des maladies cardiovasculaires, la notion de niveau de preuve a pris une grande importance. Ce qui signifie que plus un seul médicament n'arrive sur le marché sur le marché sans être associé à un niveau de preuve en termes de diminution des événements cliniques.

Une approche nouvelle qui représente un changement fondamental par rapport à ce qui se faisait-il y a encore 15 ou 20 ans. On ne se contente plus d'un impact

favorable sur les taux de HDL-cholestérol (une augmentation) ou de VDL-cholestérol (une diminution). Même doublant le taux de bon cholestérol, un médicament, aujourd'hui n'arrivera sur le marché qu'une fois la preuve établie de la diminution des infarctus du myocarde ou de la mortalité cardiovasculaire qui lui sont associées.

Un changement tout autant fondamental est également survenu en ce qui concerne les recommandations de pratiques médicales. Aucune recommandation aujourd'hui, n'est proposée sans être graduée selon son niveau de classe, compris entre 1 correspondant à une recommandation très forte qu'il faut absolument faire, et 3 pour une recommandation à l'inverse qu'il ne faut pas faire (*figure 1*).

Le niveau de preuve est également rapporté à 3 niveaux : un niveau A le plus élevé, un niveau B intermédiaire et un niveau C le plus faible, lequel exigeant des recommandations à consensus d'experts. Ce qui ne veut pas dire qu'on ne peut pas faire des recommandations. Un niveau de preuve C peut très bien être associé à une recommandation de classe 1.

Par exemple, nous pensons que même sans un niveau de preuve élevé on ne peut pas ne pas faire un électrocardiogramme à un patient qui se plaindrait d'une douleur dans la poitrine.

En médecine toutes les thérapeutiques ou actions diagnostiques ne reposent pas obligatoirement sur un niveau de preuve élevé. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine de la pédiatrie ou les études sont difficiles à conduire.

Ces situations mises à part et pour en venir au thème de cette conférence, il est devenu effectivement fondamental d'essayer d'améliorer le niveau de preuve en nutrition. La multiplication des affirmations fantaisistes qui inondent les médias et souvent véhiculées par des « nutritionnistes », décrédibilisent l'ensemble de la profession, sont potentiellement dangereuses et constituent au fond une manipulation de la population.

Les patients viennent vers nous en consultation, porteurs de messages faux qui constituent une bonne partie du problème.

Sur un autre plan, il faut reconnaître qu'on ne peut pas disposer en nutrition du même niveau de preuve que dans le

¹Conférence prononcée dans le cadre des conférences du Fonds français alimentation & santé, le 27 septembre 2011, Paris

Encadré 1 Conflits d'intérêts

Le Pr. Bruckert déclare :

- Être inventeur principal dans le cadre du brevet apnée du sommeil et fibraté (Solvay)
- Être expert à l'HAS et AFSSAPS.
- Être investigateur principal de recherche menée par Genfit (GFT), Danone, Fondation Cœur et Artères, Genzyme
- Avoir reçu un financement pour des projets de recherche Université du Canada, MSD-SP, GENFIT, Novartis, Unilever, GSK
- Avoir animé des réunions de formation médicale, et/ou avoir eu une activité de consultant, et/ou d'intervenant pour les laboratoires MSD-SP, Pfizer, Astra Zeneca, Novonordisk, Danone, Lu-Kraft, Unilever, AMT, Genzyme

domaine du médicament. Des études d'intervention rigoureuses ne peuvent pas être réalisées faute de placebo pour certains aliments ou de la possibilité de remplacer un aliment-nutriments par un autre. Les méthodologies deviennent ainsi très complexes et par ailleurs l'alimentation est un tout car fréquemment c'est un comportement dans son ensemble qui pose problème. Enfin et contrairement à la prise de médicament, l'alimentation n'a pas pour unique vocation de nous maintenir en bonne santé.

L'étude de cas-témoins Interheart montre bien la difficulté d'établir le caractère bénéfique ou nocif d'un seul aliment.

