

Certificat de médecine factuelle

Introduction: définition, bases conceptuelles, niveau de preuve

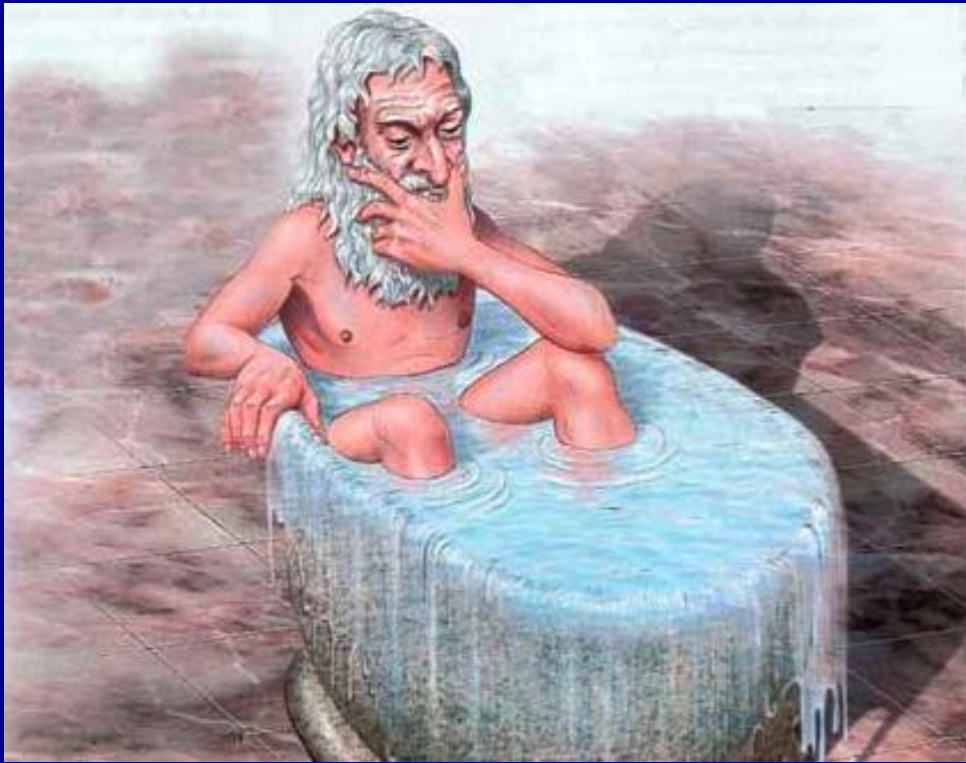
Prof Thierry Berghmans
Institut Jules Bordet

The «old fashion»: mandarinat et arguments d'autorité

Faites ce que je dis
Je suis le chef donc je
sais!
La réflexion est inutile...

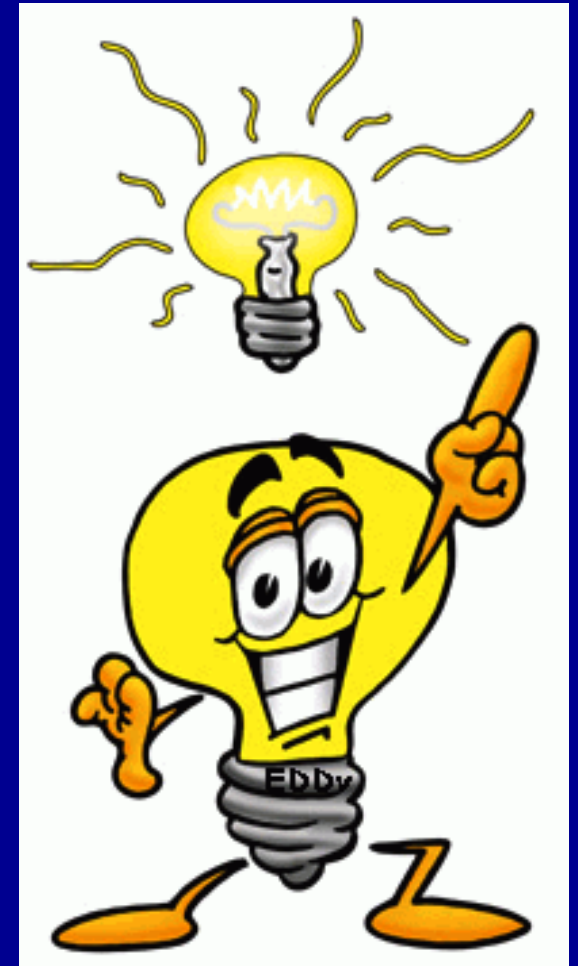


Du mandarinat à la réflexion partagée



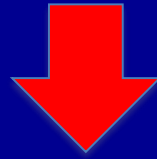
Le patient se plaint
Le médecin réfléchit

Que dois-je envisager?



