Projet *Rebuild the Evidence Base* (REB) : une méthode d'interprétation des essais cliniques randomisés et de leur méta-analyse pour présenter aux patients des évaluations solides des bénéfices et des risques

*Rebuild the Evidence Base (REB) project: a method of interpreting randomised clinical trials and their meta-analysis to present patients with robust benefit-risk assessments*

Hélène Vaillant-Roussel1,2,3\*, Clara Blanchard4\*, Thibault Menini1, Elodie Charuel1, Bruno Pereira3, Florian Naudet5, Behrouz Kassai6, Guillaume Grenet6,7, François Gueyffier6, Michel Cucherat6, Rémy Boussageon2,6,8

\* : co-première autrice

Auteur correspondant : helene.vaillant\_roussel@uca.fr, 2 rue jean espeisse 63000 Clermont Ferrand, 0675481578

1. Département de médecine générale et unité de recherche AutomédiCation aCcompagnement Pluriprofessionnel PatienT ACCePPT, Faculté de pharmacie, Université Clermont Auvergne, 28 place Henri Dunant, BP 38, 63001 CLERMONT-FERRAND Cedex 1, France ORCID : 0000-0002-3384-0335

2. Conseil Scientifique du CNGE, Paris, France.

3. Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, Département de la Recherche Clinique et de l’Innovation DRCI, Clermont-Ferrand, France.

4. Département de médecine générale, Université de Poitiers, 15 rue de l’Hôtel Dieu – TSA 71117 – 86073 POITIERS Cedex 9, France.

5. Université de Rennes, CHU Rennes, Inserm, CIC 1414, F- 35000 Rennes, France

6. UMR 5558, LBBE – EMET, CNRS – UCBL, Lyon 1, France

7. Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie, Pôle Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, France

8. Collège Universitaire de Médecine Générale, UCBL, Lyon 1, France

**Mots clés :** Médicaments ;Prise de décision partagée ; Médecine factuelle ; Méta-analyse ; Évaluation des avantages et des risques ; Médecine générale.

**Keywords:** Drugs; Shared decision making; Evidence-based medicine; Meta-analysis; Benefit-risk assessment; General practice.

Les autrices et auteurs déclarent n’avoir aucun conflit ou lien d’intérêt à divulguer qui pourrait avoir une influence directe ou potentielle sur le travail.

# Résumé

Introduction : La médecine fondée sur les preuves (EBM) est la pierre angulaire de la décision médicale partagée. Le public mérite des informations claires, transparentes et dignes de confiance sur l'efficacité des médicaments. Pourtant, aujourd'hui, de nombreux médicaments sont prescrits et utilisés sans preuve solide de leur efficacité. **Les essais cliniques randomisés (ECR) et leurs méta-analyses sont les meilleures études pour évaluer l'efficacité des médicaments et leurs effets indésirables**, mais leurs résultats ne sont pas facilement interprétables en pratique et sont même parfois discutables par rapport aux données retenues. Dans une approche de décision médicale partagée, les médecins généralistes ont besoin que l'évaluation des médicaments soit basée sur des résultats importants et pertinents pour le patient. L'objectif du projet *Rebuild the Evidence Base* (REB) est de combler le fossé entre les données nécessaires à la pratique clinique et les données disponibles de la recherche clinique. Méthodes et analyses : Les médicaments seront évalués selon des critères cliniques importants pour les patients et dans une population donnée. En utilisant les outils Cochrane, pour chaque population et critère d’évaluation choisis, seront réalisées : 1) **une méta-analyse, basée sur des essais contrôlés randomisés (ECR) avec un faible risque global de biais; 2) l’évaluation des résultats issus des ECR de confirmation ; 3) l’évaluation de l’hétérogénéité statistique entre essais (I2), et 4) l’évaluation du risque de biais de publication. En fonction des résultats de ces analyses, les preuves seront évaluées selon 4 niveaux : preuve solide, résultat probant mais à confirmer, signal à confirmer, ou absence de preuve**. Conclusion : Le projet REB propose une méthode de lecture et d'interprétation des essais cliniques randomisés et de leur méta-analyse afin de produire des données de qualité permettant aux médecins généralistes de se centrer sur l'évaluation du bénéfice/risque dans l'intérêt des patients. Si ces données n'existent pas, cela permettra à la recherche clinique de mieux définir ses objectifs.

