



Rémy Boussageon

Collège universitaire de médecine générale, UCBL et UMR 5558, Laboratoire de biométrie et de biologie évolutive, CNRS, Lyon-1, France.

remy.boussageon2@wanadoo.fr
exercer2020;167:406-16.

Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM

Therapeutic reasoning in the EBM approach

LA LÉGITIMITÉ SCIENTIFIQUE AVEC LA LÉGITIMITÉ SOIGNANTE

À la différence de la situation de découverte ou de recherche, la situation de soin implique des décisions et des actions thérapeutiques qui sont par nature dichotomiques : agir ou non, prescrire ou non. Les décisions thérapeutiques reposent sur des légitimités multiples (scientifiques, soignantes, sociétales, juridiques, économiques, relationnelles) et des justifications de nature différente (savoirs savants, expérientiels ou pratiques, contexte, demandes ou réticences du patient, demandes de la santé publique ou de la société, etc.).

Cependant, se réclamant de la science, la médecine moderne justifie ses interventions par le fait que celles-ci ont démontré de façon convaincante (crédible ou si possible certaine) qu'elles ont un intérêt thérapeutique pour les patients ; c'est-à-dire un bénéfice supérieur aux risques. Si ce raisonnement n'est pas nouveau (les essais cliniques randomisés (ECR) datant du milieu du xx^e siècle), il est devenu plus explicite dans les années 1990, avec l'apparition de ce qui a été appelé « *evidence based medicine* (EBM) », ou médecine fondée sur des faits probants. Le principal apport de l'EBM dans la décision thérapeutique est le « 3^e cercle » de la représentation graphique (**figure 1**) : la nécessaire prise en compte des données actuelles de la science ou plutôt des données probantes sur l'intérêt de l'intervention envisagée¹. Avant cela, la décision thérapeutique était plutôt basée sur les 2 premiers

cercles, en particulier sur le seul savoir et la seule autorité du médecin. Avec le 3^e cercle, la décision thérapeutique ne peut pas se justifier uniquement par la demande du patient et/ou la seule expérience ou expertise clinique du médecin. En plus de la légitimité soignante (répondre à une demande du patient), l'EBM se caractérise par la prise en compte d'une autre légitimité pour l'action thérapeutique : la légitimité scientifique. Le second apport de l'EBM est la hiérarchie des données probantes. Certaines études ou méthodes sont meilleures que d'autres pour prouver un fait, pour établir une causalité et l'inférence, et donc pour aider à décider : tout ne se vaut pas (principe opposé au relativisme).

De façon plus implicite, l'EBM repose sur 3 autres principes (non précisés dans les articles originaux mais qui sous-tendent le raisonnement) :

- la vérité scientifique en thérapeutique est possible : il est possible de savoir ce qui est vrai (ou plus ou moins plausible) en médecine en adoptant une méthode scientifique ;

- la charge de la preuve revient à celui qui prétend que le traitement est efficace car il est difficile d'un point de vue logique de prouver que quelque chose n'existe pas ;

- le principe de non-malfaisance (*primum non nocere*) : il est nécessaire d'avoir la preuve d'un bénéfice du traitement pour justifier sa prescription. En théorie, cela implique de ne pas le prescrire en l'absence de cette preuve.

C'est principalement sur ce dernier principe (ne pas prescrire en l'absence de preuve de bénéfice) que se rencontrent les principales controverses

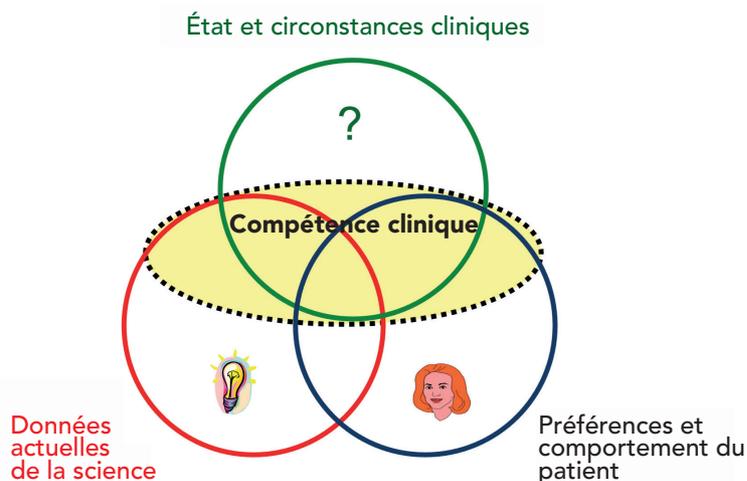


Figure 1 - La démarche EBM
Haynes B, et al. *EBMJ* 2002;7,2:36-8.

autour de l'EBM. Dans la pratique, il semble exister deux attitudes ou deux raisonnements selon la nécessité ou non d'avoir une preuve d'efficacité de bonne qualité d'une intervention médicale avant de la prescrire, c'est-à-dire selon la prise en compte (ou non) de la légitimité scientifique (encadré 1). Comme les preuves de haute qualité sont plutôt rares en médecine, l'application du principe de non-malfaisance devrait souvent conduire à ne pas prescrire de traitement^{2,3}. Ce raisonnement, plutôt conforme à l'EBM, quoique non formulé ainsi dans les publications originales, s'oppose à un autre qui est fréquemment rencontré en pratique : celui de prescrire un traitement même en l'absence de données très probantes sur son efficacité du moment qu'il n'est pas considéré comme dangereux (ou qu'il est perçu comme moins dangereux que la maladie elle-même), et que la situation (de gravité, de souffrance, de demande du patient) le légitime.

Ces deux attitudes, auxquelles s'ajoute une interprétation variable de ce qui est une preuve convaincante ou un « fait probant » pour décider (selon le niveau d'exigence de qualité des études, mais aussi selon la situation), expliquent probablement une partie

de la variabilité des pratiques et des recommandations (encadré 2).

Avec les 3 cercles, l'EBM s'est voulue intégrative : tout en soulignant la place des meilleures données de la science dans la décision thérapeutique (il faut des faits probants pour agir), elle a souligné que celle-ci dépendait également d'autres facteurs. Dès lors, elle conserve une part d'ambiguïté car elle n'a pas répondu clairement à deux questions :

- Qu'est-ce qu'un fait probant pour décider ?
- Que faire en l'absence de ce fait probant ?

Cet article tente d'éclaircir cette tâche aveugle.

