

5

Évaluation des programmes d'activité physique à visée de santé

Sur la question du lien entre activité physique et santé, tout paraît dit depuis longtemps. « Si nous pouvions donner à chaque individu la bonne quantité de nourriture et d'exercice, ni trop peu et ni trop, nous aurions trouvé le moyen le plus sûr pour la santé » (Hippocrate, 460 à 377 avant JC). Dès que l'on sort de ce principe général et des slogans marketing modernes comme « adoptez un style de vie plus actif pour améliorer votre santé » ou « bougez plus », le message se complexifie. En effet, l'OMS (2017) recommande une large palette de choix de pratique d'activité physique aux adultes de 18 à 64 ans (voir encadré), malades chroniques ou non. « Les adultes sédentaires ou limités par certaines maladies verront leur santé s'améliorer s'ils passent de la « sédentarité » à « un certain niveau » d'activité physique » (OMS, 2017). Aller plus loin implique de faire l'hypothèse que des programmes d'activités physiques spécifiques en termes de pratique corporelle, de modalité (dose, fréquence, durée...) et de contexte d'usage sont plus favorables à la santé que d'autres. C'est rentrer dans une logique de programmation de séances d'activités physiques adaptées (APA) ayant un objectif santé précis et un contenu fondé sur des données probantes (*Evidence Based Practice* en anglais). Ces programmes d'APA sont appelés des « thérapeutiques non médicamenteuses validées » (Haute Autorité de santé, 2011) ou des interventions non médicamenteuses. Dans cette logique, les bénéfices et les risques de chaque programme devraient être connus des professionnels, comme des usagers. Ces programmes devraient être intégrés dans tout parcours individuel santé et ajustés à l'évolution de la maladie et aux préférences des patients. Or, à ce jour, la Haute Autorité de santé reste prudente sur la généralisation de ces programmes notamment à cause d'études cliniques présentant des insuffisances sur le plan méthodologique (Haute Autorité de santé, 2011). Pour sortir de ces incertitudes, un besoin d'innovation et de standardisation des méthodes d'évaluation des programmes d'APA est nécessaire. Ce chapitre en donne les principaux arguments scientifiques.

Recommandations OMS sur les activités physiques pour les adultes de 18 à 64 ans (OMS, 2017)

« Les adultes âgés de 18 à 64 ans devraient pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.

L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes.

Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, les adultes devraient augmenter la durée de leur activité d'endurance d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.

Des exercices de renforcement musculaire faisant intervenir les principaux groupes musculaires devraient être pratiqués au moins deux jours par semaine. »

Un besoin de preuves d'efficacité des programmes d'activité physique adaptée

Depuis la nuit des temps, l'homme a essayé de soigner avec des méthodes corporelles ou psychocorporelles. Mais aujourd'hui, s'appuyer sur un mécanisme d'action ou combiner des exercices corporels issus de pratiques empiriques ne suffit plus dans un monde rationnel exigeant un maximum de bénéfices pour un minimum de risques et de dépenses. Les autorités, les financeurs de santé, les professionnels et en premier lieu les patients réclament des preuves d'efficacité et de sécurité, des cahiers des charges de mise en œuvre des programmes d'APA et des professionnels formés et responsables. La demande s'accélère sous la pression de six catégories d'acteurs :

- les patients devenus des consommateurs organisés en collectif et avertis par différentes sources informationnelles exigeant de connaître les effets d'un programme d'APA, les risques encourus pour leur santé et les contraintes (e.g., impact sur la vie quotidienne, montant de la prise en charge et coût du reste à charge) ;
- les professionnels des activités physiques souhaitant travailler sur la base de preuves scientifiques afin de maîtriser les risques et ainsi se différencier d'offres dangereuses et/ou sectaires ;
- les chercheurs convaincus aujourd'hui par les études animales et les cohortes observationnelles humaines de l'influence majeure des comportements sur la santé, sur la biologie avec l'avancée en âge (épigénétique, plasticité neuronale, réversibilité physiologique) et souhaitant mener des études interventionnelles de plus en plus ciblées (multiplication des congrès nationaux et internationaux sur le sujet) ;
- les sociétés savantes souhaitant préciser les arbres décisionnels de prescription et diffuser les bonnes pratiques ;

- l'Assurance Maladie, les mutuelles et les assureurs souhaitant identifier les responsabilités de chaque acteur, estimer les risques en cas de problème et contribuer financièrement aux programmes d'APA en fonction du « meilleur rapport qualité-prix » et du gradient social des patients ;
- les décideurs de santé confrontés à une transition épidémiologique sans précédent dans l'histoire de l'humanité (nombre exponentiel de personnes malades chroniques et de personnes de plus de 60 ans) qui attendent de connaître les meilleures stratégies en matière de programme d'APA.

Ainsi, la demande de preuves d'efficacité des programmes d'APA pour chaque maladie chronique se fait croissante, tant au niveau des bénéfices (efficacité), qu'aux niveaux des risques (effets secondaires et risques d'interaction avec d'autres thérapeutiques), de l'utilité (coûts-efficacité), des contraintes (fardeau supplémentaire) et de l'impact sur la qualité de vie.

Études interventionnelles ciblées

La recherche fondamentale est nécessaire pour comprendre les mécanismes biopsychosociaux qui relient la pratique d'une activité physique à la santé des patients malades chroniques. Des études de cohorte (aussi appelées observationnelles) sont également utiles pour isoler des déterminants de ces pratiques. Par exemple, une étude de suivi sur 6 ans (6 213 hommes testés sur tapis roulant) montre une relation entre la dépense métabolique mesurée en MET et la durée de vie. Les hommes (patients ou personnes en bonne santé) ayant une dépense métabolique supérieure à 8 MET avaient une meilleure survie par rapport aux personnes dont la dépense métabolique était inférieure à 5 MET (Myers et coll., 2002). Mais, ces études ne permettent pas de démontrer l'efficacité d'un programme d'APA, ni d'en préciser le contenu et les conditions de mise en œuvre. Ces preuves d'efficacité peuvent être obtenues par des études interventionnelles qui comparent un groupe de patients à qui l'on propose un programme d'APA innovant à un groupe témoin ou contrôle. Les méta-analyses et les revues systématiques destinées à faire la synthèse de ces essais font le constat actuellement du manque d'études de bonne qualité sur le plan méthodologique. Elles peuvent conclure sur l'efficacité d'un programme d'APA mais peinent à identifier le meilleur programme d'APA pour une maladie chronique donnée (bénéfices-risques, coûts-efficacité).