Cette étude associant 52 pays et près de 30 000 participants avait pour but de comparer certains paramètres chez des patients ayant fait un infarctus du myocarde avec ceux d'un groupe témoin. En particulier elle permet de mettre en évidence une agrégation des comportements alimentaires. Trois types furent ainsi identifiés. Un comportement qualifié d'« oriental » regroupant tofu, soja ; un comportement « occidental » à base d'aliments frits, de snack, d'œufs, de viande, et un comportement « prudent » consommant beaucoup de fruits et légumes.

Si l'exposition au risque de MCV de ces groupes apparaît comme bien différenciée, l'étude montre aussi qu'il l'impossibilité de désigner un aliment en particulier comme responsable ou facteur de risque de MCV (figure 2).

Nous consommons des associations d'aliments et c'est bien là la difficulté du problème

Néanmoins les médias n'hésitent pas à véhiculer un grand nombre d'affirma-

tions posant problème du point de vue de leurs niveaux de preuves.

Ainsi :

- le chocolat protège des MCV ;
- les pépins de framboises protègent des cancers ;
- les acides gras du beurre sont bons pour la santé ;
- les AGPI donnent le cancer ;
- le beurre évite d'avoir la peau sèche.

Des limites des études d'observation : l'exemple des vitamines E et B

S'il est clair que l'affirmation d'un bénéfice santé, devrait toujours être associé à niveau de preuve satisfaisant, quelques exemples montreront la nécessité en particulier pour les professionnels de santé de garder un œil extrêmement critique sur les études d'observation.

Sont regroupées sous cette notion des études dont l'objectif est « d'identifier les facteurs associés à des événements de santé et ne reposant pas sur une démarche expérimentale »². Les événements de santé peuvent être la survenue d'une maladie, ou la protection vis-à-vis de cette même maladie. Les facteurs d'exposition peuvent être un risque (le tabac, tel ou tel comportement alimentaire) ou un bénéfice (par exemple un traitement). Leur but est toujours d'étayer avec la meilleure démarche possible les hypothèses testées à partir de ces observations.

² <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bios-tats/poly/POLY.Chp.15.4.html>

L'histoire de la vitamine E est de ce point de vue particulièrement édifiante.

De nombreuses études montraient en effet que les gens qui prenaient de la vitamine E, se révélaient nettement moins sujet à des maladies cardiovasculaires.

Une explication physiopathologique solide permettait de rendre compte de son rôle protecteur dans l'athérosclérose (figure 3). Enfin la vitamine E se révélait bénéfique sans présenter d'effet secondaire. Tout était ainsi réuni pour que la vitamine E soit remboursée par la sécurité sociale.

Voici par exemple une étude publiée en 1993 dans le *New England Journal of medicine* (figure 3) portant sur 39 910 Américains de 40 à 75 ans sans MCV.

Une évaluation de bonne qualité de la consommation de vitamine E avait été effectuée ainsi qu'un ajustement sur l'âge et les facteurs de risque CV pour ne pas attribuer à tort un lien entre la consommation de vitamine E et la réduction des MCV. Et conclusion : les sujets consommant la vitamine E présentaient en analyse multivariée, tenant compte de tous les autres paramètres, un risque relatif de faire une MCV de 0,64 soit une diminution très significative du risque de 36 %

Une autre étude toujours en 1993 publiée par le *New England Journal of Medicine* et portant sur 87 245 infirmières de 34 à 59 ans sans maladie cardiovasculaire ni cancer (figure 4) présentait des résultats extraordinairement similaires : les femmes du top quintile de consommation en vitamine E présentaient un risque relatif de faire une MCV de 0.66 soit une réduction très significative de 34 % après ajustement pour l'âge et le tabac.