**ABSTRACT**

Introduction: Evidence-based medicine (EBM) is the cornerstone of shared medical decision-making. The public deserves clear, transparent and trustworthy information on the effectiveness of medicines. Yet today, many drugs are prescribed and used without solid evidence of their effectiveness. Randomised clinical trials (RCTs) and their meta-analyses are the best studies to assess the effectiveness of medicines and their adverse effects, but their results are not easily interpreted in practice and are sometimes even questionable in relation to the data used. In a shared medical decision making approach, GPs need drug evaluation to be based on outcomes that are important and relevant to the patient. The aim of the Rebuild the Evidence Base (REB) project is to bridge the gap between the evidence needed for clinical practice and the evidence available in clinical research. Methods and analysis: Drugs will be evaluated according to clinically important criteria for patients and in a particular population. Using the Cochrane tools, for each population and endpoint selected, the following will be performed: 1) meta-analysis, based on randomised controlled trials (RCTs) with an overall low risk of bias; 2) assessment of results from confirmatory RCTs; 3) assessment of statistical heterogeneity (I2), and 4) assessment of the risk of publication bias. Based on the results of these analyses, the evidence will be assessed according to 4 levels: strong evidence, convincing result but to be confirmed, signal to be confirmed, or no evidence. Conclusion: The REB project proposes a method for reading and interpreting randomised clinical trials and their meta-analysis in order to produce quality data that will allow GPs to focus on the assessment of benefit/risk in the interest of patients. If such data do not exist, it will allow clinical research to better define its objectives.

"Qu'est-ce qui est nouveau"

 La médecine factuelle est la pierre angulaire de la décision partagée, mais les professionnels de la santé manquent de temps et de compétences pour passer au crible l'océan de données disponibles.

-Qu'est-ce qui rend les preuves suffisamment convaincantes ? Avec les maladies émergentes et les situations médicales complexes, il est difficile d'appliquer les résultats des essais à la pratique clinique.

-Le projet REB (*Rebuild the Evidence Base*) propose de définir *a priori* une méthode d'interprétation et de lecture des résultats des essais contrôlés randomisés et de leurs méta-analyses.

Ce processus prédéterminé vise à fournir l'interprétation la plus fidèle de l'efficacité des médicaments. Le plus haut niveau de preuve, la preuve solide, prouvera un effet causal spécifique du médicament, avec une très faible probabilité de réfutation.

Les preuves solides proviennent d'au moins deux essais cliniques randomisés (ECR) concluants pour un résultat spécifique important pour le patient, sans biais de publication et avec une méta-analyse positive sans hétérogénéité impactant le sens des résultats.

# INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années, la médecine fondée sur les preuves (EBM) défend l'idée que les données scientifiques et leur niveau de certitude doivent être intégrées dans la prise de décision en pratique quotidienne1. Bien qu'elle ait permis des progrès indéniables dans les domaines de la recherche et du soin, cette approche est remise en question2-6.

De nombreux auteurs4,6 déplorent le détournement de l'EBM au détriment de l'intérêt des patients. Il n'est pas certain que toutes les données de la recherche4 et des recommandations soient dignes de confiance7, en particulier lorsque des intérêts financiers sont en jeu. Les résultats peuvent être manipulés par les laboratoires pharmaceutiques8-15, lorsque les experts ont des conflits d'intérêts16-19 ou ne peuvent pas être fiables lorsqu'il existe par exemple des biais de publication20-21. Des biais d'interprétation et de présentation des résultats (« spins ») peuvent brouiller les résultats, même ceux d'études censées avoir un " niveau de preuve élevé ", comme les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (ECR)4,6,22-26**.**

Bien que les partisans de l'EBM aient souligné l'importance de trouver les « meilleures preuves disponibles »1,27 en utilisant les ECR et leurs méta-analyses plutôt que les études observationnelles28 pour prendre une décision, ils n'ont pas défini ce qui rend les résultats suffisamment convaincants/probants pour justifier la prescription d'un médicament. Cela conduit à une grande variabilité de l'interprétation des faits « probants » et donc des décisions prises en pratique quotidienne29 (voir les exemples dans l'encadré 1 de l’annexe en ligne). Même si les ECR ou les méta-analyses d'ECR sont les meilleures preuves disponibles, quelle est la qualité méthodologique minimale requise pour considérer les résultats comme suffisamment convaincantes/probantes pour proposer un traitement médicamenteux à un patient ? Une preuve solide peut-elle provenir d'un ECR à haut risque de biais ou d'une méta-analyse d'essais de faible qualité ? Certains auteurs concluent parfois que les résultats sont significatifs mais avec une « *très faible qualité de preuve*» 30. Faut-il considérer ces résultats de faible qualité comme suffisamment probants ?

Un autre point central est la confiance qu'un professionnel de la santé a dans les médicaments disponibles. Si les médecins prescrivent un médicament à leurs patients, c'est parce qu'ils pensent que son bénéfice thérapeutique est établi, au moins pour l'indication de l’autorisation de mise sur le marché (AMM) ou pour celle recommandée par les guides de pratique clinique. Les médecins n'ont généralement ni le temps31, ni les compétences suffisantes32 pour évaluer correctement les preuves et font donc confiance aux agences du médicament ou aux recommandations33. Or, en pratique, de nombreux médicaments disponibles n’ont pas fait la preuve de leur intérêt clinique et des prescriptions ne sont pas forcément fondées sur des preuves, en particulier lorsqu’elles sont hors AMM (exemples dans l'encadré 2 de l’annexe en ligne).