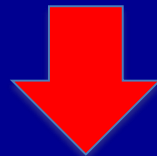
La réflexion est lancée

Réflexion scientifique



Nécessité de connaissances médicales
(cours, séminaires, FMC ...)

Intégration des données



Médecine factuelle

Intégration de l'enseignement de la médecine factuelle dans le cursus des études de médecine à l'ULB

› **approche scientifique** des problématiques médicales s'appuyant sur les principes de la **Médecine factuelle** (Evidence based medicine - Médecine basée sur les preuves)

Formation continue en médecine factuelle pour les médecins post-gradués (masters de spécialité)

Art. 19. Au terme de sa formation, le candidat spécialiste doit, en vue de son agrément, apporter la preuve qu'il satisfait aux objectifs finaux fixés et qu'il est apte à exercer la spécialité concernée de manière indépendante et sous sa propre responsabilité.

Le candidat spécialiste doit également pouvoir apporter la preuve qu'il a suivi une formation dans les domaines suivants :

1° communication avec les patients, notamment en vue d'obtenir leur consentement éclairé;

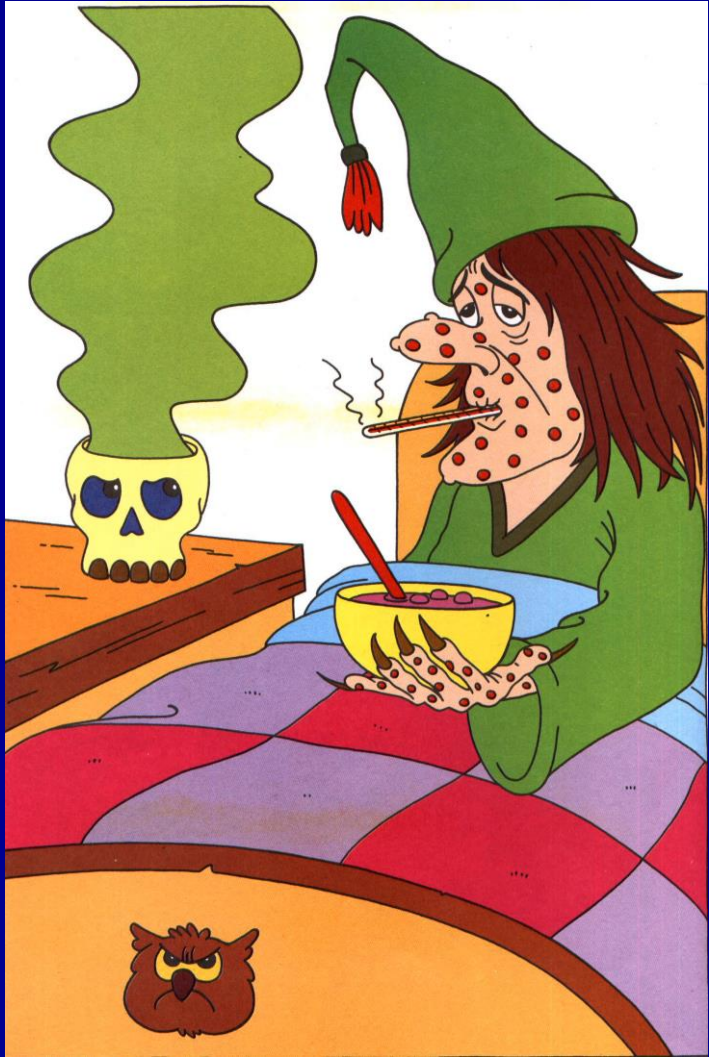
2° qualité des soins;

3° médecine factuelle;

4° gestion électronique des données;

5° leadership clinique.