Les études d'intervention sur des populations randomisées au hasard³ avec effet placebo *versus* vitamine E furent ainsi mises en œuvre dont les résultats

³ Mode de répartition permettant d'obtenir une composition rigoureusement semblable des 2 groupes de patients de l'essai, participant à l'essai, excepté en ce qui concerne l'intervention projetée : le premier groupe reçoit le traitement (Vita.E), tandis que le second reçoit le placebo (http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm)

⁴ http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting, evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

**Classification
objective et
indépendante du
niveau des
recommandations et
du niveau de preuve**

Recommandations EAS et ESC, Atherosclerosis 2011

Table 2 Levels of evidence

Level of Evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of Evidence B	Data derived from a single randomized clinical trials or large non-randomized studies.
Level of Evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Figure 1. Le niveau de preuve est utilisé systématiquement dans les recommandations de pratique médicale

purent être étudiés en méta-analyse. Cette méthode consiste à rassembler (méta) les données issues d'études comparables et à les réanalyser au moyen d'outils statistiques adéquats ce qui permet avec un nombre important de

patients et d'événements d'arriver à des conclusions plus solides que ne le permettaient les études individuelles. »⁴.

Réalisées par la Cochrane, un institut présentant une solide réputation d'indépendance ces analyses ont porté

sur des effectifs considérables (232 550 participants dont 164 439 en prévention primaire (pas de maladie au départ)) randomisé dans des essais vitamine E ou anti-oxydant vs placebo.

Globalement l'étude du risque relatif de faire une MCV ainsi évalué, révèle que la vitamine E est strictement d'aucun effet préventif sur le risque de MCV (figure 5), et loin d'atténuer l'effet des facteurs mis en cause (tabac, diabète, LDL-c et HTA) elle apparaît comme associée en méta-analyse, à une augmentation significative de la mortalité.

Des explications *a posteriori* ont été avancées pour justifier ces résultats, mettant en cause la dose, le caractère non naturel de la vitamine E utilisée dans les études, la qualité de la population, etc. Et les études se poursuivant on s'aperçoit aujourd'hui que chez l'animal la vitamine E aurait plutôt un effet pro-oxydant. Quoi qu'il en soit, une erreur fondamentale et historique a bel et bien été commise.

Une erreur semblable a été faite dans un champ de la prévention cardiovasculaire concernant l'homocystéine une substance pro-inflammatoire dont le rôle dans l'athérosclérose a été suspecté.

Figure 2. Études des habitudes alimentaires dans INTERHEART. D'après Iqbal R, et al. Circulation 2008; 118 : 1929.

Figure 3. Le processus d'oxydation : le mauvais cholestérol oxydé provoque le début de l'athérosclérose

Alors que des études d'observation ont conclu à l'implication d'une élévation de l'homocystéine dans la genèse des maladies cardiovasculaires, toutes les études d'intervention se sont révélées négatives. Une étude française publiée en 2010, a testé les vitamines du groupe B à doses nutritionnelles (et non plus de fortes doses) *versus* un placebo confirme que quand on prend la vitamine B on a une baisse de l'homocystéine dans le sang mais aucun effet préventif sur le risque MCV sinon même une légère augmentation de la mortalité totale (figure 6).

Ces résultats devraient être gardés en mémoire tant ils mettent en évidence la possibilité d'une discordance spectaculaire entre ce qu'on observe à travers les études d'observation, et les effets réels mis en évidence par les études d'intervention.

Le rôle complexe du comportement

L'envie de se maintenir en bonne santé

Pourquoi une telle discordance ? Pourquoi les études d'observation trouvent-elles des relations qui ne se confirment pas en intervention, c'est-à-dire dans des études qui donnent le véritable signe de l'efficacité ?

Le vrai problème tient à la complexité des comportements humains.

Le fait de consommer des vitamines, des antioxydants, de boire 2 verres de vin (ou de prendre un traitement hormonal de la ménopause) connote un comportement (l'envie de se maintenir en bonne santé), un état psychologique (une humeur non dépressive) et souvent un niveau socio-

culturel différents de ceux qui ne se comportent pas ainsi. Or, il est très difficile voire impossible de faire un ajustement correct sur ces différents facteurs d'autant plus qu'ils peuvent être associés

Tel est le problème de fond que l'on ne sait pas traiter et qui très certainement explique cette discordance importante entre observations et interventions.