Des auteurs encouragent les chercheurs à s'intéresser davantage aux études interventionnelles et pas uniquement à se centrer sur la compréhension des mécanismes. Une « science des solutions » doit venir compléter la science des problèmes (Hawe et Potvin, 2009). Autrement dit, l'étude des preuves d'efficacité et des modalités de mise en œuvre d'un programme d'APA est

devenue aussi importante que la compréhension des mécanismes en jeu. De nombreuses agences étrangères soutiennent ce développement depuis le début des années 2010 comme le *National Institute of Health* (NIH) et le *National Center for Complementary and Integrative Health* (NCCIH) aux États-Unis, le *National Institute for Care and Health Excellence* (Nice) en Angleterre et le *Department of Health* en Australie. En Europe, des initiatives voient le jour avec le grand programme de recherche sur la santé et le bien-vieillir (Horizon 2020). En France, depuis peu, l'État soutient la création et le développement de structures comme l'Observatoire national de l'activité physique et de la sédentarité, la Plateforme qualité de vie et cancer, la Plateforme Ceps, le Collège universitaire français interdisciplinaire de médecine intégrative et complémentaire (Cumic). Des agences françaises comme l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (Anrs), l'Institut de recherche en santé publique (Iresp), l'Institut national du cancer (Inca) et l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) ont créé un groupe de travail pour améliorer la transférabilité des recherches interventionnelles non médicamenteuses. L'Académie nationale de médecine a publié plusieurs rapports sur le sujet notamment l'un sur la prévention (2013a) et un autre sur les soins complémentaires (2013b). Un organisme nouvellement créé, Santé publique France, s'implique également, comme la Haute Autorité de santé (Haute Autorité de santé, 2011). Des organismes représentant les patients (Ligue contre le Cancer par exemple), des fondations soutenant la recherche (Fondation ARC par exemple) et des sociétés savantes (Société de pneumologie de langue française, Association des chercheurs en activités physiques et sportives...) contribuent activement au développement de la recherche interventionnelle en France. Les centres hospitaliers s'ouvrent à ces études interventionnelles non médicamenteuses avec le soutien de Programmes hospitaliers de recherche clinique.

Ainsi, on assiste depuis 2010 à une multiplication d'essais cliniques testant l'efficacité de programmes d'APA ciblés pour un type de maladie chronique donné. À titre d'illustration, 23 essais cliniques randomisés étaient en cours de réalisation en 2013 dans le monde chez des patients souffrant d'un épisode dépressif majeur, représentant une augmentation de 60 % du nombre d'essais disponibles dans des publications (voir chapitre « Dépression »). L'enjeu n'est plus seulement de recommander l'augmentation de la pratique hebdomadaire d'activité physique mais de proposer des programmes efficaces et sûrs dont les effets sur la santé seront réels et durables. Ces programmes doivent limiter l'aggravation et les complications/récidives de la maladie chronique (visée de prévention tertiaire), réduire les symptômes et potentialiser les autres traitements (visée de soin), et dans certains cas, contribuer à guérir une maladie (visée de guérison).

Méthodes d'évaluation rigoureuses

Une phrase d'un ouvrage référence sur la recherche clinique retrace l'histoire du médicament en ces termes : « jusqu'aux années soixante, nombre d'interventions thérapeutiques 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 » (Bouvenot, 2006, p. XIII). En cinquante ans, la recherche clinique a permis de sortir des incertitudes et des pratiques empiriques dans l'utilisation des médicaments (Bhatt, 2010). Toute proportion gardée, cette phrase pourrait illustrer ce qui se passe de nos jours au quotidien dans l'intervention en APA auprès des patients malades chroniques. Les professionnels sont livrés à eux-mêmes et font essentiellement appel à leur formation initiale, à leur expérience personnelle et à leurs croyances pour programmer des séances en APA.

La rigueur méthodologique des études évaluant l'efficacité des programmes d'APA et plus largement des interventions non médicamenteuses n'a pas encore atteint le niveau d'exigence de celui des médicaments (Haute Autorité de santé, 2011) et des sciences expérimentales (Ioannidis, 2014). Les méta-analyses actuelles sont également perfectibles (Ioannidis et coll., 2015). La Haute Autorité de santé a ainsi toutes les raisons de conclure dans son rapport de 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 » (Haute Autorité de santé, 2011, p. 40). Ces constats invitent les chercheurs à mieux penser les méthodes d'évaluation et de méta-synthèse pour diminuer les risques de biais et ainsi rendre indiscutables les résultats des travaux réalisés. Ces recherches devraient s'inscrire dans une démarche épistémologique nommée la médecine fondée sur les preuves, plus connus sous l'appellation anglo-saxonne *Evidence Based Medicine* (EBM).

Avènement de l'*Evidence Based Medicine*

L'approche EBM a été développée par des épidémiologistes de l'Université de McMaster au Canada au début des années 1980 (Sackett et coll., 2000). Elle vise à fonder les décisions cliniques sur des connaissances théoriques, le jugement et l'expérience et ceci sur des preuves scientifiques (Sackett et coll., 2000). L'EBM s'applique à toutes les professions de la santé, de la thérapeutique à la prévention. L'EBM s'appuie sur trois piliers (Sackett et coll., 2007) :

- l'utilisation rigoureuse, explicite et judicieuse de la meilleure preuve actuelle dans la prise de décision pour le traitement individuel des patients ;
- la nécessité d'inclure les choix des patients dans le processus de décision ;
- l'expertise clinique. Les auteurs précisent que sans cette expertise clinique, la « pratique pourrait tomber sous la tyrannie de la preuve », puisque même les plus excellentes preuves externes peuvent être inapplicables ou inappropriées à un patient.

La notion de preuve correspond à une connaissance issue de recherches cliniques ayant obtenu des résultats valides et applicables dans la pratique clinique courante. Les méthodologies d'étude pour délivrer ces preuves sont les essais randomisés contrôlés, les méta-analyses, les études transversales, les études de cohorte et les études cas-témoins bien construites (Sackett et coll., 2000). Ces « preuves » ne remplacent pas le jugement et l'expérience, elles les complètent (Sackett et coll., 2000). Elles aident les professionnels de santé et de la prévention à suivre les innovations et à améliorer leur pratique.

L'avis sur l'efficacité d'une intervention est classé selon le niveau de preuve, du meilleur, le niveau A (méta-analyse issue de données d'essais randomisés contrôlés, essais randomisés contrôlés avec un bon indice de confiance et un suivi supérieur à 80 %), au moins bon, le niveau E (opinion d'experts ou étude exploratoire), en passant par des niveaux intermédiaires B (revue systématique d'études de cohorte, étude de cohorte individuelle ou essai randomisé contrôlé avec un suivi inférieur à 80 %), C (revue systématique d'études cas-témoins, étude cas-témoins de qualité) et D (série de cas, cohorte ou étude cas-témoins). Les sociétés savantes et les commissions consultatives utilisent de plus en plus cette grille de lecture pour émettre des recommandations sur une intervention auprès d'une population cible. Dans cette approche, l'essai randomisé contrôlé tient une place prépondérante dans la démonstration de preuves d'efficacité d'une solution de santé (Sackett et coll., 2000). Ce protocole d'évaluation permet d'établir une relation causale entre le programme d'APA et les bénéfices observés sur la santé et sur la qualité de vie des patients malades chroniques (Bacon et coll., 2015).

L'approche EBM comporte plusieurs intérêts : la mise à jour des connaissances dans des domaines qui progressent rapidement à l'échelle mondiale, la comparaison de l'efficacité des interventions, une confiance accrue des praticiens dans la prise de décision, une standardisation des bonnes pratiques, une rationalisation des moyens fondée sur une évaluation suivant une démarche qualité, une meilleure anticipation des résultats à attendre, un regard plus critique des résultats d'études, un ciblage plus précis des objectifs à atteindre selon les caractéristiques des patients, une meilleure formation

des praticiens et enfin, une amélioration de la communication intra-équipe, inter-équipe, avec le patient et avec ses proches.