LE RAISONNEMENT THÉRAPEUTIQUE DANS LA DÉMARCHE EBM

Dans la démarche EBM, la démonstration d'un effet bénéfique d'une thérapeutique est une condition nécessaire (mais pas suffisante) pour l'utiliser en pratique⁴. Il en découle que l'absence de preuve solide de l'effet bénéfique d'un traitement, incluant son absence d'évaluation, mais aussi des résultats issus d'études de mau-

vaise qualité (risques de biais élevés), d'études exploratoires observationnelles, d'analyses de critères secondaires ou *post-hoc* dans les essais cliniques, ou obtenus dans des populations différentes du patient qui consulte (applicabilité incertaine), devrait conduire le plus souvent à ne pas le prescrire ou au minimum avec prudence en respectant aussi le principe éthique d'autonomie (information éclairée du patient).

Le but est d'éviter de traiter un patient « à tort », c'est-à-dire avec un moyen (médicamenteux ou non) qui ne lui apporterait pas de bénéfice (qui serait donc inutile), et qui jusqu'à preuve du contraire pourrait lui nuire (par ses effets indésirables connus ou non). La logique consiste à diminuer au maximum les résultats faussement positifs (en concluant à tort qu'un traitement a un effet alors qu'il n'en a pas), et donc à démontrer d'abord que le traitement a un effet bénéfique « spécifique », c'est-à-dire un effet uniquement attribuable à l'intervention considérée (la spécificité est maximale lorsque le taux de faux positifs est nul). C'est la démonstration de cet effet « spécifique » qui justifie l'utilisation du traitement chez un patient issu (préférentiellement) de la population incluse car elle garantit que cet effet entraînera de façon « causale » et « en moyenne » un effet bénéfique dans cette population dite « cible » (inférence statistique).

Cependant, la démonstration de l'existence d'un effet spécifique de la thérapeutique n'est que la première étape du raisonnement. Avant de prescrire un traitement, et de le justifier, il convient de s'assurer que celui-ci a également une véritable efficacité cliniquement pertinente (objectif thérapeutique), et surtout un véritable intérêt (ou une utilité) thérapeutique pour le patient dans une situation donnée. L'intérêt thérapeutique est ce qui importe le plus pour le patient car il tient compte des risques de la thérapeutique (et donc de la balance bénéfice/risque) et de la disponibilité (ou non) d'alternatives.



Finalement, le raisonnement EBM consiste à répondre à 5 questions⁴ (reformulées dans l'encadré 3).

1 – Existe-t-il des données probantes sur l'effet spécifique du traitement envisagé ?

La première étape du raisonnement consiste à savoir si le traitement envisagé a démontré de façon

convaincante/probante qu'il a bien un effet spécifique. L'essai clinique randomisé (ECR) en double insu est la méthode expérimentale et statistique la moins mauvaise pour tester des hypothèses thérapeutiques⁵⁻⁸. La démonstration de l'existence d'un effet spécifique du traitement est en principe apportée par au moins un ECR en double insu contre place-

bo (ou comparateur actif) de bonne qualité méthodologique (avec un contrôle optimal des biais) concluant sur le critère de jugement principal (essai dit de « confirmation » respectant la méthode-hypothéticodéductive et la logique des tests d'hypothèses [encadré 4]), et s'il existe plusieurs ECR de bonne qualité (sans risque de biais), cohérents avec leur

Dans la pratique médicale actuelle, deux attitudes thérapeutiques selon la nécessité d'avoir des faits probants ou non semblent cohabiter et s'imbriquer sans nécessairement s'exclure^{1,2}. Deux situations l'illustrent parfaitement : l'utilisation consciente du placebo « médicament » pour répondre à la plainte du patient, et la situation du « parachute » :

- l'utilisation du placebo est fréquente en médecine³. L'argument avancé est le suivant : « *si cela ne fait pas de mal, pourquoi ne pas essayer ?* ». À noter que les médecins ne disent jamais au patient qu'ils leur prescrivent un placebo car celui-ci à une connotation négative, et ce d'autant que les placebos « purs » ne sont pas facilement accessibles en pratique. Ils utilisent donc le plus souvent des placebos « impurs » (médicament ayant un principe pharmacologiquement actif mais dénué d'efficacité pour le trouble considéré). Le raisonnement EBM répond alors que le placebo « médicament » n'est pas nécessaire à l'optimisation de l'effet placebo, que son effet est faible, et qu'il est plus éthique de renforcer la qualité de la relation médecin-malade (approche centrée patient) que de prescrire un placebo^{4,5} ;
- il existe également de rares situations où les bénéfices du traitement sont tellement évidents (effets « dramatiques », c'est-à-dire immédiatement observables ou issus de cohortes historiques⁶) que leur évaluation rigoureuse par un essai clinique randomisé n'est plus éthique (insuline dans le diabète de type 1, furosémide dans l'œdème aigu du poumon, etc.) car le principe d'équipose (« équilibre ») n'est pas respecté⁷. Ces situations, regroupées de façon amusante sous le terme de « parachute »⁸

(car dans la situation d'un saut sans parachute la mortalité est voisine de 100 % !) en référence au fait que le parachute n'a jamais été évalué dans un essai clinique randomisé (!) sont exceptionnelles et ne peuvent pas être érigées en modèle^{9,10}. En effet, d'une part, la gravité de la maladie n'est pas un obstacle à l'évaluation des thérapeutiques (l'un des premiers essais cliniques randomisés de l'histoire a évalué la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire en 1948¹¹). D'autre part, l'efficacité du parachute a bien été testée empiriquement (!) et surtout, des thérapeutiques que l'on considérerait comme des « parachutes »¹² ont bien été questionnées (comme dans le cas de l'appendicite où des essais cliniques randomisés ont évalué l'appendicectomie par rapport à une antibiothérapie^{13,14}). Enfin, en dehors de l'usage compassionnel de certains traitements réservés aux patients atteints de maladies graves ou de handicaps ne pouvant être inclus dans des essais¹⁵, l'éthique de l'expérimentation humaine rend possible un test thérapeutique seulement dans le cadre d'un essai clinique randomisé¹⁶.

Ces deux attitudes révèlent que l'EBM peut être interprétée différemment puisque tout dépend en fait de ce qu'on appelle une « preuve ». En l'absence d'évaluation par des ECRs, certains peuvent justifier un traitement sur le fait que l'« absence de preuve » n'est pas la « preuve d'absence » du moment qu'il existe des arguments (dans d'autres populations, de type observationnel, ou des mécanismes d'actions crédibles), comme ce fut le cas pour l'hydroxychloroquine dans la COVID.