Lorsqu'on a envie de se maintenir en bonne santé on est effectivement en meilleure santé

Ces différents comportements et le niveau socioculturel jouent un rôle majeur dans le risque cardiovasculaire. Une situation dont sont conscients bien des auteurs lorsque leurs observations sont conduites rigoureusement. Ainsi dans l'étude de 1993 sur la vitamine E les auteurs prudents signalent que l'asso-

Etude chez 87,245 infirmières de 34 à 59 ans sans maladie cardiovasculaire ni cancer. Questionnaires détaillés sur leur consommation de vitamine E en plus des autres nutriments.

Suivi de 8 ans, 552 cas d'événements CV majeurs (437 IDM et 115 décès CV)

Les femmes du top quintile de consommation en vitamine E avait un RR de 0,66 (95 % CI, 0,50-0,87) après ajustement pour l'âge et le tabac

Ajustements multiples pour d'autres nutriments incluant les antioxydants : même résultats. Les femmes ayant consommé de la vitamine E pendant une courte période n'avaient pas de diminution du risque alors que celles qui avaient une consommation pendant plus de 2 ans avaient un RR de 0,59 (95 % CI, 0,38-0,91)

Figure 4. Études épidémiologiques d'observation et lien entre vit. E et MCV. D'après Stampfer MJ et al., N Engl J Med 1993

ciation avec le risque CV n'est pas synonyme d'effet préventif : « *Although these prospective data do not prove a cause-and-effect relation, they suggest that among middle-aged women the use of vitamin E supplements is associated with a reduced risk of coronary heart disease. Randomized trials of vitamin E in the primary and secondary prevention of coronary disease are being conducted; public policy recommendations about the widespread use of vitamin E should await the results of these trials.* »

« La télévision tue »

Un autre exemple de la complexité des comportements est illustré par la rela-

tion entre télévision et santé. Une étude publiée dans *Circulation* en 2010 a ainsi établi que le temps passé devant la télévision était linéairement corrélé aux facteurs de risque cardiometabolique.

Portant sur les habitudes de vie de 8 800 adultes et après ajustement sur âge, sexe, tour de taille et niveau d'activité physique, l'étude montre que chaque heure passée devant sa télévision quotidiennement est associée à une augmentation de :

- 11 % des décès toutes causes ;
- 9 % des décès par cancer ;
- 18 % des risques de maladie cardiovasculaire associée au décès.

Figure 5. Comparaison des études de bonne et mauvaise qualité par la meta-analyse de la Cochrane. D'après Bjelakovic G et al. Cochrane database of systematic review 2008.

Pourquoi ?

Ce qui montre bien qu'on n'arrive pas à ajuster correctement sur tout ce qui sous-tend nos comportements.

Alcool, santé, statut social et MCV

Peut-on mesurer l'action cardioprotectrice de l'alcool souvent évoquée ?

La consommation d'alcool est de fait liée à un ensemble de paramètres comportementaux dont il est très difficile de faire abstraction.

C'est ce que vient de vérifier une étude de Boris Hansel et ses collègues portant sur 149 773 personnes de la Communauté urbaine de Paris-Ile-de-France et récemment publiée dans *L'European Journal of Clinical Nutrition*.

Si a bien été vérifié le fait que les personnes buvant modérément présentent un moindre risque de faire une MCV que les abstinents totaux ou les gros buveurs, les résultats ont aussi montré qu'une consommation modérée d'alcool est également un puissant marqueur général d'un statut social optimal et donc d'un meilleur état de santé et que tel pourrait bien être la raison principale de cet effet protecteur d'une consommation modérée.

L'effet placebo

L'effet *placebo* est une autre manifestation de l'impact des affects associés au comportement sur le résultat des études, et que les études d'intervention justement se doivent de prendre en compte.

D'où ce traitement inactif, le *placebo*, administré en double aveugle, à l'insu du sujet comme à l'insu du médecin, dans le cadre des études d'intervention lorsqu'elles sont rigoureuses.