Pourtant, malgré ses limites, l’EBM reste la meilleure méthode disponible pour les professionnels de santé et leurs patients. De nombreux auteurs ont souligné son rôle crucial et ont appelé à reconstruire l'EBM sur des bases plus solides6,34. Elle permet une utilisation rationnelle des soins, par exemple en limitant les surtraitements35 et en permettant un arrêt justifié des pratiques courantes non validées lorsque les ECR n’ont pas démontré le bénéfice clinique d'un médicament36. Il ne peut pas y avoir de décision réellement éclairée sans information fiable sur l’existence de preuves pour un médicament et dans un contexte spécifiques37,38. Pour l'instant, il n'existe pas d'outil ou de base de données permettant aux médecins généralistes et aux patients de savoir rapidement ce qu'ils peuvent réellement attendre d'un médicament dans une situation clinique spécifique exprimée en termes d'ampleur de l'effet sur un critère important pour les patients (*patients important outcome ou* PIO).

Conformément à l'appel pour « reconstruire la base des preuves”2,6,34, une méthode solide et objective pour lire et interpréter les données provenant d'ECR ou de méta-analyses d'ECR sur l'effet thérapeutique des médicaments est nécessaire. C’est l’objet de la méthode REB, *Rebuild the Evidence-Base39*, présentée dans cet article. Elle pourrait contribuer à restaurer la confiance dans les médicaments, dans la médecine et dans les médecins en fournissant des informations fiables dans le cadre d’une prise de décision partagée.

# MÉTHODES

PROTOCOLE

Les protocoles seront enregistrés, pour chaque médicament d'intérêt, dans une base de données sécurisée telle que PROSPERO [(](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/)https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/) ou autre [(](https://osf.io/registries)https://osf.io/registries) et suivront les directives de P-Prisma40. La procédure de ces revues systématiques suivra les meilleures méthodes établies et les normes Cochrane41.

Les médicaments choisis dans un premier temps seront des principes actifs spécifiques utilisées dans la pratique quotidienne en médecine générale, notamment des médicaments contre la douleur ou des symptômes bénins. Cependant la méthode pourrait être utilisée pour tout type de médicament, quelle que soit l'indication.

## RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Des recherches seront effectuées au minimum dans MEDLINE,Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) et Embase sans aucune restriction linguistique, mais d'autres bases de données (Scopus, Web of Science, etc ) pourront être utilisées. Les termes MeSH et les termes en texte libre seront combinés pour identifier les articles pertinents (exemple : nom international non exclusif). Une fois la stratégie MEDLINE déterminée, elle sera adaptée à la syntaxe et aux rubriques des autres bases de données. Afin d'évaluer le biais de publication, les protocoles d'étude seront recherchés (ClinicalTrials.gov, ou le portail de recherche de la plateforme internationale de registre des essais cliniques (ICTRP) de l'OMS (apps.who.int/trialsearch)) pour détecter les essais en cours ou non publiés. Les revues systématiques de la collaborationCochrane sur le même sujet seront consultées afin d'identifier d'autres études éligibles. Si des revues de la littérature de qualité ont déjà été publiées sur la même population, pour un médicament et un PIO spécifiques, il sera possible de faire une mise à jour de ces revues et l’ensemble de la procédure décrite après sera effectuée sur les articles de la revue initiale et sur ceux issus de la mise à jour.

## CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Les ECR testant la supériorité du médicament d'intérêt par rapport au placebo ou à un comparateur actif dans une indication et/ou une population spécifique seront inclus. Les critères de jugement seront des PIO. Si les données ne sont pas disponibles (exemple les intervalles de confiance ou les écart types), les essais ne seront pas inclus. Les essais de non-infériorité par rapport au comparateur pourront également être pris en compte.

## Processus d'étude

Des équipes de deux investigateurs, sans conflit d'intérêt en lien avec la recherche (www.transparence.gov), formés aux méthodes de recherche en santé, évalueront indépendamment les titres, les résumés et les textes complets pour en vérifier l'admissibilité. Ils évalueront également le risque de biais et collecteront les données de chaque étude éligible, en utilisant des formulaires standardisés et testés, ainsi que des instructions détaillées. Les investigateurs résoudront les désaccords par la discussion ou, si nécessaire, par l'arbitrage d'un troisième investigateur.

## Collecte des données

Pour chaque ECR éligible, les informations suivantes seront collectées:

- caractéristiques générales de l'étude : nom de l'auteur, année de publication, nombre total de patients randomisés, nombre de groupes de traitement, durée du suivi, phase de l'étude, source de financement, numéro de registre de l'essai, pays impliqués et nombre de sites investigateurs,

- caractéristiques des patients : genre, âge et caractéristiques pertinentes selon le médicament concerné et de la population cible,

- intervention : traitement de base, détails des groupes d'intervention et témoin (par exemple, dénomination commune internationale du médicament, posologie et durée du traitement) et traitements concomitants tout au long de l'étude.