La démarche clinique en médecine



Q
CO



Les approches dans la décision clinique

L'approche réductionniste

- Objectiver la cause de la maladie
- L'effet (la maladie) suit la cause
- ① Si effet régulier → hypothèse de causalité
- ② Expérience de laboratoire → contrôle de l'hypothèse
- Chaîne causale
- Règles de causalité
- ▣→ Valable si causalité forte

L'approche épidémiologique

- Groupe d'individus → individualité collective
- Outil = fréquence d'évènements
- Relations entre les fréquences observées → preuves causales
 - Description du hasard: inférence statistique
 - Déterminer la validité des inférences causales: essais épidémiologiques
- Règles de causalité (Bradford Hill)
 - ➡ Maladies à causalité « faible » (rôle de l'exposition)

The Environment and Disease: Association or Causation?

by Sir Austin Bradford Hill CBE DSC FRCP(hon) FRS
(*Professor Emeritus of Medical Statistics,
University of London*)

- Force de l'association
- Cohérence (répétition des observations dans différentes populations)
- Spécificité (une cause produit un effet)
- Relation temporelle (temporalité). Les causes doivent précéder les conséquences
- Relation dose-effet
- Plausibilité (plausibilité biologique)
- Preuve expérimentale (chez l'animal ou chez l'homme)
- Analogie (possibilité d'explications alternatives)
- Cohérence (avec l'histoire naturelle et biologie de la maladie)

Médecine factuelle

Médecine basée sur les faits/preuves

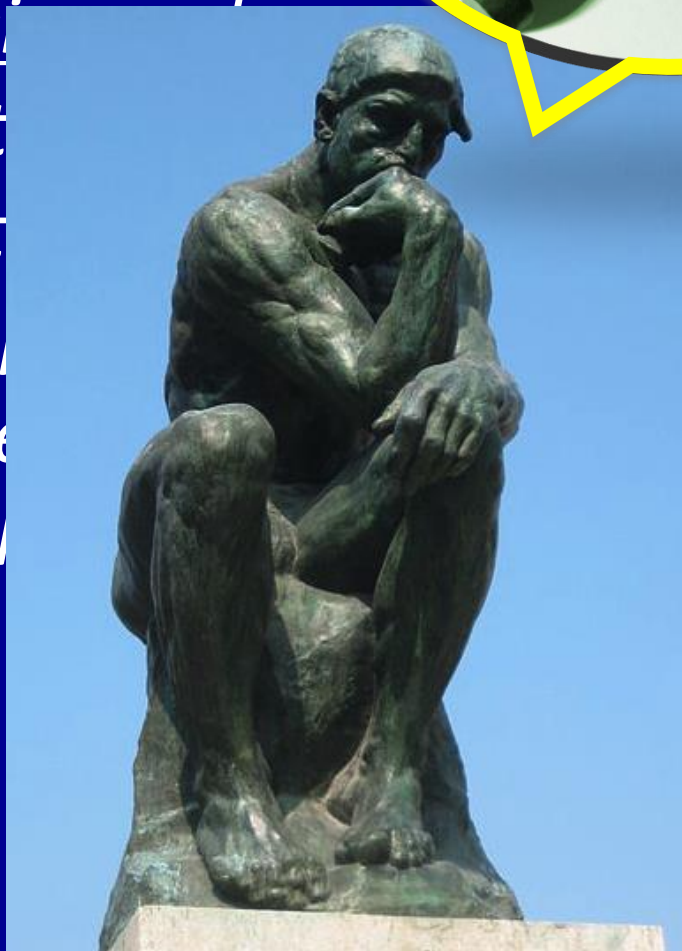
Evidence-based medicine (EBM)

- Evolution vers une médecine devant gérer des maladies à « causalité faible »
- L'expérience des cliniciens ne suffit plus
- MF propose d'utiliser la quantification de l'incertitude en situation clinique (diagnostic, pronostic, dépistage, traitement) acquise par les outils de l'épidémiologie en situation clinique