1. Boussageon R, Naudet F, Howick J, et al. L'efficacité thérapeutique. Entre médecine scientifique et médecine soignante. *Presse Med* 2016;45:700-4.
2. Seymour CW, McCreary EK, Stegenga J. Sensible medicine-balancing intervention and inaction during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020;324:1827-8.
3. Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice. *BMC Med* 2010;8:15.
4. Hróbjartsson A. Clinical placebo interventions are unethical, unnecessary, and unprofessional. *J Clin Ethics* 2008;19:66-9.
5. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(1):CD003974.
6. Freedman B. Equipose and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;317:141-45.

7. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 27:1459-61.
8. Hayes MJ, Kaestner V, Mailankody S, Prasad V. Most medical practices are not parachutes: a citation analysis of practices felt by biomedical authors to be analogous to parachutes. *CMAJ Open* 2018;6(1):E31-8.
9. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
10. Marshall G, Blacklock JWS, Cameron C et al. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;2:769-82.
11. Worrall J. What evidence in Evidence Based Medicine? *Philosophy of Science* 2002;69: S316-30.
12. Sallinen V, Akl EA, You JJ, et al. Meta-analysis of antibiotics versus appendicectomy for non-

13. perforated acute appendicitis *Br J Surg* 2016; 103:656-67.
14. The CODA Collaborative Group. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med* 2020;383:1907-19.
15. Borysowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med* 2019;65:12-6.
16. Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains » Helsinki : WMA, 1964. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> [consulté le 12 avril 2020].
16. République Française. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Encadré 1 - Les deux attitudes thérapeutiques en médecine

méta-analyse sans hétérogénéité et sans biais de publication^{5,8,9}. Si un traitement a ainsi démontré un effet avec ces critères, il est alors possible de parler de fait probant pour la décision.

En toute rigueur, pour parler de preuve (solide ou formelle), c'est-à-dire non réfutable et au-delà de tout doute raisonnable, il faudrait au moins

deux ECR de confirmation (principe de reproductibilité, encadré 5).

En pratique, pour la décision thérapeutique, un seul ECR de confirmation concluant et en cohérence externe avec d'autres études (par exemple de la même classe pharmacologique, ou de population voisine, dont les données sont agrégées en méta-analyse) peut être suffisant. Par exemple, le

bisoprolol dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée a démontré son efficacité dans un seul ECR¹⁰. Le fait que d'autres principes actifs de la même classe pharmacologique comme le carvedilol ou le métoprolol aient démontré un bénéfice clinique similaire contribue à la cohérence externe de l'efficacité du bisoprolol^{11,12}. De même,

Lorsqu'il existe des preuves solides de l'intérêt d'un traitement, en général cela aboutit à un consensus pour la pratique et des soins dont la variabilité ne dépend que du contexte, des connaissances des médecins, et des valeurs/préférences des patients. Les difficultés apparaissent lorsque les preuves solides font défaut. Devant les mêmes résultats d'étude, certains médecins admettent des preuves alors que d'autres non. Cela explique probablement une partie des désaccords et la variabilité des pratiques. En fait, la notion de « preuve » est complexe et il existe tout un continuum de données plus ou moins probantes, plus ou moins « convaincantes » (de l'absence d'évaluation jusqu'à la méta-analyse d'ECR de bonne qualité méthodologique).

- La place de la metformine chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) est exemplaire¹. Les recommandations qui placent la metformine en première ligne dans le traitement pharmacologique des patients DT2 considèrent qu'elle a démontré son efficacité dans l'essai UKPDS 34² de manière convaincante³, alors que d'autres recommandations jugent au contraire que ce n'est pas le cas et proposent désormais d'autres médicaments de meilleur niveau de preuve d'efficacité en alternative (comme les gliflozines)⁴.

- À la suite des résultats de l'essai SPRINT comparant l'atteinte d'une cible de pression artérielle (PA) de moins de 120 mmHg contre 140 mmHg⁵, les recommandations américaines⁶ ont proposé une cible de PA plus basse (<130/80 mmHg) que les recommandations européennes (<140/90 mmHg) qui émettent des réserves sur la validité interne et externe de cet essai⁷.

- Dans l'évaluation des antidépresseurs, le fait qu'il puisse y avoir dans une méta-analyse⁸ 82 % d'ECR de mauvaise qualité⁹ affecte la crédibilité des résultats pour certains auteurs⁹⁻¹¹ alors que ce n'est pas le cas pour d'autres^{8,12}.

- Pour certains, à la suite des résultats de l'essai Bacloville¹³, le baclofène « peut être une option dans la prise en charge de l'alcoolodépendance »^{14,15} alors que pour d'autres, ce principe actif ne devrait pas être utilisé en pratique car, entre autres, le niveau de preuve de son bénéfice est plus que très faible¹⁶.

- Enfin, c'est bien une interprétation différente des faits « probants » qui a conduit les autorités sanitaires françaises à dérembourser les anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer^{17,18}.

1. Bousageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as first line treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ* 2016;352:h6748.

2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.

3. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:854-65.

4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.

5. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.

6. Whelton P, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324.

7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.

8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.

9. McCormack J, Korownyk C. Effectiveness of antidepressants. *BMJ* 2018;360:k1073.

10. Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evid Based Med* 2020;25(4):130.

11. Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(6):e024886.

12. Cipriani A, Salanti G, Furukawa TA, et al. Antidepressants might work for people with major depression: where do we go from here? *Lancet Psychiatry* 2018;5:461-3.

13. Rigal L, Sidorkiewicz S, Tréluyer JM et al. Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: a randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. *Addiction* 2020;115:1265-76.

14. Prescrire rédaction. Baclofène-Baclocur®. Alcoolodépendance : à dose modérée, une aide modeste pour contrôler la consommation d'alcool. *La revue prescrire* 2019;40:805-9.

15. Berkhout C. Baclofène titré pour consommation à haut risque d'alcool. *exercer* 2020;165:308-9

16. Bousageon R, Braillon A, Naudet F, pouchain D, Cornu C. À propos de l'article : Baclofène titre pour consommation à haut risque d'alcool. *exercer* 2020;166:381-2.