- comparateur : placebo ou médicament actif (de référence ou non), ou autre.

- résultats : les résultats principaux et secondaires définis dans chaque étude ou protocole, le nombre d'événements et de patients inclus pour les analyses dans chaque groupe, et les résultats ajustés si disponibles.

## risque de faux positifs

Si possible, le protocole initial (publié ou non) de l'ECR sera utilisé pour mieux évaluer les biais de l'étude, notamment les biais dus aux déviations par rapport aux interventions prévues ou au plan d'analyse statistique. Cela permettra de vérifier que la démarche hypothético-déductive a été respectée.

### a. Évaluation du risque de biais

Le risque de biais des études incluses sera évalué avec l'outil ROB V2 de la Collaboration Cochrane42 : biais découlant du processus de randomisation, biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues, biais dû à des données manquantes, biais dans la mesure du résultat, biais dans la sélection du résultat rapporté. Ces risques seront jugés comme étant faibles, préoccupants ou élevés pour chaque type de biais et pour chaque critère de jugement.

### b. Risque lié à la multiplicité des tests statistiques et à l'erreur de type I

En cas d’analyses statistiques multiples (critères de jugement multiples, analyses en sous-groupe, etc…), les méthodes d'ajustement43 du risque alpha (de type 1) seront vérifiées(comme la correction de Bonferroni ou l’analyse hiérarchique). Si ces analyses ont été effectuées, le risque alpha sera considéré comme contrôlé. Si ce risque n'est pas prévu dans le protocole, le risque de faux positif est élevé et le résultat de l'étude sera alors considéré comme exploratoire, même si une différence statistique a été observée44.

Pour les critères composites, le résultat significatif d'un composant de ce critère composite sera considéré comme un résultat concluant avec un risque contrôlé d'erreur de type I (risque alpha) après vérification du risque de tests multiples (par exemple s'ils sont prévus dans une analyse hiérarchique) et après vérification de l’homogénéité et de la cohérence clinique entre les critères.

## Définition d'un ECR "concluant" = essai de confirmation AYANT UN faible risque global de biais

Un ECR est concluant si ces deux critères sont validés :

**-** Le **risque global de biais est faible**.

- Les résultats sont statistiquement significatifs **sur les critères** définis a priori (conformément au protocole et au plan d’analyse statistique) et après prise en compte du risque alpha (de première espèce) et de la multiplicité des tests. C’est la définition d’un essai de confirmation.

## Méta-analyse et Analyse statistique

Pour chaque critère, une méta-analyse ne prendra en considération que les résultats des ECR présentant un faible risque global de biais. Le résultat de la méta-analyse sera considéré comme positif si les résultats sont significatifs (p<0,05) en faveur du traitement sinon elle sera non positive (négative ou non concluante).

Pour tous les résultats, le nombre d'événements dans chaque groupe sera extrait. Si possible, les rapports de risque identifiés dans les études seront mis en commun. Pour les résultats sur des critères dichotomiques (binaires ou qualitatifs), les risques relatifs (RR) seront calculés avec des intervalles de confiance (IC) à 95% à partir du nombre d'événements et de participants dans chaque groupe de traitement. Pour les résultats sur des critères continus (quantitatifs), les différences entre les moyennes (ou les différences de moyennes standardisées si nécessaire) seront calculées avec des IC à 95%. Si les événements sont très rares (0 ou 1 dans chaque groupe de l'ECR), les données seront regroupées en odds ratios avec IC à 95% en utilisant les méthodes de Peto. Un modèle d’effet aléatoire sera choisi pour évaluer l'effet thérapeutique d'un médicament. L'hétérogénéité statistique entre les essais sera évaluée à l'aide de la statistique I2. La statistique I2 mesure la proportion de la variation globale qui est attribuable à l'hétérogénéité entre les études. L'hétérogénéité sera considérée comme importante, non-négligeable, selon l’interprétation des auteurs et notamment si le sens de l’effet du critère évalué est modifié par cette hétérogénéité. Dans la mesure du possible, les résultats des analyses en intention de traiter (ITT) des ECR inclus seront utilisés. Le biais de publication sera évalué directement en analysant les registres d'essais et, lorsque le nombre d'essais est suffisant, par le test d'Egger.

## Qualité des preuves

Le nombre d'ECR concluants sur le critère de jugement étudié, l'hétérogénéité entre les ECR et le biais de publication seront évalués. Le biais de publication et l’hétérogénéité seront considérés lorsqu'ils peuvent avoir un impact sur le résultat. Une figure en ligne résume la gradation de la qualité des preuves.

**Pour chaque population et chaque résultat**, la méthode REB conclura à l'un des quatre niveaux suivants :

1. **Preuve solide (résultat ayant peu de chance d'être réfuté) :**

### Au moins deux ECR concluants sur le critère évalué,

### ET pas de biais de publication suspecté ou réel,

### ET méta-analyse positive sur le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable.

1. **Résultat probant à confirmer (les résultats sont convaincants mais doivent être confirmés par un ECR concluant afin d'atteindre le niveau de "preuve solide") :**

### Seulement 1 ECR concluant sur le critère évalué,

### ET pas de biais de publication suspecté ou réel,

### ET méta-analyse positive sur le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable (si la méta-analyse est possible).