Sackett, BMJ 1996

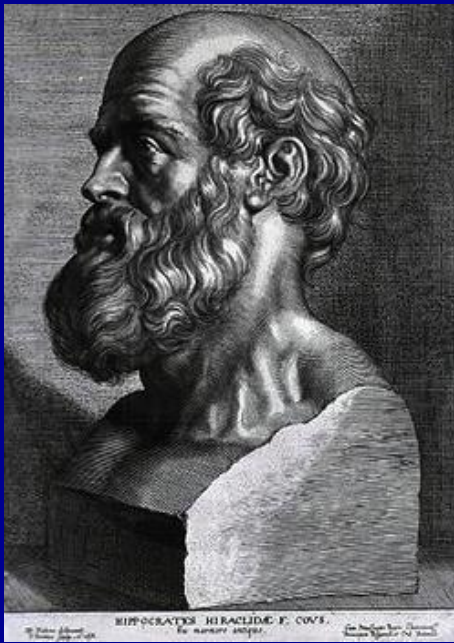


consiste en l'u
dici
ust
ent
sup
idue
de



des
que
de
s

Un peu d'histoire

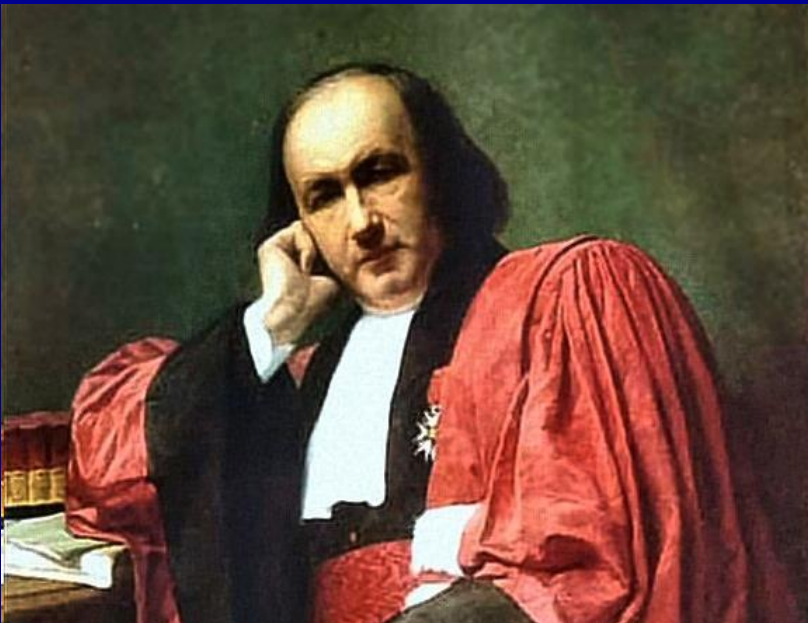
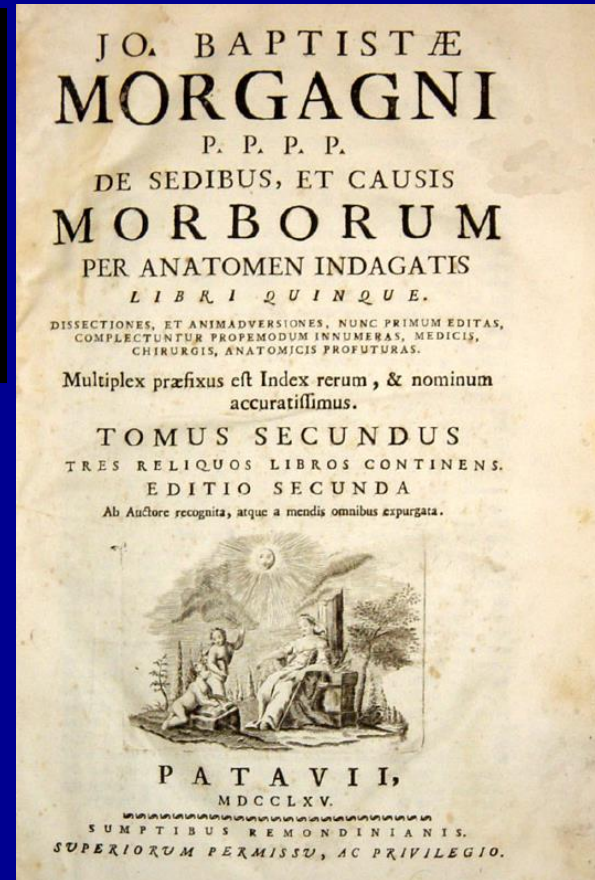