De nombreuses études pilotes, aussi appelées études de faisabilité ou exploratoires, signalent des bénéfices de programmes d'APA dans l'amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie de patients malades chroniques. Certaines revues de la littérature comme par exemple celle d'Edwards et coll. (2017) pour les maladies cardiaques et celle de Schmitz et coll. (2015) pour les cancers du sein signalent même une diminution des coûts directs de santé (réduction des soins non programmés, diminution du nombre ou de la durée des hospitalisations...) et des coûts indirects (allègement des dépenses de l'aidant familial, diminution du délai de reprise du travail...). Malgré un nombre de publications d'études cliniques en constante augmentation depuis le début des années 2000 (Medline recensait 47 746 publications le 1^{er} janvier 2018), la plupart des revues systématiques souligne la faiblesse méthodologique de certaines études disponibles, obligeant leurs auteurs à les exclure des méta-analyses (ex. : Cooney et coll., 2013). De nombreux essais cliniques publiés sur l'activité physique présentent des biais (Ioannidis, 2014) et/ou manquent de puissance statistique notamment à cause d'un nombre insuffisant de patients inclus. Seules quelques maladies chroniques ont fait l'objet de nombreux essais cliniques comme les troubles dépressifs (voir chapitre « Dépression »), les maladies cardiovasculaires (voir chapitres « Insuffisance cardiaque chronique », « Artériopathie oblitérante des membres inférieurs », « Pathologies coronaires ») ou la bronchopneumopathie chronique obstructive – BPCO (voir chapitre « Bronchopneumopathie chronique obstructive »). L'ensemble de ces éléments encourage la réalisation d'essai randomisé⁷⁶ contrôlé de meilleure qualité (Boutron et coll., 2012 ; Ninot, 2013 ; Ioannidis, 2014 ; Bacon et coll., 2015).

Innover dans l'évaluation des programmes d'activité physique adaptée

Standardiser la rédaction des études cliniques

Si dans le médicament, le processus de restitution des études cliniques est défini et standardisé à un niveau international depuis longtemps (*World Medical Association*, 1997⁷⁷), ce n'est pas encore le cas pour les interventions

76. La randomisation signifie que les participants sont aléatoirement affectés dans un des deux bras de l'étude, soit à leur insu (simple aveugle), soit à l'insu également de l'expérimentateur (double aveugle).

77. WMA Declaration on Guidelines for Continuous Quality Improvement In Health Care. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-on-guidelines-for-continuous-quality-improvement-in-health-care/>

non médicamenteuses (Boutron et coll., 2012). L'objectif de l'étude n'est pas toujours clairement explicité dans l'article. La description des méthodes et la présentation des résultats sont souvent partielles. Par exemple, des essais randomisés contrôlés non médicamenteux ne détaillent pas toujours dans la même publication les effets de l'intervention en APA testée sur tous les critères évalués (efficacité, comportement, sécurité, satisfaction, utilité). Ces limites favorisent les erreurs d'interprétation de la part des lecteurs, chercheurs comme praticiens (Glasziou et coll., 2010). Elles freinent la réplification des résultats par de nouvelles études, ce qui est un principe fondamental de la science (reproductibilité des résultats).

De récentes initiatives visent à standardiser les procédures de compte rendu des études cliniques dans les publications. Elles facilitent le travail des revueurs des articles soumis aux revues scientifiques et l'exploitation des résultats dans des revues systématiques. Un groupe de scientifiques et de rédacteurs proposent le *Consolidated Standards of Reporting Trials* (Consort) pour améliorer la qualité des comptes rendus des essais cliniques⁷⁸. Il comprend une liste d'éléments à vérifier avant la soumission d'un article et un diagramme synthétique pour rendre compte de l'essai (Altman et coll., 2012). Des revues scientifiques et médicales de premier plan et des grands groupes éditoriaux l'ont adopté. Une déclinaison spécifique aux interventions non médicamenteuses est proposée pour le texte (Boutron et coll., 2008) et le résumé (Boutron et coll., 2017) de l'article.

Mieux décrire les programmes

Si une partie de l'effet d'un programme d'APA sur la santé de patients malades chroniques incombera toujours à la singularité du participant, du professionnel et de leur relation dans un contexte et un temps donnés, l'autre partie relève du programme, autrement dit d'un contenu et d'une organisation spécifiques. Cette intervention peut être décrite, observée, filmée, et comparée en tant que telle (Hoffmann et coll., 2016). Tout programme d'APA devrait ainsi pouvoir faire la preuve que son bénéfice ne résulte pas que de l'effet placebo (Hoffmann et coll., 2016), de l'effet Hawthorne ou de l'évolution naturelle de la maladie (Ollendick, 2014). Des travaux montrent par exemple que la méthode psychothérapeutique compte plus dans l'explication de son bénéfice à moyen terme que la personne qui l'anime (Horvath et coll., 2011 ; Haug et coll., 2012). La relation au patient compte surtout au début de l'intervention. De même, il est probable que le charisme du professionnel et la qualité de l'alliance thérapeutique jouent un rôle pour la

réussite d'un programme d'APA mais le contenu du programme sera déterminant. Encore faut-il que ce contenu soit clairement explicité. Or, la description des programmes d'APA s'avère trop succincte dans de nombreuses publications d'études cliniques (Glasziou et coll., 2014). Elle est la plupart du temps incomplète. Les auteurs mentionnent souvent le nom du programme d'APA (la marche nordique par exemple), la fréquence hebdomadaire des séances, la durée, l'intensité et la participation réelle aux séances (adhésion). Ils précisent plus rarement, le lieu de pratique, le cadre institutionnel, la formation de l'intervenant, la disponibilité d'un cahier des charges, le modèle théorique sous-jacent, les techniques psychopédagogiques utilisées et les aides financières inhérentes à la pratique. Glasziou et coll. (2008) ont évalué la qualité de la description des interventions médicamenteuses et non médicamenteuses dans 80 publications consécutives d'octobre 2005 à octobre 2006 : la description est satisfaisante pour 29 % des études non médicamenteuses comparée à 67 % pour les études médicamenteuses. Un autre travail montre que seulement 34 % des études non médicamenteuses donne des informations supplémentaires sur le contenu de l'intervention sur un site Internet (Hoffmann et coll., 2013). Des progrès restent à faire en la matière, y compris dans des pratiques revisitant des activités physiques anciennes comme le Chi Gong par exemple, dont des résultats semblent prometteurs (Lee et coll., 2007 ; Gueguen et coll., 2017). En tant qu'intervention non médicamenteuse, tout programme d'APA devrait ainsi disposer explicitement d'une appellation, d'objectifs précis sur des indicateurs de santé, d'une population cible, d'un modèle théorique (mécanismes d'action, processus psychologiques en jeu), d'un contenu (durée, fréquence, intensité, techniques, difficulté...), d'un niveau de qualification du professionnel et d'une liste de publications associées (Ninot et Carbonnel, 2016). Le tout devrait être rassemblé dans un cahier des charges accessible à tous. Ceci va être d'autant plus nécessaire à l'avenir que les programmes d'APA vont être intégrés dans des solutions multimodales nommées interventions complexes (Craig et coll., 2008 ; Moore et coll., 2015). Ces interventions vont faire appel à une combinaison d'interventions non médicamenteuses et de traitements biologiques pour prendre en charge un problème de santé.