### Signal à confirmer (les résultats sont prometteurs et doivent être confirmés par un ECR « concluant » c’est-à-dire sans risque global de biais portant sur le même critère de jugement).

1. Aucun ECR concluant pour le critère évalué,

ET méta-analyse positive pour le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable (si la méta-analyse est possible),

ET pas de biais de publication suspecté ou réel.

1. Au moins 1 ECR concluant pour le critère évalué ET une de ces situations :
* Méta-analyse non positive (négative ou non concluante),
* OU méta-analyse positive mais hétérogénéité non-négligeable,
* OU méta-analyse positive mais biais de publication suspecté ou réel.

### Absence de preuve

Si une analyse ne correspond pas à l'un des cas ci-dessus, il sera considéré qu'il n'y a pas assez de preuves pour conclure sur l'effet du médicament. Voici quelques cas où cette conclusion sera appliquée:

* 1. Aucun ECR n'a été inclus après la recherche bibliographique.
	2. Aucun ECR concluant et l'un des éléments suivants :
* Méta-analyse non positive si elle est possible (négative ou non concluante),
* OU méta-analyse positive mais hétérogénéité non-négligeable,
* OU méta-analyse positive mais biais de publication suspecté ou réel.

c) Au moins 1 ECR concluant pour le critère évalué ET une de ces situations :

* Méta-analyse non positive (négative ou non concluante), ET biais de publication suspecté ou réel,
* Méta-analyse non positive (négative ou non concluante) ET hétérogénéité non-négligeable,
* Méta-analyse positive mais hétérogénéité non-négligeable ET biais de publication suspecté ou réel.

# Discussion

Par l'application d'un processus prédéterminé et transparent, REB vise à fournir l'interprétation la plus fiable et objective sur l'efficacité d’un médicament. Le plus haut niveau de preuve, la preuve solide, certifiera un effet causal moyen spécifique du médicament, avec une très faible probabilité de réfutation45. Ce processus est adapté pour évaluer l'efficacité des médicaments, et non la toxicité pour laquelle d'autres types d'études sont nécessaires (études observationnelles46). La décision vis-à-vis d’un médicament dépend aussi des risques de ceux-ci. La partie REB-risques est en cours de construction et fera l’objet d’un autre article. Le raisonnement est différent lorsqu'il s'agit de discuter de l'évaluation des risques, car les "signaux" doivent être examinés conjointement à leur cohérence globale. De la même manière, la méthode REB n'est probablement pas adaptée aux traitements pour lesquels le double insu est impossible (ou très difficile) ou pour les traitements qui ne peuvent pas être évalués par un ECR. Pour ces derniers, d'autres critères doivent être envisagés pour déterminer ce qui apporte des résultats convaincants. Par exemple, pour les essais où le placebo n’est pas possible (pas de double-insu possible pour les médecins et les patients), l’insu des évaluateurs (ceux qui mesurent le critère de jugement) est l’un de ces critères.

## POURQUOI La méthode REB EST-elle IMPORTANTe et quelle est sa position par rapport aux autres méthodes ?

Contrairement à d'autres méthodes47-49, à GRADE49,50 ou au processus d’analyse séquentielle49,51, REB souligne le rôle fondamental des résultats issus des ECR de confirmation pour décider s’ils sont convaincants/probants ou non (voir encadré 3 de l’annexe en ligne). Les ECR de confirmation sont les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et guider la décision. C'est pourquoi ces essais sont à la base des décisions de la plupart des organismes de réglementation lorsqu'une dichotomie est nécessaire (prescrire ou ne pas prescrire, approuver ou ne pas approuver). REB est un moyen standardisé de présenter des résultats solides aux médecins et aux patients. Les résultats « exploratoires » des ECR ou méta-analyse d’ECR ne sont pas considérés comme suffisamment probants pour soutenir la prescription de médicaments, en cela REB se distingue de l'approche méta-analytique classique, surtout quand elles sont sur une classe pharmacologique et non pas sur le même principe actif. Les résultats probants doivent provenir d'une méta-analyse positive avec une faible hétérogénéité et sans biais de publication et avec au moins un ECR de confirmation concluant pour un résultat, avec un faible risque de biais et concordant avec les autres ECR. Les preuves solides doivent provenir de deux ECR de confirmation (voir encadré 4 de l’annexe en ligne) ainsi que des critères susmentionnés en accord avec le principe scientifique de reproductibilité.