L'observation et l'école hippocratique

L'examen clinique, symptômes et signes, syndromes

Confrontation anatomo-clinique

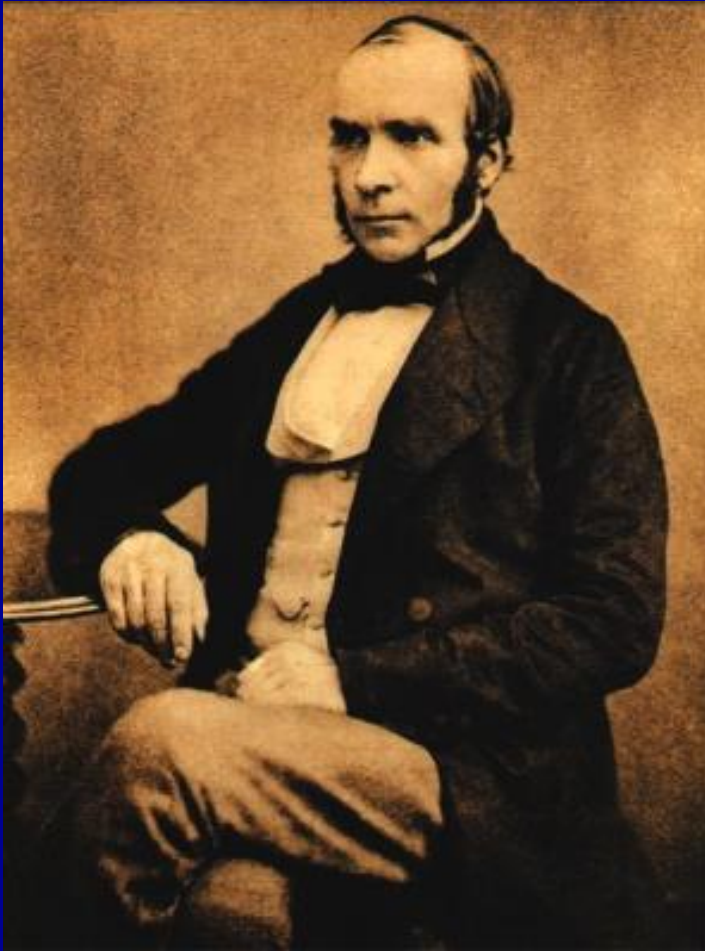
Relation entre signes cliniques, symptômes, maladies et autopsies



Médecine expérimentale

Claude Bernard
Bases de l'expérimentation

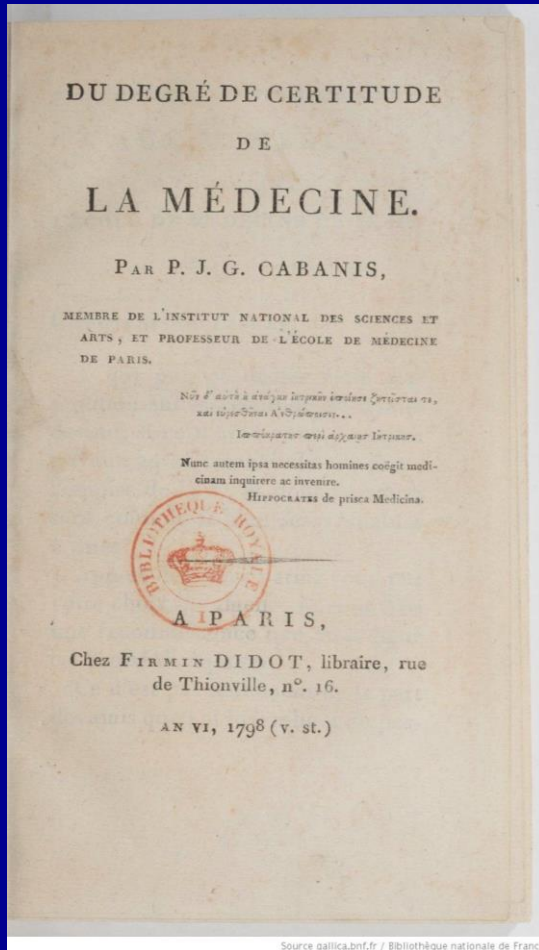
Epidémiologie clinique



Dr John Snow
1813-1858



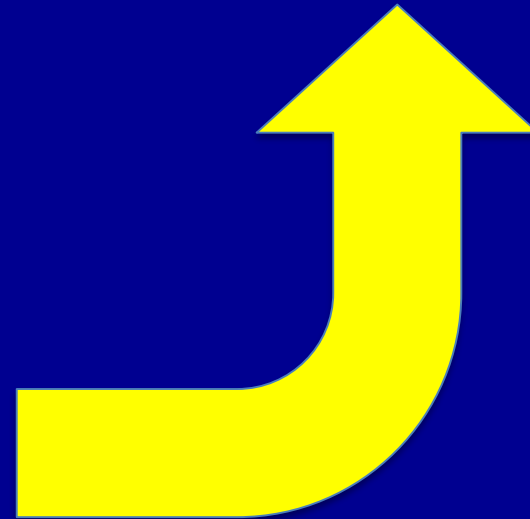
Et la médecine factuelle?