Encourager les essais cliniques pragmatiques

Il est évidemment utile de comprendre le mode d'action d'un programme en APA par des travaux expérimentaux isolant chaque mécanisme biologique (ex. : inflammation, métabolisme). L'utilisation de modèles animaux s'avère pertinente. Cette logique réductionniste attribuable notamment à Louis Pasteur facilite la découverte de la molécule qui régule le mécanisme biologique

d'action en cas de pathologie. Elle a engendré les grandes innovations médicamenteuses du XX^e siècle. Mais cette logique ne s'applique pas strictement au domaine des APA. Un programme d'APA sollicite plusieurs mécanismes en parallèle, à tous les niveaux d'intégration du biochimique au social (Vina et coll., 2012). Il s'agit d'une « molécule à effet systémique » qui impacte le patient à différents niveaux. Un essai clinique testant l'efficacité d'un programme d'APA ne peut pas isoler un seul mécanisme. Le patient ne vit pas de manière isolée dans un laboratoire comme des souris testées dans un cadre expérimental. Ceci sera d'autant plus manifeste dans la vie réelle du patient (hors contexte d'étude), où les mécanismes physiologiques et psychologiques sollicités par le programme d'APA agiront de concert. Les bénéfices d'un programme d'APA seront ainsi observables sur plusieurs critères de jugement (Vina et coll., 2012).

Concevoir une étude évaluant l'efficacité d'un programme d'APA revient à s'affranchir de certains principes valables pour le médicament. D'une part, sur le plan théorique, c'est considérer que l'intervention d'APA fait appel à des modèles explicatifs intégrés (par exemple, modèle biocomportemental) (Antoni et coll., 2016). D'autre part, sur le plan méthodologique, c'est préférer des protocoles pragmatiques évaluant « l'*effectiveness* » à des protocoles explicatifs évaluant « l'*efficacy* » (Schwartz et Lellouch, 2009). En français, il n'existe qu'un seul mot, le terme efficacité. Schwartz et Lellouch (2009) distinguent en effet deux types d'essais cliniques randomisés car ils visent deux objectifs différents. L'essai randomisé pragmatique est une étude réalisée dans la vie réelle des patients dans le cadre de leurs soins habituels. Son objectif est d'aider à prendre une décision sur une intervention à mener. Un essai randomisé explicatif (« *explanatory* » en anglais) est une étude menée dans un cadre idéal, pour donner la meilleure démonstration possible du bénéfice santé d'une intervention par rapport à une autre (Rothwell, 2005). Un essai clinique testant l'efficacité d'un programme d'APA ne maîtrisera jamais parfaitement les mécanismes en jeu dans la vie réelle du patient et dans la durée. Par conséquent, les études testant l'efficacité d'un programme d'APA devraient se fonder sur l'essai pragmatique. Certains auteurs ont un avis moins dichotomique (Thorpe et coll., 2009 ; Loudon et coll., 2015). Ils postulent que ces deux approches représentent deux attitudes opposées à l'égard de la prise de décision sur l'utilité d'une intervention. Ils pensent qu'il n'y a pas de seuil simple et qu'il y a peu d'essais purement explicatifs ou pragmatiques. Ils parlent de continuum. Ils ont ainsi développé un modèle en neuf domaines, le PRECIS-2 (« *PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary* ») :

- Admissibilité : Dans quelle mesure les participants de l'essai sont-ils représentatifs de ceux qui recevraient cette intervention dans le cadre de soins courants ?

- Recrutement : Quelles ressources supplémentaires sont mises en œuvre pour recruter des participants au-delà de la pratique des soins habituels ?
- Paramétrage : De quelle manière les paramètres de l'essai sont-ils différents des paramètres de soins habituels ?
- Organisation : Dans quelle mesure les ressources, l'expertise des intervenants et l'organisation de l'intervention dans le bras expérimental de l'essai sont différentes de celles disponibles dans les soins habituels ?
- Flexibilité (délivrance de l'intervention) : Quelle est la probabilité de différence entre l'intervention proposée et les soins habituels ?
- Flexibilité (adhésion) : Quelle est la différence entre la manière dont les participants sont surveillés et encouragés à suivre l'intervention et celle pratiquée dans les soins habituels ?
- Suivi : Quelle est l'intensité de la mesure et du suivi des participants de l'essai par rapport aux soins habituels ?
- Résultat sur le critère principal : Dans quelle mesure le résultat principal de l'essai est-il directement pertinent pour les participants ?
- Analyse principale : Dans quelle mesure toutes les données sont-elles incluses dans l'analyse du résultat primaire ?

Améliorer la qualité méthodologique des études

La méthodologie d'un essai clinique testant l'efficacité d'un programme d'APA s'avère plus complexe à élaborer que celle d'un médicament (Falissard, 2016). Ce type d'études requiert du temps, une grande rigueur et d'importantes ressources financières, humaines et matérielles. Un protocole impose d'opérer des choix entre un idéal méthodologique (validité interne)⁷⁹, une faisabilité locale de l'étude et une portée de transférabilité des résultats dans la pratique professionnelle et la vie quotidienne des patients (validité externe)⁸⁰. Une des critiques faites à ces études est qu'en voulant éliminer le plus de biais méthodologiques ou en se centrant sur des marqueurs indiscutables comme la mortalité, les résultats deviennent inexploitable dans la vie réelle (Rothwell, 2005). Par ailleurs, un protocole d'étude ne fait pas toujours l'unanimité. Il peut varier d'une équipe de recherche à l'autre en

79. Validité interne d'une étude. C'est la qualité de la méthode d'une étude. Elle reflète jusqu'à quel point on peut montrer que tous les aspects de la conception d'une étude et la manière dont l'étude a été menée ont pu protéger vis-à-vis de biais systématiques, de biais non systématiques et d'une erreur inférentielle (HAS, 2013).

80. Validité externe d'une étude. Elle correspond à la cohérence avec les connaissances et les données qui ne sont pas celles de l'étude (physiopathologiques, pharmacologiques, épidémiologiques) (HAS, 2013).

fonction des options méthodologiques prises sur le *design* du protocole, le ciblage de la population (inclusion), le type de groupe contrôle, la mesure des variables et l'analyse des données. Selon Ioannidis (2014, p. 2), « l'adoption de méthodes statistiques plus appropriées, de définitions et d'analyses normalisées et de seuils plus stricts pour faire valoir des découvertes ou des « réussites » peut diminuer le taux de faux positifs dans des domaines qui ont été jusqu'à présent trop indulgents (comme l'épidémiologie, la psychologie, ou l'économie) ».