REB se concentre sur les ECR de haute qualité (faible risque global de biais). Ceci est essentiel pour réduire le risque de faux positifs et donc de traiter des patients avec des médicaments inutiles, coûteux ou nuisibles. Le processus souligne l'importance de l'évaluation du risque de biais, bien que l'évaluation de la qualité des preuves soit en partie subjective52. Cependant, le ROB2 décrit les critères d'évaluation de manière explicite et transparente afin d'harmoniser les évaluations et de minimiser l'arbitraire des jugements42. Bien que l'importance de tenir compte de l'évaluation du risque de biais soit bien établie, en pratique Hopewell et al. ont trouvé que les analyses de sensibilité en fonction du risque de biais ne sont effectuées que dans environ 7% des revues systématiques d'ECR53. Ainsi le risque de biais des essais n'est pas souvent considéré lors de la synthèse des résultats (encadré 1 de l’annexe en ligne). REB propose d'inverser le raisonnement habituel afin d'analyser uniquement les résultats des ECR de haute qualité. Les résultats des essais ayant un risque de biais important doivent être considérés comme exploratoires, et ils ne peuvent pas être considérés comme suffisamment probants.

Enfin, REB déterminera l'effet d'un médicament sur un PIO spécifique et dans une population spécifique. Il souligne que la preuve n'est apportée que dans un contexte spécifique dépendant des caractéristiques du PICO54 et que l'extrapolation ne peut jamais totalement remplacer la preuve directe55,56. Une étude récente a montré que 36% des caractéristiques des sous-groupes pouvaient interagir avec l'effet du traitement57. Un médicament qui a démontré son efficacité dans un contexte donné peut être inefficace dans un autre. C'est le cas par exemple de la prégabaline qui est probablement efficace sur les douleurs neuropathiques30 mais pas pour les dorsalgies chroniques ou la sciatalgie58,59. Même si l’extrapolation d’un résultat est souvent un « acte de foi »54, nous considérons que ceci est vrai pour la prise de la décision mais pas pour la démonstration scientifique d’une preuve.

## Importance de REB dans la pratique : INFORMER LES MÉDECINS ET LES PATIENTS DE LA RÉALITÉ DES PREUVES ET DES FAITS SUFFISAMMENT CONVAINCANTS.

REB répond à trois questions : « est-ce que ça marche ? chez qui et sur quoi »  ?60.Ce sont les premières étapes essentielles à une décision véritablement partagée. Mais si ces premières étapes sont nécessaires, elles ne sont pas suffisantes pour décider de traiter ou non un patient61,62. D'autres facteurs interviennent tels que la pertinence clinique (taille de l'effet), le risque du traitement, la charge, le coût ou la disponibilité d'alternatives62. Après ces considérations centrées sur le médicament, il y a aussi les croyances et les valeurs du patient et l'expérience du médecin63. REB est une méthode de lecture et d'interprétation des données scientifiques permettant de définir le degré de solidité des preuves, mais le passage de la preuve à la décision dépend aussi des valeurs et préférences du patient et de l’expérience du médecin. Si la décision peut varier en fonction du contexte (choix du patient ou du pronostic ou alternatives disponibles...), la fiabilité des preuves ne l'est pas. Sans méthode, l'interprétation est beaucoup plus influencée par les préjugés, le contexte et d'autres biais (notamment financiers).

Comme les preuves de haute qualité en faveur de bénéfices thérapeutiques clairs sont rares64,65, il y aura probablement peu de "preuves solides" ou de "résultats probants à confirmer" de l'efficacité des médicaments, d'autant plus que les critères sont très exigeants. Mais ce n'est pas une raison valable pour ne pas procéder à cette évaluation rigoureuse. Les résultats de REB pourraient aider les médecins, les patients, les enseignants, les régulateurs et les décideurs en matière de santé publique. En pratique et pour une démarche de décision partagée, il peut être légitime de traiter un patient même s'il n'y a pas un niveau de preuve convaincant de l'efficacité, par exemple en cas de douleur ou lorsqu'il n'existe pas de meilleure alternative et qu'il n'y a pas d'effets indésirables importants66. De la même manière, l'extrapolation et l'applicabilité d'un effet prouvé sur un certain PIO peuvent être légitimes s'il n'y a pas de facteurs connus susceptibles de modifier cet effet67,68. Les directives officielles tiennent compte d’un plus grand nombre d'aspects : de la qualité des preuves (lorsqu'il y en a), à la manière d'implémenter les résultats dans la pratique quotidienne (choix dans des situations mettant la vie en danger, balance bénéfices-risques, alternatives disponibles convaincantes, coût pour la société, équité, croyances ou préférences des patients, etc.). Dans ce contexte de guides de pratique clinique le système GRADE est plus pertinent45,50,69,70.

L'objectif premier de REB est d'informer le patient et les médecins généralistes de l'existence ou non de preuves d’efficacité des médicaments afin qu'un choix éclairé soit possible, conformément à l'EBM71,72. Aujourd'hui, sans savoir si des preuves sont disponibles, qu'elles soient univoques ou non, les choix ne peuvent pas être éclairés et les justifications ne peuvent être que vagues et confuses.