Il a été constaté en effet une association très stricte entre l'observance, le fait de prendre scrupuleusement son médicament-*placebo* et la mortalité : pour les maladies cardio-vasculaires par exemple le taux de mortalité est abaissé de 44 % chez les personnes prenant scrupuleusement leur *placebo* (du latin « je plais »).

Sur l'hypertension artérielle autre exemple, l'effet placebo se traduit par une baisse statistique de 2 à 3 mm de mercure au bout d'un mois et demi. La prise d'un *placebo*, impacte le niveau de sécrétion de cortisol (une hormone stéroïde sécrétée par la glande surrénale

Figure 6. Vitamines B et risque CV en étude d'intervention. D'après Galan S, et al. Br J Med 2010

à partir du cholestérol) et par ce biais a un effet sur la tension artérielle.

Par ailleurs le placebo a tout une série d'impacts sur la santé (figure 7).

Il a aussi été montré dans de grandes études portant sur des milliers de sujets une corrélation entre le fait de prendre un placebo et l'augmentation du risque de se mettre en arrêt maladie. Comme si le fait de prendre ce qui se présente comme un « médicament » sur une longue durée inclinait plus facilement à se sentir malade.

L'analyse des mécanismes à l'œuvre derrière l'effet placebo est sans conteste un immense chantier qui s'ouvre à la recherche.

Autres limites pragmatiques des études d'intervention en nutrition

Certaines populations sont difficiles à étudier, par exemple les enfants. Tout ce qui est fait en pédiatrie est extrapolé des

données et résultats obtenus chez les adultes. En conséquence les préconisations y sont d'un niveau de preuve moins élevé.

Une autre limite des études d'intervention tient à la difficulté, et même à l'impossibilité dans certains cas de constituer un placebo. Ainsi, il n'est tout simplement pas possible, faute d'un placebo disponible, d'étudier en double aveugle l'effet sur la santé du poisson, du vin rouge, des amandes (dont le caractère protecteur de MCV est pourtant très souvent avancé).

Le coût des études en nutrition (où le rapport investissement/rentabilité est plus élevé en alimentation que dans le domaine des médicaments) est également un facteur limitant, spécialement dans un pays où de grandes études nutritionnelles sont rarement prises en charge par la puissance publique. Or, pour être de bonne qualité, les études en nutrition doivent porter sur des cohortes importantes (plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de sujets)

Enfin les études ne sont pas toujours extrapolables à toutes les populations et ne présentent pas une validité infinie dans le temps (le contexte peut changer) : ainsi les études les plus récentes montrent que les oméga-3 ne protègent pas des MCV, le profil de la population ayant changé.

Risque et niveau de preuve

Face au risque un faible niveau de preuve suffit

Autant un niveau de preuve élevé est nécessaire pour recevoir des allégations portant sur le caractère protecteur d'un médicament ou d'un nutriment, autant face à un risque existant un niveau de preuve faible est suffisant pour légitimer une contre-indication.

Deux exemples illustreront ces situations.

Les acides gras *trans* : malgré le faible niveau de preuve de leurs effets toxiques, la seule présence d'étude d'observation sur l'augmentation du taux de cholestérol LDL qui leur serait associée, a suffi pour préconiser leur diminution dans l'alimentation !

Les amandes à l'inverse sont un produit que les études révèlent comme corrélé à

Mechanisms	
Pain	Activation endogenous opioids and dopamine (placebo): activation of cholecystikinin and deactivation of dopamine (nocebo) ^{8,11}
Parkinson's disease	Activation of dopamine in the striatum and changes in activity of neurons in basal ganglia and thalamus ^{1b-11}
Depression	Changes of electrical and metabolic activity in different brain regions (eg. ventral striatum) ^{16,11}
Anxiety	Changes in activity of the anterior cingulate and orbitofrontal cortices; genetic variants of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase ²
Addiction	Changes of metabolic activity in different brain regions ¹¹
Autonomic responses to deep brain stimulation	Changes of neuronal excitability in limbic regions ¹¹
Cardiovascular system	Reduction of β -adrenergic activity of heart ¹²
Respiratory system	Conditioning of opioid receptors in the respiratory centres ¹³
Immune system	Conditioning of some immune mediators (eg. interleukin 2, interferon γ , lymphocytes) ^{16,11}
Endocrine system	Conditioning of some hormones (eg. growth hormone cortisol) ¹⁶
Physical performance	Activation of endogenous opioids and increased muscle work ^{16,11}
Alzheimer's disease	Prefrontal executive control and functional connectivity of prefrontal areas ¹¹