17. Strech D, Tilburt J. Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. *J Clin Epidemiol* 2008;61:521-4.

18. Walsh S, King E, Brayne C. France removes state funding for dementia drugs. *BMJ* 2019;367:l6930.

Encadré 2 - Exemples d'interprétation différente du caractère « probant » d'une étude en vue de la décision



l'atorvastatine à la dose de 10 mg/j a prouvé une réduction des événements coronariens chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire dans l'essai CARDS mais pas dans l'essai ASPEN^{13,14}. Ce sont bien les résultats du méga-essai HPS (évaluant la simvastatine chez des patients à haut risque cardiovasculaire incluant des patients diabétiques de type 2) avec la méta-analyse des autres essais évaluant les statines chez les diabétiques de type 2 qui ont permis de considérer les résultats de l'essai CARDS^{13,15,16} comme probants pour être prescrit chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire.

A contrario, le fait que les résultats positifs de l'essai SPRINT (comparaison d'une cible de pression artérielle (PA) de 120 mmHg vs 140 mmHg) ne sont pas cohérents avec ceux (négatifs) de l'essai ACCORD-BP (mêmes cibles de PA, même plan expérimental, mais ayant évalué des patients

diabétiques contrairement à SPRINT) ni de HOPE-3 (qui a évalué l'association candesartan-hydrochlorothiazide chez des patients ayant une PA initiale de 138/82 mmHg) conduit à ne pas considérer comme un fait probant les résultats de SPRINT (et donc de ne pas viser une PA systolique < 140 mmHg)¹⁷⁻¹⁹. De plus, le fait que dans l'essai SPRINT, il n'y ait pas de diminution significative du risque d'accident vasculaire cérébral (RR = 0,89 ; IC95 % = 0,63-1,25) qui est l'événement clinique le plus lié au niveau de PA n'est pas cohérent non plus avec ce qui est connu des complications de l'hypertension artérielle.

Si ce niveau de preuve peut être atteint pour évaluer l'efficacité des médicaments car le placebo est facilement réalisable (la prise du traitement étant une variable contrôlable), pour les autres traitements, il convient de définir le meilleur niveau de preuve possible car ce niveau ne peut être atteint par exemple dans les études

de stratégies, chirurgie, psychothérapie ou lorsque la thérapeutique est complexe ou difficilement contrôlable (arrêt du tabac, perte de poids, augmentation de l'activité physique par exemple) ; en particulier à cause de l'absence de possibilité du double insu^{20,21}. L'important est alors de fixer la qualité de l'étude nécessaire à la décision thérapeutique en vérifiant la cohérence externe des résultats²². En cas d'impossibilité de faire des ECR, il faut alors baser la décision sur des études observationnelles de bonne qualité cohérente avec les données physiopathologiques (mécanismes biologiques)^{8,20,22}. Cependant pour la prescription de médicament, comme les ECR sont la plupart du temps réalisables, il n'est pas éthique de ne pas y recourir comme le montre l'exemple récent de l'hydroxychloroquine dans la COVID²³. Les études observationnelles ne sont pas fiables, en particulier à cause du biais d'indication (les patients qui reçoivent le traitement sont différents de ceux qui ne le reçoivent pas)^{24,25}.

Une question se pose néanmoins : quel niveau de preuve/certitude est acceptable, c'est-à-dire nécessaire pour considérer qu'un traitement a bien un intérêt pour le patient et pour justifier la décision thérapeutique ? Est-ce qu'un essai clinique à haut risque de biais ou une méta-analyse de médiocre qualité peut fournir des résultats suffisamment crédibles pour justifier la décision thérapeutique²⁶ ?

Il y a deux manières de répondre à cette question.

La première, la plus répandue, consiste à tenir compte des données en leur attachant un niveau de preuve/certitude (comme l'approche GRADE)⁶. Les conclusions des méta-analyses peuvent donc être de la sorte : « *Il y a des preuves que ce traitement est efficace, mais ces preuves sont de faible qualité* »²⁷. La décision thérapeutique est alors souvent justifiée par l'addition d'autres « arguments » moins probants (étude épidémiologique), indirects (extrapolation à partir de la physiopathologie ou d'autres études),

1. Y a-t-il une preuve solide de l'effet du traitement ?

- Effet démontré ou possible ?
- Chez qui ?
- Effet de quoi ?
- Par rapport à quoi ?
- Sur quelle durée ?

2. Cet effet est-il cliniquement pertinent ? (ce traitement est-il efficace ?)

- Sur quoi ?
- De combien ?

3. Est-il possible d'appliquer les résultats de l'ECR au patient rencontré en consultation ?

- Le patient appartient-il à la population incluse dans l'ECR ?
- Sinon, l'extrapolation est-elle raisonnable ?
- Est-ce qu'il existe des différences importantes avec la population cible qui pourraient modifier l'efficacité et les risques ?

4. Quels sont les risques du traitement ?

- En termes de gravité, de fréquence ?
- Les risques en valent-ils la peine (ce traitement est-il utile ?)

5. Existe-t-il de meilleures alternatives ?

- Est-ce que ce traitement a été comparé à des traitements d'intérêts validés ?
- Si oui, a-t-il une plus grande efficacité ? De moindres risques ? Une meilleure acceptabilité ?

Encadré 3 - Effet – Efficacité – Utilité

expérientiels ou contextuels, qui, mis bout à bout, donnent l'impression de « solidité » en s'accommodant de résultats méthodologiquement incertains, fragiles, voire biaisés. Ce raisonnement peut être trompeur car les autres études ou autres arguments, même nombreux, ne permettent pas d'écarter le risque de faux positif à cause de leurs biais (dix études biaisées cohérentes ne constituent pas un fait probant, raison pour laquelle il faut au moins un essai de confirmation). Il faut souligner que même une méta-analyse d'ECR n'est pas suffisamment probante pour la décision (elle diminue le risque de faux négatif mais pas celui de faux positif). L'idéal est d'avoir un ECR de confirmation

et une méta-analyse d'ECR montrant le bénéfice de la thérapeutique (encadré 5).