# Conclusion

Le projet REB est à la fois une méthode systématique d'évaluation des médicaments et une manière explicite et pratique de présenter les résultats des essais afin que leur interprétation soit plus objective. En définissant plus précisément le « E » de l’EBM, son objectif final est d'informer les patients et les médecins généralistes de l'existence ou non d'une preuve solide, un effet convaincant et crédible d'un médicament pour un PIO dans une population spécifique. L'impact d'une telle évaluation est potentiellement majeur, pour les patients, les soignants et la collectivité.

**Déclaration de financement :**

Cette recherche n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique d'un organisme de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

**Participation des patients et du public :**

Aucun patient n'a été directement impliqué dans la conception, la planification et la réalisation de cette étude.

**Références**

1. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA 1992;268(17):2420-5.

2. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N, Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ 2014;348:g3725-g3725.

3. Naudet F, Falissard B, Boussageon R, Healy D. Has evidence-based medicine left quackery behind? Intern Emerg Med 2015; 10(5):631-4.

4. Ioannidis JPA. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. J Clin Epidemiol 2016;73:82-6.

5. McCartney M. Making evidence-based medicine work for individual patients. BMJ 2016; 353:i2452.

6. Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B, Godlee F, Macdonald H, Jarvies D. Evidence-based medicine manifesto for better health care. Evid Based Med 2017;22(4):120-2.

7. Lenzer, J. Why we can't trust clinical guidelines. BMJ 2013; 346:3830.

8. Angell M. The Truth About the Drug Companies: How They Deceive Us and What to Do About It. Random House Trade Paperbacks; 2005.

9. Gotzsche PC. Deadly drugs and organised crime: how Big Pharma corrupted healthcare. Routledg; 2013.

10. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and findings in randomized pharmaceutical trials: a reflection of treatment effect or adverse events? JAMA 2003; 290:921-8.

11. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. BMJ 2003;326:1171-3.

12. Montori VM, Guyatt G. Corruption of the Evidence as Threat and Opportunity for Evidence-Based Medicine. Harvard Health Policy Review 2007; 8:145-55.

13. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials ofgabapentinfor off-label use. N Engl J Med 2009;361:1963-71. https://doi.org/10.1056/NEJMsa0906126

14. Light DW, Lexchin J, Darrow JJ. Institutional corruption of pharmaceuticals and the myth of safe and effective drugs. J Law Med Ethics 2013; 41, 590-600.

15. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2:MR000033.

16. Howick J. Exploring the asymmetric relationship between the power of financial bias and evidence. Perspect Biol Med 2019;62(1):159-87.

17. Cosgrove L, Shaughnessy AF, Shaneyfelt T. When is a guideline not a guideline? The devil is in the detail. BMJ Evid Based Med 2018;23: 33-6.

18. Torgerson T, Wayant C, Cosgrove L, et al. Ten years later: a review of the US 2009 institute of medicine report on conflicts of interest and solutions for further reform. BMJ Evid Based Med 2020: bmjebm-2020-111503.

19. Nejstgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A, et al. Association between conflicts of interest and favourable recommendations in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion articles and narrative reviews: a systematic review. BMJ 2020;371:m4234.

20. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008; 358(3):252-60.

21. Every-PalmerS, HowickJ. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. J Eval Clin Pract 2014;20: 908-14.

22. Kaptchuk TJ. Effect of interpretation bias on research evidence. BMJ 2003;326(7404):1453-5.

23. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. UK Prospective Diabetes Study. BMJ 2000;320(7251):1720-3.

24. Boutron I, Ravaud P. Misrepresentation and distortion of research in the biomedical literature. Proc Natl Acad Sci 2018;115(11):2613-9.

25. Boutron I. Spin in scientific publications: a common detrimental research practice. Ann Emerg Med 2020; 75(3):432-4.

26. Khan MS, Lateef N, Siddiqi TJ, et al. Level and Prevalence of Spin in Published Cardiovascular Randomized Clinical Trial Reports With Statistically Nonsignificant Primary Outcomes: A Systematic Review. JAMA Netw Open 2019;2(5):e192622.

27. Sackett D, Rosenberg WC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71.

28. Guyatt GH, Naylor D, Richardson WS, et al. What is the best evidence for making clinical decisions? JAMA. 2000;284(24):3127-8.

29. Matthys J. On evidence-based medicine. Lancet 2017; 390(10109):2245.

30. 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.

31. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we keep up? PLoS Med 2010;7(9):e1000326.

32. Guyatt G, Meade M, Jaeschke Rz, Cook D, Haynes RB. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. BMJ 2000;320(7240):954-5.

33. Boussageon R, Foucher E, Huas C, et al. Les médecins généralistes lisent-ils les sources primaires d'information ? Médecine 2017;13:378-82.

34. Moynihan R. Time to rebuild the evidence base. BMJ 2011;342:d3004.

35. Moynihan R, Henry D, Moons KGM. Using evidence to tackle overdiagnosis and overtreatment: evaluating treatments, tests and disease definitions in the age of too much. PLoS Med 2014 ;11(7):e1001655.

36. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JPA. Reversals of established medical practices: evidence for abandoning ship. JAMA 2012;307(1):37-8.

37. Schwartz LM, Woloshin S. The Drug Facts Box: improving communication of prescription drug information. Proc Natl Acad Sci 2013;110(Supplement\_3):14069-74.

38. Stacey D, Légaré F, Lyddiatt A, et al. Translating Evidence to Facilitate Shared Decision Making: Development and usability of a prototype consultation decision aid. Patient 2016;9(6):571-82.

39. Boussageon R, Huas C, Rat C, et al. Reconstruire l'Evidence Based pour une décision médicale partagée. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments fondée sur une revue systématique des essais cliniques randomisés et des méta-analyses. exercer 2017;130:90-4.

40. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ 2015;349:g7647.

41. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021.

42. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366.

43. Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. Science 1977;198:679-84.

44. Cucherat M, Laporte S. False positive results or how likely is a significant P value to indicate a true effect? Therapies 2017;72(4):421-6.

45. Atkins D, Best D, Briss P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328:1490-4.

46. Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments. How to combine the best evidence on benefits with the best evidence on adverse effects. JAMA 2008; 300: 2417-19.

47. Bossard N, Boissel FH, Boissel JP. Level of evidence and therapeutic evaluation: a reflection to be continued. Basic and clinical pharmacology 2004; 18: 365-72.

48. McAlister FA. The Canadian Hypertension Education Program - A Unique Canadian Initiative. Can J Cardiol 2006;22(7):559-64.

49. Garattini S, Jakobsen JC, Wetterslev J, et al. Evidence-based clinical practice: overview of threats to the validity of evidence and how to minimize them. Eur J Intern Med 2016; 32:13-21.

50. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.

51. Wetterslev J, Jakobsen JC, Gluud C. Sequential analysis of trials in systematic reviews with meta-analysis. BMC Med Res Methodol 2017;17(1):39.

52. Murad MH, Mustafa R, Morgan R, et al. Assessing the quality of evidence is by necessity a matter of judgment. J Clin Epidemiol 2016;74:237-8.

53. Hopewell S, Boutron I, Altman DG, Ravaud P. Incorporating risk of bias assessments of primary studies into systematic reviews of randomised trials: a cross-sectional study. BMJ Open 2013; 3(8):e003342. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003342>

54. Schünemann HJ, Vist GE, Higgins JPT, et al. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available at www.training.cochrane.org/handbook.

55. Djulbegovic B, Paul A. From efficacy to effectiveness in the face of uncertainty: indication creep and prevention creep. JAMA 2011; 305: 2005-6.

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

57. Schuit E, Li AH, Ioannidis JPA. To what extent can individual-level meta-analyses of data individualize treatment? A meta-epidemiological study. Int J Epidemiol 2019;48(2):596-608.

58. Carlisle B, Federico CA, Kimmelman J. Trials that say "maybe": the disconnect between exploratory and confirmatory testing after drug approval. BMJ 2018;360:k959.

59. Federico CA, Wang T, Doussau A, et al. Assessment of Pregabalin Postapproval Trials and the Suggestion of Efficacy for New Indications: A Systematic Review. JAMA Intern Med 2019; 179:90-7.

60. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? Experimentation in health interventions is changing. BMJ. 1999 ;319(7211):652-3.

61. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome is positive - is it enough? N Engl J Med 2016;375:971-9.

62. Boussageon R. Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM. exercer 2020;167:406-16.

63. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. BMJ Evidence-Based Medicine 2002;7:36-8.

64. 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. Therapie 2021;76:403-8. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.09.004>

65. Howick J, Koletsi D, Pandis N, et al. The quality of evidence for medical interventions is not improving or deteriorating: a meta-epidemiological review of Cochrane reviews. J Clin Epidemiol 2020;126:154-9.

66. Boussageon R, Naudet F, Howick J, Falissard B. L’efficacité thérapeutique. Entre médecine scientifique et médecine soignante. Press Med 2016; 45:700-4.

67. In AL, In LF, Guyatt GH, Richardson S, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide whether clinical trial results are applicable to your patient. Working Group on Evidence-Based Medicine. JAMA 1998; 279:545-9.

68. Post PN, de Beer H, Guyatt GH. How to generalize efficacy results from randomized trials: recommendations based on a systematic review of possible approaches. J Eval Clin Pract 2013; 19(4):638-43.

69. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE Guidelines: 15. Moving from evidence to recommendation-determinants of the focus and strength of a recommendation. J Clin Epidemiol 2013; 66(7):726-35.

70. Neumann I, Schünemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. CMAJ 2020;192(2):E23-E24.

71. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The link between evidence-based medicine and shared decision making. JAMA 2014;312:1295.

72. Gigerenzer G, Gray M. Better Doctors, Better Patients, Better Decisions. Envisioning Health Care 2020. MIT Press, 2011.