Le choix d'un marqueur microscopique (ex. : hémoglobine glyquée) ou d'un marqueur macroscopique (ex. : qualité de vie) comme critère de jugement principal modifie considérablement le nombre de patients à inclure dans chaque groupe d'un essai randomisé contrôlé. Le choix des variables secondaires fait aussi débat. Parmi ces variables secondaires, l'utilisation de marqueurs économiques comme par exemple le nombre et la durée des hospitalisations liées ou non à la maladie chronique après le programme d'APA s'avère utile pour encourager la mise en œuvre et le financement en routine clinique de l'intervention innovante (Bourbeau et coll., 2006 ; Ninot et coll., 2011). Comme variable secondaire, un marqueur composite, comme par exemple l'index BODE (« *Body Mass Index Obstruction Dyspnea Exercise* ») dans la BPCO, est pertinent car il rend compte de l'impact global d'une intervention (Güell et coll., 2017) et il est facilement mesurable (Celli et coll., 2004). Les variables secondaires peuvent ainsi être à l'origine de publications sous des angles disciplinaires qui permettent de mieux comprendre l'effet d'un programme d'APA. Un exemple typique est l'essai randomisé HF-Action qui a conduit à des publications différentes selon les marqueurs épidémiologiques (O'Connor et coll., 2009), cliniques (Flynn et coll., 2009), économiques (Reed et coll., 2010 et 2012) et psychologiques (Blumenthal et coll., 2012 ; Cooper et coll., 2015).

Le choix des instruments de mesure est essentiel. Par exemple, mesurer la qualité de vie dans un essai clinique est devenu une nécessité, mais avec quel questionnaire ? Il en existe une centaine d'instruments (Bacro, 2013). Le choix devrait s'orienter vers des questionnaires validés scientifiquement (si possible avec une validation transculturelle dans la langue choisie pour l'étude), les plus utilisés dans les publications (pour la comparabilité des résultats entre les études, par exemple avec le questionnaire générique *Medical Outcome Survey* SF-36), les plus sensibles au changement (par exemple avec un questionnaire de qualité de vie spécifique à une maladie chronique comme le VQ11 dans la BPCO) et disposant d'un seuil minimal de changement clinique individuel (Revicki et coll., 2008 ; Gatchel et coll., 2012 ; Ninot, 2012). L'usage de questionnaire informatisé facilite le recueil

de données et les analyses. Ces solutions numériques peuvent s'avérer des plus utiles en cas de croisement/recoupement entre des données déclaratives (par exemple auto-évaluation du niveau d'activité physique par questionnaire) et comportementales (par exemple nombre de pas réalisés par jour).

Le choix de la durée du suivi fait souvent débat. Des essais cliniques s'intéressent à l'effet du programme d'APA juste à la fin de celui-ci. D'autres s'intéressent au suivi sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Mais suivre des patients après une intervention en APA sur du long terme s'avère complexe car interviennent des événements qui peuvent modifier l'effet étudié (problème de santé sans lien avec la maladie, événement de vie imprévu, déménagement...). Quelle que soit la durée de suivi, le relevé des effets indésirables (incident, accident, interaction à risque) et de l'adhésion au programme (pourcentage de personnes ayant participé à 100 %, 80 % et moins de 80 % des séances du programme d'APA) de chaque participant est une nécessité (Hoffmann et coll., 2016).

Le choix de la population d'étude à inclure dans un essai clinique doit être bien réfléchi en amont. Une population trop ciblée sur un stade de gravité d'une maladie chronique ou sur une caractéristique sociodémographique sera peu représentative. Une population trop large ne conviendra pas non plus (variabilité interindividuelle due aux comorbidités, à l'âge, au sexe...). Des problèmes se posent pour les maladies rares (difficulté de recrutement et de représentativité) et des publics particuliers comme les enfants (pertinence de l'usage d'auto-questionnaire par exemple).

Le choix du type de groupe contrôle mérite la plus grande attention. Un groupe contrôle sans intervention, suivant des soins courants, suivant une intervention placebo (censée être sans effet comme une information générale sur la santé) ou suivant un autre programme d'APA n'engendrera pas les mêmes comparaisons et conclusions (Freedland, 2013).

Le choix des analyses statistiques (analyse selon la nature paramétrique ou non paramétrique des variables dépendantes, analyses en intention de traiter, choix du test post-hoc par exemple) et des sous-analyses (répondeurs *versus* non répondeurs dans un même groupe) mérite la plus grande attention pour éviter les erreurs.

Des propositions sont faites depuis peu pour tenter d'harmoniser les essais cliniques non médicamenteux. Le *Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials* (Spirit) a été développé à cette fin (Chan et coll., 2013). Une check-list a été établie, la *TIDieR check-list* (Hoffmann et coll., 2014), pour vérifier la qualité méthodologique d'un essai. Ces outils aident à mieux penser la méthode de l'étude en fonction de l'objectif établi.

Publier les résultats, même négatifs

Des chercheurs ne publient pas systématiquement les résultats négatifs ou de non supériorité du groupe APA par rapport au groupe contrôle d'un essai clinique. Ce « mauvais réflexe » vient du fait que les résultats invalident les hypothèses, par habitude, pour éviter un refus des reviewers, ou pour éviter les critiques de la part de leur communauté. Cette littérature non publiée, aussi appelée littérature grise dans des revues académiques ou non recensées par les principales bases de données, a tendance à majorer les résultats en faveur des interventions. Les résultats d'une étude clinique rigoureuse dans le domaine des APA appliquées aux personnes malades chroniques devraient être connus, quels qu'ils soient. Ils font progresser les chercheurs qui mettront en place de nouvelles études et les praticiens qui concevront de meilleures interventions. Un exemple peut être l'essai randomisé HF-Action testant l'efficacité d'un programme d'APA sur la survie et le risque d'hospitalisation chez des patients ayant eu un arrêt cardiaque (O'Connor et coll., 2009). Une analyse ultérieure des données montre que le manque de supériorité du groupe APA par rapport au groupe contrôle sur la survie s'explique par le manque de soutien social et les barrières à la pratique d'activité physique (Cooper et coll., 2015). Un tiers des patients n'avaient pas suivi le programme d'APA supervisé et programmé à domicile. Ceci peut ainsi amener à enrichir le programme d'APA par l'usage de techniques de changement de comportements (Michie et coll., 2011). À ce titre, Michie et coll. (2013) proposent une taxonomie utile qui liste les 93 techniques qu'un programme d'APA peut potentiellement utiliser dans le but de modifier les comportements, la *Behaviour Change Technique Taxonomy* (BCTT).

Vers une autorité supranationale d'enregistrement des essais non médicamenteux

Dans la recherche clinique médicamenteuse, tout protocole d'essai doit être déclaré aux autorités compétentes et être publiquement accessible. L'obtention d'un numéro d'agrément est exigée par les revues scientifiques avant la publication des résultats. Or, dans le secteur des APA, il n'existe pas d'obligation de déclaration d'une étude interventionnelle, ni même de structure unique. L'OMS avec l'ICTRP⁸¹, les États-Unis avec *Clinical Trials*⁸², l'Europe avec le *Clinical Trials Register*⁸³, une structure privée comme *Controlled Trials*⁸⁴ proposent leurs services. Rien n'est clairement établi à ce jour.