La deuxième approche consiste à fixer *a priori* les critères d'une preuve solide ou d'un fait probant en vue de la décision, et à ne pas considérer que la preuve soit apportée par des études de faible qualité méthodologique. Par exemple, après la publication des résultats d'UKPDS 34, la communauté médicale, y compris parmi les partisans de l'EBM, a considéré que la metformine avait prouvé son efficacité chez les patients DT2 en surpoids, alors que l'essai comportait de nombreux risques de biais²⁸⁻³¹. Dans le même journal d'*Evidence based medicine*, Gerstein concluait

à l'efficacité de la metformine alors que l'essai n'était pas en double insu, et ce, peu de temps après Schulz qui a insisté sur l'importance du double insu pour établir la preuve de l'efficacité^{29,32}. Le contexte de l'époque où aucun traitement n'était vraiment efficace, explique probablement que ces résultats aient été considérés comme suffisamment solides pour que la metformine devienne le traitement de référence du DT2²⁸. Dans d'autres situations (et aujourd'hui), cette étude aurait probablement été considérée avec précaution, appelant au minimum une réplication, ce qui n'est pas le cas à ce jour^{31,33,34}. Les résultats d'UKPDS 34 ont donc fait l'objet d'une croyance partagée sur leur validité,

Les ECR de « confirmation » sont nécessaires pour valider les hypothèses thérapeutiques et pour justifier scientifiquement les décisions. Ils respectent la méthode scientifique hypothético-déductive en posant *a priori* les critères d'évaluation (« *hypothesis testing* »)¹. Dans la logique des tests d'hypothèses (de Neyman et Pearson), ils prévoient en principe un critère de jugement principal et un plan d'analyse statistique contrôlant le risque de première espèce (risque « alpha », c'est-à-dire le risque de conclure à tort que le traitement a un effet alors qu'il n'en a pas). Ils sont adaptés à la logique de décision² : en principe, ce sont ces essais de confirmation qui sont demandés par les agences de régulation (FDA et EMA) pour accorder les autorisations de mises sur le marché des médicaments³.

Ces essais de confirmation s'opposent aux essais cliniques dits « exploratoires » qui ne contrôlent pas ce risque statistique alpha et qui génèrent seulement des hypothèses (« *hypothesis generating* »)^{1,3} comme c'est le cas dans des analyses statistiques portant sur des sous-groupes ou sur des critères secondaires, ou post-hoc (lorsque la multiplicité des tests n'est pas prise en compte)^{4,5}.

La place des ECR de confirmation, capitale pour la logique de régulation du médicament, semble moins importante dans l'EBM qui place au sommet la méta-analyse des ECR. Or, si la

méta-analyse permet de diminuer le risque de faux négatifs (en augmentant la puissance statistique), elle n'est pas protégée du risque de faux positifs lié à la multiplicité des analyses statistiques et la perte de la logique hypothético-déductive⁶.

Par exemple, les corticoïdes ont été évalués dans l'angine/pharyngite dans une méta-analyse d'ECR⁷. Sur le critère de jugement « douleur à 24 heures », la méta-analyse concluait à un effet bénéfique des corticoïdes alors qu'aucun des 5 ECR inclus dans cette analyse et pris séparément n'était concluant sur ce critère. De plus, l'un des ECR de bonne qualité méthodologique et conçu pour tester l'hypothèse d'efficacité à 24 heures (critère de jugement principal) ne montrait pas de différence sur ce critère (RR = 1,28 ; IC95 % = 0,92-1,78 ; *p* = 0,14)⁸. Les auteurs de la méta-analyse concluent que les corticoïdes ont un effet bénéfique alors qu'en toute rigueur, en l'absence d'ECR de confirmation, ce bénéfice n'est pas démontré.

De même, une méta-analyse d'ECR a prétendu que la vitamine D réduisait la mortalité par cancer de 16 % avec un niveau de preuve élevé (selon GRADE) : RR = 0,84 ; IC95 % = 0,74-0,95 alors qu'aucun ECR pris séparément n'avait ce critère comme critère de jugement principal et qu'un ECR puissant (plus de 25000 patients suivis pendant 5 ans) n'a pas démontré de bénéfice sur le critère principal ni sur la mortalité par cancer^{9,10}.

1. Ranstam J. Hypothesis-generating and confirmatory studies, Bonferroni correction, and pre-specification of trial endpoints. *Acta Orthop* 2019;90:297.
2. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large simple randomized trials? *Stat Med* 1984;3:409-22.
3. European medicines agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials. Amsterdam : EMA, 1998. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials> [Consulté le 10 octobre 2020].

4. Tukey JW. We need both exploratory and confirmatory. *Am Stat* 1980;34:23-5.
5. Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. *Science* 1977;198:679-84.
6. Vital-Durand D. Problems raised by the conducting and interpretation of meta-analysis. *Therapie* 1994;49:165-8.
7. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2017;358:j3887.

8. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, et al. Effect of oral dexamethasone without immediate antibiotics vs placebo on acute sore throat in adults: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1535-43.
9. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:14673.
10. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.



alors que si des critères de qualité avaient été décidés *a priori*, la preuve de l'effet de la metformine n'aurait pas été acceptée²⁸. Cet exemple illustre bien la relativité de la notion de fait probant lorsque des interprétations varient selon le contexte²⁶.

Ainsi, selon le principe de non-malfaisance (*primum non nocere*), il convient de définir *a priori* ce qui constitue un fait probant pour décider d'agir et de traiter un patient. Il faut alors accepter que si ce fait n'est pas établi parce que l'intervention n'est pas évaluée correctement (pas d'ECR ou ECR à risque de biais), l'attitude raisonnable est de ne pas la prescrire.

2- L'effet démontré est-il cliniquement pertinent en termes d'objectif thérapeutique « orienté patient » et de quantité d'effet suffisante ?

La preuve d'un effet statistiquement significatif ($p < 0,05$) est nécessaire, mais pas suffisante. La deuxième étape du raisonnement consiste à poser la question de la pertinence clinique de l'effet démontré. Cet effet est-il démontré sur des critères cliniques importants pour les patients (comme la douleur, le handicap, la qualité de vie, la morbi-mortalité) qui sont les seuls objectifs thérapeutiques, acceptables parce que « orientés patient »³⁵ ? Les cri-

tères intermédiaires (de substitution) sont intéressants pour comprendre et expliquer les mécanismes d'action d'un médicament, ou pour prédire parfois l'effet des traitements sur des critères cliniques. Ils sont davantage des critères de recherche que de soin. De nombreux exemples montrent qu'ils ne sont pas assez fiables pour prédire l'effet bénéfique sur un critère cliniquement pertinent d'un traitement³⁶⁻⁴⁰.