The periodic health examination

CANADIAN TASK FORCE ON THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION*

CMA JOURNAL/NOVEMBER 3, 1979/VOL. 121 1193



Les grands principes sont énoncés

« ...supporting documents that detail the scientific basis ... **evidence** is summarized in this report. »

- « ... terms of reference **La preuve** for the assessment ... and a classification **Les faits** endations ...an enumeration of research priorities ...a discussion of pertinent social and economic issues ... recommendations and ... implementation of these recommendations. »

Médecine factuelle

The Rational Clinical Examination 

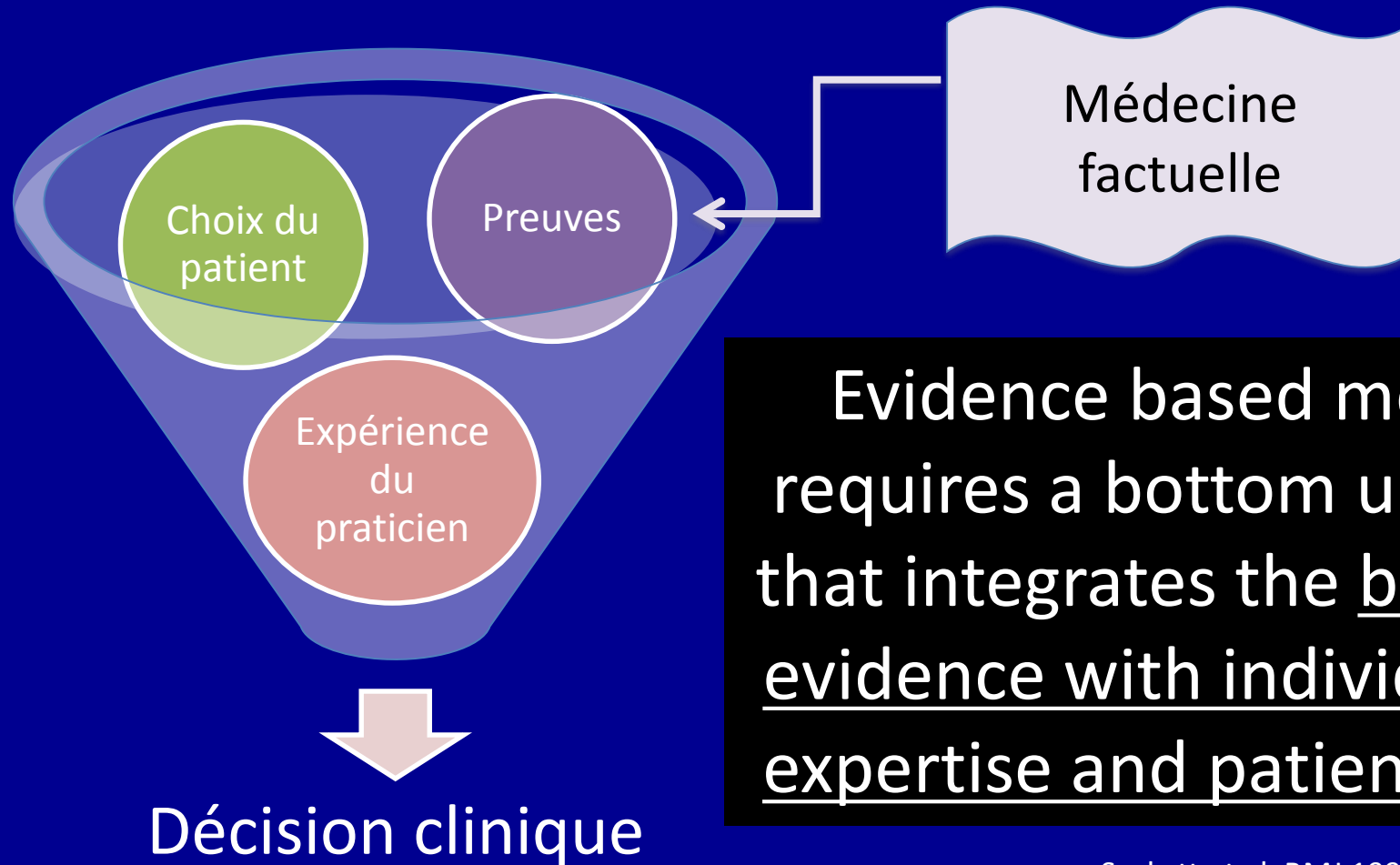
Evidence-Based Medicine

A New Approach to Teaching the Practice of Medicine

Evidence-Based Medicine Working Group

2420 JAMA, November 4, 1992—Vol 268, No. 17

Facteurs impliqués dans la décision médicale



Evidence based medicine ...
requires a bottom up approach
that integrates the best external
evidence with individual clinical
expertise and patients' choice...

Sackett et al, BMJ 1996: 71

Pourquoi l'usage de la médecine factuelle s'est-il répandu?