81. www.who.int/ictrp/about/en

82. <https://clinicaltrials.gov>

83. www.clinicaltrialsregister.eu

84. www.controlled-trials.com

Besoins éthiques et juridiques sur la recherche interventionnelle en activité physique adaptée

Questions éthiques

Au-delà des questions méthodologiques, des questions éthiques se posent à tout chercheur souhaitant tester l'efficacité d'un programme d'APA auprès de patients malades chroniques dans le cadre d'une étude clinique :

- **Originalité** : Est-ce que l'essai clinique n'a pas déjà été fait et à quel point l'innovation apporte une nouveauté ?
- **Dignité** : Est-ce que l'intervention respecte la dignité et les droits fondamentaux de la personne humaine ?
- **Équité** : Quelles sont les compensations envisagées pour les participants du groupe contrôle ?
- **Conflits d'intérêt** : Est-ce que le concepteur du programme d'APA est aussi l'animateur des séances d'APA et/ou l'évaluateur des bénéfices auprès de chaque participant ? Si tel est le cas, le conflit d'intérêts est patent. Les conclusions de l'essai clinique seront discréditées.
- **Confidentialité** : Quelles sont les mesures prises pour garantir l'anonymat des participants et des données qui les concernent ? Quels sont l'usage et la pérennité des données recueillies ?

Les Comités de protection des personnes (CPP) sont chargés de vérifier qu'un essai clinique est acceptable sur le plan scientifique et éthique et qu'une attention est portée à la protection des participants et à leur information (par exemple la procédure écrite de consentement, autrement dit d'acceptation de participation à l'essai clinique). Les CPP sont composés de personnes qualifiées en matière de recherche clinique, de professionnels de santé, de juristes, de psychologues, de personnes compétentes en éthique et en épidémiologie et de représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

Un CPP peut être en difficulté pour répondre aux questions posées par les essais interventionnels non médicamenteux et en particulier ceux testant l'efficacité de programmes d'APA. Peuvent-ils décemment interdire à un patient de faire de l'activité physique même si celui-ci a été affecté aléatoirement dans le groupe contrôle d'un essai ? Peuvent-ils rendre un avis différent s'ils considèrent le programme d'APA comme une solution de loisir, une solution de prévention, une solution de soin ou une solution curative ? La loi Jardé française de 2016 sur les recherches impliquant la personne humaine vise à mieux encadrer le travail des CPP. Elle distingue les

recherches interventionnelles « qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle », de celles « qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé », et de celles « qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle » ; elle est censée apporter plus de clarté. Des décrets d'application seront sans doute nécessaires pour les programmes d'APA. Sans standard national, européen, voire international, les réponses éthiques vont certainement varier d'un comité à l'autre.

Questions juridiques

Un essai clinique testant l'efficacité d'un programme d'APA relève en France de la loi Jardé 2016 sur les recherches impliquant la personne humaine. Si des éléments sont établis par la loi et ses décrets et arrêtés (par exemple l'arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2^o de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique), la qualification juridique d'un programme d'APA reste ambiguë entre un produit de santé et un produit de consommation courante. Si le programme est considéré comme un produit de santé, alors il devrait montrer une amélioration du service médical rendu en précisant la « nature de l'affection traitée » (notamment son degré de gravité), son « niveau d'efficacité et du rapport bénéfices risques » (du niveau I « progrès thérapeutique majeur » au niveau V « absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription à grade ») et sa « place dans la thérapeutique existante ». Si le programme est considéré comme un produit de consommation courante, alors aucune démonstration de valeur ajoutée santé n'est attendue. À ce jour, les programmes d'APA ne dépendent pas à proprement parler de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), pas plus qu'ils ne dépendent de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Comme d'autres interventions non médicamenteuses, ils se situent dans un vide juridique entre des produits de consommation courante non régulés et des produits de santé régulés par l'ANSM et l'*European Medicines Agency* (Ema). De plus, si un programme d'APA utilise une nouvelle technologie, il peut rentrer dans la catégorie des dispositifs médicaux de classe I : « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci ».

Un autre problème de taille concerne la propriété intellectuelle des inventeurs. Les programmes d'APA font appel à des savoir-faire empiriques

transmis de maître à élève, à des techniques et à des procédés qui sont difficilement protégeables par le droit. Ces difficultés résiduelles limitent l'innovation et les investissements en recherche et développement. Une solution peut être de protéger la marque du programme (par exemple le programme Acti'March[®] de la Fédération française de gymnastique volontaire) ou ses technologies sous-jacentes (par exemple le programme Sapatic visio[®] de l'entreprise V@si).

Vers un paradigme standardisé de validation et de surveillance

Avec une science des APA mondialisée, les innovations dans les programmes ciblés sur une maladie chronique se multiplient. De nombreux chercheurs réclament un paradigme standardisé de validation clinique de ces programmes au même titre que les médicaments avec ses quatre phases (Campbell et coll., 2000 ; Boutron et coll., 2012 ; Ninot, 2013 ; Glasziou et coll., 2013). Or, on n'assiste pas pour l'instant à une convergence vers un modèle unique mais à une multiplication et une diversification des modèles (Ninot et Carbonnel, 2016). Certains s'inspirent du médicament comme le modèle Consort pour les traitements non pharmacologiques (Boutron et coll., 2008). D'autres s'appuient sur la psychologie comme le modèle américain *Obesity-Related Behavioral Intervention Trials* (Orbit) de Czajkowski et ses collaborateurs (2015). D'autres s'inspirent de l'ingénierie avec le modèle Agile qui se fonde sur une procédure itérative d'amélioration de la qualité de la solution santé (Beck et coll., 2001). D'autres enfin proposent des hybridations comme le modèle *Multiphase Optimization Strategy* connu sous l'abréviation Most (Collins et coll., 2005 et 2007) qui s'appuie sur trois phases successives d'ajustement et recommande l'utilisation de l'essai randomisé contrôlé à chacune des phases.

Ces modèles proposent des solutions plus ou moins contraignantes en matière de recherche amont (observationnelle, mécanistique et interventionnelle) et aval (implémentation et surveillance). Ils diffèrent en termes de temps de validation et de consommation de ressources humaines, matérielles et financières. L'adoption d'un paradigme unique permettrait de rendre les procédures de validation et de surveillance des programmes d'APA plus cohérentes pour les chercheurs, plus sûres pour les utilisateurs et plus claires pour les décideurs.

En amont, si l'essai randomisé contrôlé est critiqué dans le domaine des interventions non médicamenteuses (Hawe et Potvin, 2009 ; Falissard, 2016)

car il se prête mieux à l'évaluation d'un médicament qu'à une intervention humaine comme un programme en APA, rien ne le remplace pour l'instant dans l'esprit des décideurs (Haute Autorité de santé, 2011). Il sera difficile d'en faire l'économie tant que la science s'appuiera sur l'approche poppérienne qui veut que toute méthode scientifique repose sur la « formulation d'hypothèses réfutables par des expériences reproductibles » (Falissard, 2005, p. 5). C'est le seul rempart contre les dérives en tout genre, notamment dans des disciplines travaillant sur l'humain avec l'humain (Macleod et coll., 2014). L'essai randomisé contrôlé devrait rester la clé de voute de la démonstration de l'efficacité des programmes d'APA sur des populations cibles même si des ajustements méthodologiques sont nécessaires au regard de leurs spécificités (Boutron et coll., 2008 ; Ninot et Carbonnel, 2016). Ces ajustements pourraient par exemple consister à compléter l'essai par des entretiens qualitatifs individuels des participants, à augmenter le nombre de marqueurs (mesures biopsychosociale et comportementale pour mieux évaluer l'impact) et à devenir plus collaboratif dans une logique pragmatique (plusieurs équipes travaillant sur la même étude pour augmenter la taille de l'échantillon et la puissance statistique). Ils pourraient aussi devenir plus adaptatifs selon les résultats intermédiaires obtenus (*Food and Drug Administration*, 2016). *A minima*, des auteurs comme Ioannidis (2014) plaident pour une information plus claire sur les attendus méthodologiques avant la mise en œuvre du protocole plutôt qu'au moment de la publication comme aujourd'hui. Les résultats des études interventionnelles pourraient ainsi mieux enrichir les méta-analyses et mieux justifier l'utilité ou non de nouveaux essais.