De même, la quantité d'effet est à considérer. Un médicament qui réduit en moyenne la douleur de 8 mm sur les 100 mm d'une échelle visuelle analogique a-t-il un intérêt clinique⁴¹ ? Une récente méta-ana-

En théorie, la preuve formelle d'un effet thérapeutique repose sur les résultats positifs d'au moins deux essais de confirmation sans risque de biais¹, non réfutés par une méta-analyse de l'ensemble des essais portant sur la même population et le même traitement. C'est le principe de reproductibilité des résultats, cher à la méthode scientifique². En effet, il existe des exemples où les résultats d'un ECR ont été réfutés par d'autres ECR et leur méta-analyse (essai CHAOS évaluant la vitamine E en prévention cardiovasculaire³, réfuté par la méta-analyse de l'ensemble des ECRs⁴). Un ECR concluant isolé n'est donc pas nécessairement suffisant pour considérer que la « preuve est solide ». C'est pourquoi les agences de régulation (FDA ou EMA) demandent d'avoir au moins deux essais (appelés aussi « essais pivots ») pour délivrer les autorisations de mise sur le marché⁵. Cette nécessité est néanmoins débattue⁶, et il y a des exceptions (dans les maladies rares ou quand un seul ECR suffit car

cohérent avec l'ensemble des données existantes⁵). Une étude récente montre que la tendance actuelle de la FDA est plutôt d'autoriser les mises sur le marché avec un seul essai pivot⁷.

La nécessité d'avoir au moins deux ECR de confirmation concluants peut être une condition difficile pour les méga-essais de prévention cardiovasculaire incluant des milliers de patients⁵. Par exemple, le bisoprolol chez les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite n'a été évalué correctement que dans l'essai CIBIS 2⁸. Cependant les exemples de l'évaluation de l'aspirine en prévention primaire⁹, de l'atorvastatine chez les patients diabétiques^{10,11} ou la rosuvastatine chez des patients insuffisants cardiaques^{12,13} ont montré que cela était tout à fait possible. Dans le cas de médicaments à visée symptomatique (comme les antidépresseurs, les antalgiques, etc.), il est plutôt aisé pouvoir répliquer les ECR : les méta-analyses peuvent inclure parfois des dizaines d'ECR^{14,15}.

1. Bossard N, Boissel FH, Boissel JP. Level of evidence and therapeutic evaluation : need for more thoughts. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:365-72.
2. Fiona F, Wilcox J. Reproducibility of Scientific Results. In: Zalta EN (ed). *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* Stanford : Stanford University, 2018.
3. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
4. Myung SK, Ju W, Cho B, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;346:f10.
5. Temple R. How FDA currently makes decisions on clinical studies. *Clin Trials* 2005;2:276-81.
6. Haslam A, Prasad V. Confirmatory Trials for Drugs Approved on a Single Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005494.

7. Zhang AD, Puthumana J, Downing NS, et al. Assessment of Clinical Trials Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Therapeutic Agents, 1995-2017. *JAMA Netw Open* 2020;3(4):e203284.
8. CIBIS 2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
9. Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019;393:2155-67.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
11. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints

- in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
12. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
13. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. (CORONA). Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
14. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
15. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA* 2018;320:2448-60.

Encadré 5 - Un ou au moins deux essais de confirmation ?

lyse d'ECR a montré que les opioïdes avaient un effet moyen (significatif) sur la douleur chronique non cancéreuse, mais de 7,9 mm sur 100 mm⁴². Or cette différence moyenne n'est pas considérée comme cliniquement pertinente car elle ne dépasse pas le seuil de 10 mm qui est admise comme la plus petite différence cliniquement pertinente⁴². De même, par rapport au placebo, les antidépresseurs réduisent de 2 points sur 52 l'échelle de dépression de Hamilton⁴³. Il n'est pas certain non plus que cette différence moyenne de 2 points soit cliniquement pertinente^{44,45}. S'il faut traiter 1 000 patients pendant 10 ans pour éviter un infarctus du myocarde, est-ce cliniquement pertinent d'un point de vue individuel⁴⁶ ? Cependant, s'il est clair que des critères cliniques sont préférables à des critères « intermédiaires » biologiques, physiologiques ou d'imagerie, la question de la pertinence de la quantité d'effet reste délicate. Dans l'ECR, l'effet mesuré est un effet « moyen ». Pour un patient donné, il est impossible de savoir si l'effet sera proche ou non de la moyenne. De même, l'effet d'un traitement préventif est souvent individuellement faible en termes de réduction du risque absolu, mais il peut avoir un impact important d'un point de vue populationnel. Un traitement diminuant de 1 % la mortalité totale (en bénéfice absolu) et appliqué à 1 000 000 de personnes peut éviter 10 000 décès.

3 - Est-il possible d'appliquer les résultats au patient singulier qui consulte ?

En principe, les résultats d'un ECR s'appliquent à la population qui y a été incluse (appelée population « cible »). Le bénéfice du traitement observé dans l'ECR sera considéré comme applicable au patient rencontré en pratique courante si ce dernier a les mêmes caractéristiques cliniques.

Cependant, dans la réalité, le patient qui consulte n'est jamais totalement identique à celui de la population incluse dans l'ECR. La question

est alors : par rapport à la population de l'ECR, le patient qui consulte a-t-il des caractéristiques différentes qui pourraient modifier l'effet du traitement ? C'est le problème de l'extrapolation des résultats d'un essai à un cas singulier ou à une autre population⁴⁷. Ces différences potentielles intéressent toutes les caractéristiques du « PICO » (*patient-intervention-comparaison-outcome* » ou objectif thérapeutique). Par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bêta-bloquants sont efficaces dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée mais pas dans celle à fraction d'éjection préservée⁴⁸⁻⁵⁰. De même, pendant des années, sur la base d'extrapolation d'études réalisées en prévention secondaire, l'aspirine a été préconisée pour les patients en prévention primaire à haut risque cardiovasculaire comme les patients diabétiques de type 2. Les récents résultats de 3 grands ECR en prévention primaire ont définitivement permis de conclure que la balance bénéfique/risque de l'aspirine en prévention primaire était défavorable⁵¹⁻⁵³.

S'il n'existe aucun algorithme simple permettant une extrapolation totalement fiable, il existe des questions utiles et pertinentes à se poser⁵⁴ :

– Y a-t-il des différences physiopathologiques dans la maladie étudiée qui pourraient modifier la réponse au traitement ?

– Y a-t-il des différences dans les caractéristiques du patient qui pourraient modifier la réponse au traitement ?

– Y a-t-il des différences en termes d'observance thérapeutique qui pourraient modifier la réponse au traitement ?

– Ce patient a-t-il des comorbidités qui pourraient significativement diminuer le bénéfice potentiel du traitement et augmenter ses risques (exemple : insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique) ?