1. Besoin quotidien d'informations pour la prise en charge du patient (à tous les niveaux)
2. Sources traditionnelles dépassées (livres), erronées (experts), inefficaces (FMC), validité inconstante
3. Amélioration compétences diagnostiques et cliniques mais moins de mise à jour des connaissances
4. Temps de formation et d'assimilation des faits très limités

Innovations

1. Stratégies de recherche
2. Sources de revues systématiques (Cochrane Collaboration...)
3. Journaux spécifiques (résumés de faits → Clinical Evidence)
4. Systèmes d'informations (Pubmed, CEBAM ...)
5. Stratégies d'apprentissage

Qui peut pratiquer la médecine factuelle?

N'importe quel praticien de l'art de guérir

Evaluating the teaching of evidence based medicine: conceptual framework

Sharon E Straus, Michael L Green, Douglas S Bell, Robert Badgett, Dave Davis, Martha Gerrity, Eduardo Ortiz, Terrence M Shaneyfelt, Chad Whelan, Rajesh Mangrulkar for the Society of General Internal Medicine Evidence-Based Medicine Task Force

Table 2 Application of the conceptual framework for formulating clinical questions

Outcome	Replicator	User	Doer
Attitudes	<ul style="list-style-type: none"> ● Recognise the importance of identifying knowledge gaps ● Recognise that converting the gap into a focused clinical question is important ● Be open to new knowledge and to seeking new knowledge 	<ul style="list-style-type: none"> ● Replicator objectives <i>and</i> ● Recognise that multiple knowledge deficits commonly exist in clinical situations 	<ul style="list-style-type: none"> ● User objectives
Knowledge	<ul style="list-style-type: none"> ● List and understand crucial, relevant components of a focused clinical question 	<ul style="list-style-type: none"> ● List and understand all relevant components of a focused clinical question 	<ul style="list-style-type: none"> ● User objectives
Skill	<ul style="list-style-type: none"> ● Construct a focused clinical question that contains relevant components 	<ul style="list-style-type: none"> ● Be able to ask a focused clinical question containing all relevant components for each type of clinical question that arises ● Be able to select the appropriate question(s) to pursue from the list based on importance to user's and patient's needs 	<ul style="list-style-type: none"> ● User objectives
Behaviour	<ul style="list-style-type: none"> ● Occasionally ask appropriate colleagues focused clinical questions containing relevant components 	<ul style="list-style-type: none"> ● Frequently use appropriate, focused clinical questions relevant to clinical patients in order to seek new knowledge about the care of these patients 	<ul style="list-style-type: none"> ● User objectives <i>and</i> ● Often record the focused clinical questions that arise and those questions that have been answered
Clinical outcomes	<ul style="list-style-type: none"> ● Use clinical questions to identify gaps in practice and to change practice accordingly 	<ul style="list-style-type: none"> ● Replicator objectives 	<ul style="list-style-type: none"> ● Replicator objectives

Types d'utilisateurs de la MF

	Copiste	Usager	Acteur
Poser la question	✓	✓	✓
Trouver l'information	✗	✓ (restriction aux faits documentés et évalués par d'autres)	✓
Evaluer l'information	✗	✗	✓
Intégration	✓	✓	✓

↓
Suit les leaders
d'opinion

Est-on toujours le même utilisateur?

- Acteur: pathologies fréquentes ou du domaine du praticien
 - Infarctus du myocarde, infection VRS
- Usager: pathologies moins fréquentes → utilisation de systèmes de référence (Cochrane ou autres revues EBM ...)
 - Rôle de la chimiothérapie pour les CBNPC de stade IV
- Copiste: pathologies rares → acceptation avis d'experts

Garder esprit critique!

Qu'en est-il en pratique?