En aval, la généralisation de la prescription des programmes d'APA dans les parcours de santé des patients malades chroniques va encourager les chercheurs à innover sur le plan méthodologique par exemple en combinant des évaluations qualitatives et quantitatives (Falissard, 2016) ou en s'intéressant aux approches réalistes (Cambon et coll., 2012 ; Ride et Haddad, 2013). Trois types d'évaluations semblent particulièrement prometteuses pour la transférabilité des résultats (Cambon et coll., 2012 ; Glasziou et coll., 2010). Des études d'implémentation permettraient de comprendre les conditions de mise en œuvre de ces programmes dans des contextes spécifiques (ex. : pratique individuelle ou collective, usage des nouvelles technologies, niveaux de remboursement/reste à charge, stratégies de compensation des inégalités sociales et territoriales). Une première proposition a été formulée pour en délimiter le cadre avec la grille *Standards for Reporting Implementation Studies* – StaRI (Pinnock et coll., 2017). Des études en *big data* de données de santé et comportementales anonymisées à grande échelle (*quantified self*) pourraient également s'avérer pertinentes pour évaluer les usages et les mésusages des programmes d'APA. Enfin, des procédures de surveillance par les

professionnels et les usagers comme c'est le cas dans le médicament (dispositif de pharmacovigilance) pourraient être mises en place pour alerter les autorités en cas de défaillance de programmes et/ou de professionnels. Ces évaluations aval devraient faciliter la mise en œuvre des programmes et la détection des cas et situations à risque.

Conclusion

Ce chapitre souligne l'accélération des recherches interventionnelles visant à évaluer les bénéfices et les risques sur la santé des activités physiques à destination des personnes malades chroniques. Les programmes d'APA qui en découlent deviennent de plus en plus spécialisés et ciblés. Mais, pour continuer à les améliorer dans une optique de soin et de prévention, sans accroître les inégalités sociales de santé, on s'aperçoit que le paradigme de validation et de surveillance du médicament qui fait référence dans le monde de la santé ne correspond pas totalement à ces interventions non médicamenteuses. Tant que l'essai randomisé contrôlé restera un *gold standard* (Haute Autorité de santé, 2011), il sera nécessaire d'en faire en APA, en moins grand nombre mais de meilleure qualité. Ces essais devraient être pragmatiques (et non explicatifs) avec une méthodologie plus rigoureuse, une meilleure description du contenu du programme d'APA, sans conflits d'intérêt et ciblés sur une population de malades chroniques peu étudiée. Ils devraient s'appuyer sur un travail collaboratif à grande échelle permettant d'augmenter la taille des échantillons et la puissance statistique. Ces essais permettront de mieux étayer les méta-analyses et autres revues systématiques.

En aval de la vérification de l'efficacité des programmes d'APA et compte tenu de leurs faibles risques sur la santé, le besoin est aujourd'hui centré sur la compréhension de la mise en œuvre de ces programmes en fonction des territoires et des contextes culturels particuliers. Des études d'implémentation, *big data* et de surveillance vont pouvoir amener de solides connaissances en la matière.

Ce chapitre constitue un encouragement adressé aux professionnels de santé et de la prévention à participer aux recherches interventionnelles sur les programmes d'APA destinés aux personnes souffrant d'une maladie chronique. Cette culture de la recherche évaluative pragmatique les fera indiscutablement progresser dans la conception, la prescription, l'encadrement et l'évaluation des programmes.

Au moment où la technomédecine et les biotechnologies permettent d'envisager un allongement de l'espérance de vie des humains (Alexandre, 2011),

les programmes d'APA sont devenus d'indispensables stratégies de soin pour les personnes malades chroniques. Un patient va ainsi combiner un ou plusieurs programmes durant un temps de parcours, puis en utiliser d'autres. La recherche sera centrale pour l'aider à choisir le meilleur programme en fonction de son état de santé, de ses préférences et des ressources offertes par la société.

RÉFÉRENCES

Académie Nationale de Médecine. *La culture de prévention en santé : des questions fondamentales*. Paris : Académie Nationale de Médecine, 2013a.

Académie Nationale de Médecine. *Thérapies complémentaires (acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi) : Leur place parmi les ressources de soins*. Paris : Académie Nationale de Médecine, 2013b.

Alexandre L. *La mort de la mort : comment la technomédecine va bouleverser l'humanité*. Paris : J.C. Lattès, 2011 : 426 p.

Altman DG, Moher D, Schulz KF. Improving the reporting of randomised trials: the CONSORT statement and beyond. *Stat Med* 2012 ; 31 : 2985-97.

Antoni MH, Bouchard LC, Jacobs JM, *et al.* Stress management, leukocyte transcriptional changes and breast cancer recurrence in a randomized trial: an exploratory analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016 ; 74 : 269-77.

Bacon SL, Lavoie KL, Ninot G, *et al.* An international perspective on improving the quality and potential of behavioral clinical trials. *Curr Cardiovasc Risk Report* 2015 ; 427 : 2-6.

Bacro F. *La qualité de vie : approches psychologiques*. Rennes : Presses Universitaires de Rennes, 2013 : 162 p.

Beck K, Beedle M, Bennekum A, *et al.* Manifesto for Agile software development. <http://www.agilemanifesto.org>. 2001.

Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond james lind. *Perspect Clinic Res* 2010 ; 1 : 6-10.

Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, *et al.* Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012 ; 308 : 465-74.

Bourbeau J, Collet JP, Schwartzman K. *et al.* Economic benefits of self-management education in COPD. *Chest* 2006 ; 130 : 1704-11.

Boutron I, Moher D, Altman DG, *et al.* Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 295-309.