Néanmoins, la prudence est nécessaire dans l'extrapolation car il n'est jamais certain que l'effet du traitement

soit vraiment identique si le patient n'appartient pas à la population « cible »⁵⁵. La preuve solide d'un effet est toujours une preuve « directe » : elle concerne toujours une population précise, un traitement avec ses modalités précises, et des objectifs thérapeutiques précis : en un mot la preuve est toujours relative à un « PICO » bien défini.

De plus, il faut mentionner le problème de l'extrapolation des bénéfices dans le temps. La durée des ECR est généralement courte et les résultats ne peuvent s'extrapoler facilement au-delà de cette durée. Dans le cas de la prévention cardiovasculaire, les grands ECR qui ont montré les bénéfices de certains médicaments avaient des durées variables mais rarement supérieures à 5 ans. En pratique, les patients sont amenés à les prendre parfois toute leur vie. Dans le cas des statines, un bénéfice a été montré dans la durée, y compris si les patients les arrêtaient (effet mémoire) ; il est donc ici légitime d'extrapoler le bénéfice des statines dans la durée⁵⁶. En revanche, pour certains médicaments, responsables d'une accoutumance par exemple, le fait que les ECR soient souvent de courte durée (3 mois maximum en général) rend difficile l'extrapolation dans le temps pour les patients atteints d'une maladie chronique. Il est tout à fait possible que le bénéfice s'estompe et que les risques deviennent plus importants, surtout si une dépendance s'installe (risque de syndrome de sevrage obligeant à poursuivre le médicament). Or de nombreux patients peuvent prendre ces médicaments pendant une longue période (maladie chronique) sans avoir la preuve que la balance bénéfique/risque est favorable dans la durée⁵⁷. Enfin, il faut aussi garder à l'esprit le problème des prises récurrentes de médicaments en cures courtes (comme les corticoïdes ou les antibiotiques) qui, malgré la preuve d'un bénéfice sur une courte durée, peuvent avoir un rapport bénéfice/risque défavorable à long terme^{58,59}.



4 - Les bénéfiques du traitement sont-ils supérieurs à ses risques ?

Tenir compte des risques du traitement est un élément capital de la décision⁶⁰. Il n'est pas toujours simple de connaître les risques réels des médicaments. En l'absence d'ECR conçu pour mesurer ces risques (essais dits de « sécurité » ou de non-infériorité), l'attribution causale d'un effet indésirable est complexe et repose sur une triangulation des données (de mécanismes d'actions pharmacodynamiques, d'études observationnelles de pharmaco-épidémiologie, et également issues d'ECR ou de méta-analyses d'ECR). L'évaluation des risques des traitements ne repose pas sur la même logique que celle de l'efficacité. Il s'agit plutôt de diminuer le risque de faux négatifs (ne pas omettre un risque) et de tenir compte de tous les « signaux », à condition qu'ils soient plausibles.

De plus, les bénéfiques et les effets indésirables du traitement ne sont pas nécessairement de même nature ou n'ont pas la même valeur pour le patient. L'important est alors de présenter ces risques en terme absolu (fréquence) afin d'éclairer le patient sur la balance bénéfique/risque de manière juste⁶¹. Les « *summary of findings* » des méta-analyses *Cochrane*, ou les aides à la décision (comme les « *Drug Fact Box* ») ont été créés pour cela^{62,63}.

Lorsque les bénéfiques et les risques ont la même valeur pour le patient (par exemple éviter un infarctus du myocarde et provoquer une hémorragie grave), il faut analyser leur quantité respective (mettre en rapport le bénéfice absolu avec le risque absolu) par le calcul du bénéfice « net »⁶⁴. Un exemple récent est celui de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez les patients diabétiques de type 2 : en traitant 91 patients pendant 7,4 ans, un infarctus du myocarde sera évité (NNT = 91), au détriment d'une hémorragie grave provoquée (NNH = 91)⁵¹. Dans cette situation, le bénéfice net moyen de l'aspirine est nul. Comme il

est actuellement impossible de savoir quel patient pourrait bénéficier de l'aspirine, quel patient pourrait pâtir d'un risque grave et que l'aspirine a d'autres inconvénients (comme la possibilité de réaction allergique ou simplement des épigastalgies), il n'est pas légitime de prescrire de l'aspirine à un patient diabétique de type 2 en prévention primaire.

Enfin, il faut garder à l'esprit que des effets indésirables peuvent survenir au bout de plusieurs années et qu'ils ne peuvent être évalués que par des études observationnelles (incluant les suivis d'essais) adaptées^{58,59}.

5 - De meilleures alternatives (meilleur rapport bénéfice/risque) sont-elles disponibles pour ce patient ?

Même s'il n'est pas toujours simple de comparer les traitements entre eux (surtout en l'absence d'ECR comparatif direct), il est intéressant de disposer de repères :

- parmi les alternatives thérapeutiques disponibles, quelles sont celles qui ont été le mieux évaluées ?

- si les traitements ont démontré un effet, est-ce qu'il existe des arguments pour privilégier l'un par rapport aux autres en termes de quantité de bénéfice, de qualité de bénéfice ou d'effets indésirables ? Par exemple, avec un effet comparable sur la réduction du risque d'AVC, certains antihypertenseurs semblent davantage éviter les insuffisances cardiaques ou les infarctus du myocarde que d'autres⁶⁵. Tout dépend de l'objectif thérapeutique visé :

- Quels sont les traitements les moins risqués en termes d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses ?

- Quelles sont les préférences du patient, qu'est-ce qui a le plus de valeur pour lui ?

Pour l'efficacité, la meilleure façon de répondre à cette question est de disposer d'ECR comparant les deux traitements efficaces et montrant la supériorité de l'un d'eux. Dans ce type d'ECR, une absence de différence

entre les deux ne signifie pas équivalence (un manque de puissance statistique peut expliquer cette absence de différence). Pour la sécurité des traitements, il faut disposer d'essais de non-infériorité montrant une relative équivalence. Le choix peut alors se porter sur le traitement qui a le moins d'effets indésirables ou qui est le plus facile à accepter par le patient (*per os* vs voie injectable par exemple).

En l'absence d'ECR de comparaison directe, il est possible de recourir à une méta-analyse d'ECR en réseau (*network meta-analysis*) qui propose des comparaisons indirectes⁶⁶. Cependant, leur validité est questionnable⁶⁷.

CONCLUSION

Pour résumer, les questions à se poser pour la décision thérapeutique sont :

- 1) Ai-je besoin de preuve pour agir ?
- 2) Si oui, de quel niveau et de quelle qualité ?
- 3) Si oui, une preuve de quoi, sur quoi, chez qui, et de combien ?
- 4) Que ferais-je en l'absence de « preuve convaincante ou solide » dont les critères ont été définis *a priori* ?