Table: Mechanisms for placebo effects in medical conditions and physiological systems

Figure 7. Le plus souvent le placebo est important comme comparateur. Analyse systématique de l'effet placebo. D'après Lancet fev 2010

Figure 8. Le niveau de preuve n'est pas une donnée dichotomique.

une diminution du cholestérol, seulement aucune étude n'a pu être faite en double aveugle dans la mesure où l'on ne sait pas fabriquer le placebo d'une amande. Il n'est donc pas possible de démontrer de façon formelle que la consommation d'amandes diminue effectivement le niveau de cholestérol. Et toute allégation à leur sujet ne serait pas recevable faute d'un niveau de preuve suffisant.

Pourtant les amandes sont un produit intéressant, meilleur que la plupart des produits consommés par exemple à l'apéritif et de plus satiétogène.

L'usage du niveau de preuve doit aussi parfois tenir compte des situations particulières. Ainsi il serait difficile en cas de risque faible, de supprimer un aliment peu cher et largement consommé, d'autant que sa suppression pourrait entraîner un nouveau comportement aussi risqué.

Parfois le risque peut ne concerner qu'une population particulière : doit-on mettre en garde contre le jus de pam-

plousse sous prétexte, que sous statine, il peut entraîner le doublement de la teneur en certaines statines dans le sang ?

Le niveau de preuve n'est pas une donnée binaire

Comment s'y repérer donc en matière de niveau de preuve ?

Si on prend l'exemple des MCV on s'aperçoit que les niveaux de preuve associés aux études se répartissent selon une espèce de gradient (figure 8).

Une étude d'intervention avec une baisse de la morbidité des MCV, correspond au plus haut niveau de preuve.

Une étude portant sur un critère intermédiaire comme l'athérosclérose, apporte un niveau de preuve élevé mais plus faible.

Une étude sur le LDL-cholestérol qui est un facteur causatif des MCV, apporte un niveau de preuve relativement satisfaisant.

À l'inverse les études pathophysiologiques invitent à la plus grande prudence.

Une autre notion importante est l'utilisation de la méta-analyse permettant d'évaluer la qualité des études (j'ai rappelé plus haut leur importance dans le cas de la vitamine E)

Les critères de qualité d'une étude d'intervention pour le non-spécialiste

Afin de pouvoir évaluer et éventuellement critiquer les publications il convient d'examiner attentivement (c'est ce qui est enseigné aux étudiants) :

- la puissance de l'étude (particulièrement importante pour une étude de « non-effet ») et vérifier que le nombre de sujets concernés est important ;
- la randomisation : il est nécessaire qu'elle ait été réalisée au hasard par ordinateur et indépendamment des investigateurs ;
- le double aveugle : les produits doivent avoir été préparés indépendamment et être effectivement non reconnaissables ;
- le suivi : il doit être complet et concerner également les patients « perdus de vue » afin que le recensement des éventuels effets secondaires soit complet.

Conclusion

Il faut s'efforcer d'élever le niveau de preuve pour que le niveau d'information du grand public soit amélioré.

Il faut avoir un esprit critique et connaître les limites des études d'observation, connaître les critères de qualité des études d'intervention, se méfier des modes et des gourous

Les recommandations thérapeutiques et les consensus prenant en compte l'ensemble des éléments (études d'observation, d'intervention, physiopathologie) sont la meilleure base de réflexion et de préconisations dans notre domaine.