- Boutron I, Ravaud P, Moher D. *Randomized clinical trials of non pharmacological treatments*. Boca Raton : CRC Press Taylor and Francis, 2012 : 404 p.
- Boutron I, Altman DG, Moher D, *et al.* CONSORT NPT Group. CONSORT statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT extension for nonpharmacologic trial abstracts. *Ann Intern Med* 2017 ; 167 : 40-7.
- Bouvenot G, Vray M. *Essais cliniques : Théorie, pratique et critique*. Paris : Lavoisier, 2006 : 462 p.
- Cambon L, Minary L, Ridde V, *et al.* Transferability of interventions in health education: a review. *BMC Public Health* 2012 ; 12 : 497.
- Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, *et al.* Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000 ; 321 : 694-6.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1005-12.
- Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013 ; 158 : 200-7.
- Collins LM, Murphy SA, Nair VN, *et al.* A strategy for optimizing and evaluating behavioral interventions. *Ann Behav Med* 2005 ; 30 : 65-73.
- Collins LM, Murphy SA, Strecher V. The multiphase optimization strategy (MOST) and the sequential multiple assignment randomized trial (SMART): new methods for more potent eHealth interventions. *Am J Prev Med* 2007 ; 32 : S112-8.
- Cooney GM, Dwan K, Greig CA, *et al.* Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 : CD004366.
- Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, *et al.* Psychosocial factors, exercise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from heart failure: a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION). *Circ Heart Fail* 2015 ; 8 : 1044-51.
- Craig P, Dieppe P, Macintyre S, *et al.* Developing and evaluating complex interventions: the new Medical research council guidance. *Br Med J* 2008 ; 337 : a1655.
- Czajkowski SM, Powell LH, Adler N, *et al.* From ideas to efficacy: the ORBIT model for developing behavioral treatments for chronic diseases. *Health Psychol* 2015 ; 10 : 971-82.
- Edwards K, Jones N, Newton J, *et al.* The cost-effectiveness of exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic review of the characteristics and methodological quality of published literature. *Health Econ Rev* 2017 ; 7 : 37.
- Falissard B. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie*. Paris : Masson, 2005 : 384 p.
- Falissard B. Les « médecines complémentaires » à l'épreuve de la science. *Recherche et Santé* 2016 ; 146 : 6-7.

Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, *et al.* Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; 301 : 1451-9.

Food and Drug Administration. *Adaptive designs for medical device clinical studies*. Rockville : FDA, 2016 : 46 p.

Freedland KE. Demanding attention: reconsidering the role of attention control groups in behavioral intervention research. *Psychosom Med* 2013 ; 75 : 100-2.

Glasziou P, Meats E, Heneghan C, *et al.* What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008 ; 336 : 1472-4.

Glasziou P, Chalmers I, Altman DG, *et al.* Taking healthcare interventions from trial to practice. *BMJ* 2010 ; 341 : c3852.

Glasziou PP, Chalmers I, Green S, *et al.* Intervention synthesis: a missing link between a systematic review and practical treatment(s). *PLoS Med* 2014 ; 11 : e1001690.

Gueguen J, Piot MA, Orri M, *et al.* Group Qigong for adolescent Inpatients with anorexia nervosa: incentives and barriers. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0170885.

Güell MR, Cejudo P, Ortega F, *et al.* Benefits of long-term pulmonary rehabilitation maintenance program in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 195 : 622-9.

Haug T, Nordgreen T, Ost LG, *et al.* Self-help treatment of anxiety disorders: a meta-analysis and meta-regression of effects and potential moderators. *Clin Psychol Rev* 2012 ; 32 : 425-45.

Haute Autorité de santé. *Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées*. Paris : HAS Éditions, 2011 : 94 p.

Hawe P, Potvin L. What is population health intervention research? *Can J Public Health* 2009 ; 100 : I8-14.

Hoffmann TC, Eructi C, Glasziou PP. Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ* 2013 ; 347 : f3755.

Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, *et al.* Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *Br Med J* 2014 ; 348 : g1687.

Hoffmann TC, Maher CG, Briffa T, *et al.* Prescribing exercise interventions for patients with chronic conditions. *CMAJ* 2016 ; 188 : 510-8.

Horvath AO, Del Re AC, Flückiger C, *et al.* Alliance in individual psychotherapy. *Psychotherapy* 2011 ; 48 : 9-16.

Ioannidis JP. How to make more published research true. *PLoS Med* 2014 ; 11 : e1001747.

Ioannidis JP, Fanelli D, Dunne DD, *et al.* Meta-research: evaluation and improvement of research methods and practices. *PLoS Biol* 2015 ; 13 : e1002264.

Lee MS, Pittler MH, Guo R, *et al.* Qigong for hypertension: a systematic review of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1525-32.

- Loudon K, Treweek S, Sullivan F, *et al.* The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *Br Med J* 2015 ; 350 : h2147.
- Macleod MR, Michie S, Roberts I, *et al.* Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014 ; 383 : 101-4.
- Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011 ; 6 : 42.
- Michie S, Richardson M, Johnston M, *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 : 81-95.
- Moore GF, Audrey S, Barker M, *et al.* Process evaluation of complex interventions: medical research council guidance. *Br Med J* 2015 ; 350 : 1-7.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, *et al.* Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 793-801.
- Ninot G. Enjeux cliniques et scientifiques des questionnaires courts de qualité de vie spécifiques à une maladie respiratoire. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 367-70.
- Ninot G. *Démontrer l'efficacité des interventions non médicamenteuses : question de points de vue.* Montpellier : Presses Universitaires de la Méditerranée, 2013 : 242 p.
- Ninot G, Moullec G, Picot MC, *et al.* Cost-saving effect of supervised exercise associated to COPD self-management education program. *Respir Med* 2011 ; 105 : 377-85.
- Ninot G, Carbonnel F. Pour un modèle consensuel de validation clinique et de surveillance des interventions non médicamenteuses (INM). *Hegel* 2016 ; 6 : 273-9.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, *et al.* Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; 301 : 1439-50.
- Ollendick TH. Advances toward evidence-based practice: where to from here? *Behav Ther* 2014 ; 45 : 51-5.
- OMS. *Recommandations sur l'activité physique.* Genève : OMS, 2017.
- Pinnock H, Barwick M, Carpenter CR, *et al.* Standards for reporting implementation studies (StaRI) statement. *BMJ* 2017 ; 356 : i6795.
- Reed SD, Whellan DJ, Li Y, *et al.* Investigators. Economic evaluation of the HF-ACTION (heart failure : a controlled trial investigating outcomes of exercise training) randomized controlled trial: an exercise training study of patients with chronic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010 ; 3 : 374-81.
- Reed SD, Li Y, Dunlap ME, *et al.* In-hospital resource use and medical costs in the last year of life by mode of death (from the HF-ACTION randomized controlled trial). *Am J Cardiol* 2012 ; 110 : 1150-5.

Revicki D, Hays RD, Cella D, *et al.* Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008 ; 61 : 102-9.

Ridde V, Haddad S. Pragmatisme et réalisme pour l'évaluation des interventions de santé publique. *Rev Epidemiol Santé Publ* 2013 ; 61 : 95-106.

Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results of this trial apply? *Lancet* 2005 ; 365 : 82-93.

Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, *et al.* *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*, 2nd ed. London : Churchill Livingstone, 2000 : 280 p.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Clin Orthop Related Res* 2007 ; 455 : 3-5.

Schmitz KH, DiSipio T, Gordon LG, *et al.* Adverse breast cancer treatment effects: the economic case for making rehabilitative programs standard of care. *Support Care Cancer* 2015 ; 23 : 1807-17.

Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol* 2009 ; 62 : 499-505.

Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, *et al.* A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol* 2009 ; 62 : 464-75.

Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, *et al.* Exercise acts as a drug: the pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol* 2012 ; 167 : 1-12.