Nul doute que ces questions et leurs réponses permettent une meilleure réflexivité des médecins et de meilleurs soins délivrés aux patients. Le raisonnement thérapeutique dans le cadre de l'EBM est l'une des conditions nécessaires à la décision partagée avec le patient. L'information issue de ce raisonnement et délivrée au patient est la plus factuelle possible. Elle permet de peser le pour et le contre de la prescription en intégrant les paramètres essentiels que sont l'efficacité/utilité d'un traitement et la qualité de sa démonstration pour un patient donné. Elle permet donc un choix réellement éclairé et une justification explicite. ●

Remerciements :
à Xavier Gocko, Corinne Perdrix, Aline Hurtaud, Benoît Tudrej, Denis Pouchain, Vincent Renard et Jean-Pierre Lebeau pour leurs commentaires et les réflexions passionnantes très utiles à la rédaction de cet article.

Références

- Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *BMJ Evid Based Med* 2002;7:36-8.
- Fleming PS, Koletsis D, Ioannidis JP, Pandis N. High quality of the evidence for medical and other health-related interventions was uncommon in Cochrane systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2016;78:34-42.
- Maynié-François C, Tudrej B, Tawil E, et al. Quality of evidence of the efficacy of therapeutic interventions on patient-important outcomes in Cochrane's systematic reviews' abstracts: a survey. *Thérapie* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.09.004>.
- Pocock SJ, Stone GW. The Primary Outcome Is Positive - Is That Good Enough? *N Engl J Med* 2016;375:971-9.
- Bossard N, Boissel FH, Boissel JP. Level of evidence and therapeutic evaluation: need for more thoughts. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:365-72.
- Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A, Boissel JP. *Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale*. Paris : Flammarion, 2004.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- Howick J. *The philosophy of evidence-based medicine*. London : BMJ Books, 2011.
- European medicines agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials. Amsterdam : EMA, 1998. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials> [Consulté le 10 octobre 2020].
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;137:117-25.
- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- ACCORD Study Group (ACCORD BP). Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-43.
- Frieden TR. Evidence for health decision making - beyond randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2017;377:465-75.
- Boussageon R. L'Evidence based medicine (EBM) et la légitimité du pouvoir de guérir. *Revue d'éthique et de théologie morale* 2011;266:33-46.
- Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ* 2020;369:m1432
- Rush CJ, Campbell RT, Jhund PS, et al. Association is not causation: treatment effects cannot be estimated from observational data in heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:3417-38.
- Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drug's efficacy and safety. *Thérapie* 2019;74:181-85.
- Strech D, Tilburt J. Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. *J Clin Epidemiol* 2008;61:521-4.
- Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2019;9(1):e023600.
- UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:854-65.
- Gerstein HC. Metformin reduced diabetes-related end points and all-cause mortality in overweight patients with type 2 diabetes. *Evidence based medicine* 1999;therapeutics11. Disponible sur : <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/4/1/11.full.pdf> [consulté le 25 juillet 2020].
- Prescrire rédaction. Traitement des diabétiques de type 2 (non insulino-dépendants) : enfin des résultats cliniques en faveur du contrôle de la glycémie. *La revue prescrire* 1999;19:448-56.
- Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as first line treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ* 2016;352:h6748.
- Schulz KF. Assessing allocation concealment and blinding in randomized controlled trials: why bother? *ACP J Club* 2000;132(2):A11-2.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204.
- Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6(6):CD012906.
- Boissel JP. Note sur la nécessaire définition des objectifs thérapeutiques pour une démarche de prescription optimisée. *Thérapie* 1996;51:287-89.
- Pouchain D, Boussageon R, Berkhout C, et al. « Surrogate endpoints » dans les essais thérapeutiques: une idole aux pieds d'argile. *exercer* 2015;122:295-301.
- Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015;175:1389-98.
- Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med* 2017;15:134.
- Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011;343:d7995.
- Hwang TJ, Carpenter D, Lauffenburger JC, et al. Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. *JAMA Intern Med* 2016;176:1826-33.
- Blanchard C, Pouchain D, Vanderkam P, et al. Efficacy of phloroglucinol for treatment of abdominal pain: a systematic review of literature and meta-analysis of randomised controlled trials versus placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:541-48.
- Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448-60.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2):e45.
- Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evid Based Med* 2020;25:130.
- Leucht S, Fennema H, Engel R, et al. What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 2013;148:243-8.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
- Fuller J. The myth and fallacy of simple extrapolation in medicine. *Synthese* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11229-019-02255-0> [consulté le 20 octobre 2020].
- Bœuf-Gibot S, Pereira B, Imbert J, et al. Benefits and adverse effects of ACE inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03018-4>
- Komajda M, Böhm M, Borer JS et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1315-22.
- Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6):CD012721.
- ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al, ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-18.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
- Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. *Users' Guides to the Medical Literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical*



trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1998;279:545-9.

55. Janiaud P, Cornu C, Kassai B. Extrapolation will never replace randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2016;71:109-10.

56. Nayak A, Hayen A, Zhu L, et al. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8(9):e020584.

57. Byng R. Should we, can we, halt the rise in prescribing for pain and distress? *Br J Gen Pract* 2020;70:432-3.

58. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population-based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.

59. Bezáková N, Damoiseaux RA, Hoes AW, et al. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young

Dutch children: survey of trial participants. *BMJ* 2009;338:b2525.

60. Harmsen CG, Støvring H, Jarbøl DE, et al. Medication effectiveness may not be the major reason for accepting cardiovascular preventive medication: a population-based survey. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12:89.

61. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, et al. Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:270-80.

62. Stacey D, Légaré F, Lyddiatt A, et al. Translating evidence to facilitate shared decision making: development and usability of a consult decision aid prototype. *Patient* 2016;9:571-82.

63. Schwartz LM, Woloshin S. The drug facts box: improving the communication of prescription drug information. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110 Suppl 3:14069-74.

64. Gueyffier F, Piedbois P, Bergmann JF, participants of Giens XXXII Round Table N°. 2. How to measure the net benefit of treatment? *Thérapie* 2017;72:51-61.

65. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.

66. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.

67. Faltinsen EG, Storebø OJ, Jakobsen JC, et al. Network meta-analysis: the highest level of medical evidence? *BMJ Evid Based Med* 2018;23:56-9.