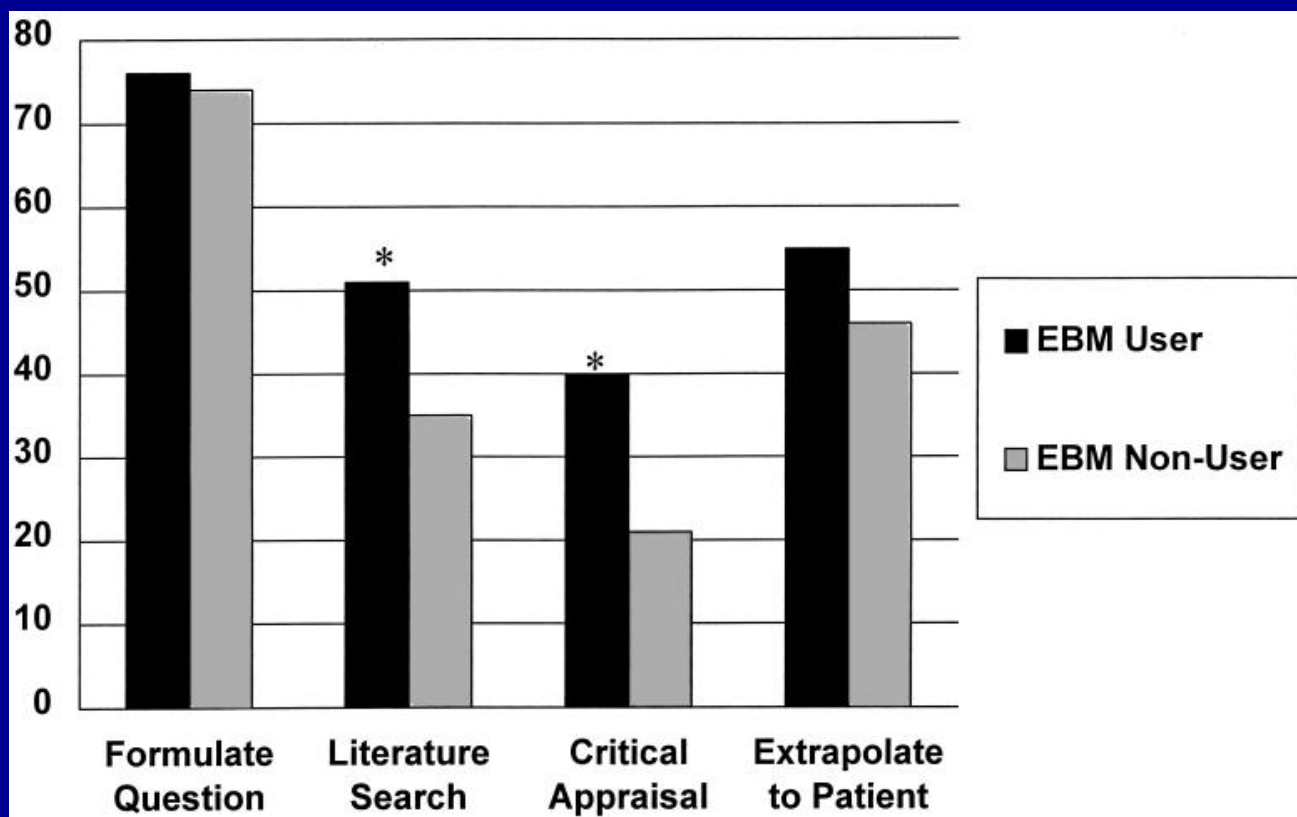
- Utilisez-vous la MF en routine?

- Toujours 11%

- Souvent 59%

- Parfois 27%

- Rarement 3%



Limites dues à la méconnaissance des outils

Comparison of participants' self rating of understanding experts

Self rating of competence	No of responses
Levels of evidence:	
I understand and could explain to others	7
Other responses	43
Relative risk:	
I understand and could explain to others	9
Other responses	41
Absolute risk:	
I understand and could explain to others	15
Other responses	35
Number needed to treat:	
I understand and could explain to others	8
Other responses	42
Test sensitivity:	
I understand and could explain to others	13
Other responses	37
Test specificity:	
I understand and could explain to others	13
Other responses	37
Positive predictive value:	
I understand and could explain to others	13
Other responses	37

Comment pratiquer la médecine factuelle?

1. Se poser les questions cliniques
2. Trouver les informations
3. Evaluer la qualité des informations → sélection
4. Intégrer ces données avec les connaissances du praticien, l'état du patient et les possibilités locales

1. Se poser les questions cliniques

Question de premier plan

- Connaissances en vue de régler le problème clinique
 - Le patient, le problème
 - L'intervention (ou l'exposition)
 - La comparaison (si nécessaire)
 - Les événements cliniques d'intérêt

Question d'arrière-plan

- Concerne connaissances générales par rapport à un état, une maladie
 - Quel est l'impact du tabac sur la fonction respiratoire?
 - Quelles sont les étiologies de la toux?
 - Quelles sont les causes de la dyspnée?

Se poser les questions cliniques



eur depuis 4
nique pour c



- Il a une température de $38,5^{\circ}$ C
- L'examen clinique est par ailleurs banal.
- **Quelles seraient vos questions cliniques?**

Question d'arrière-plan

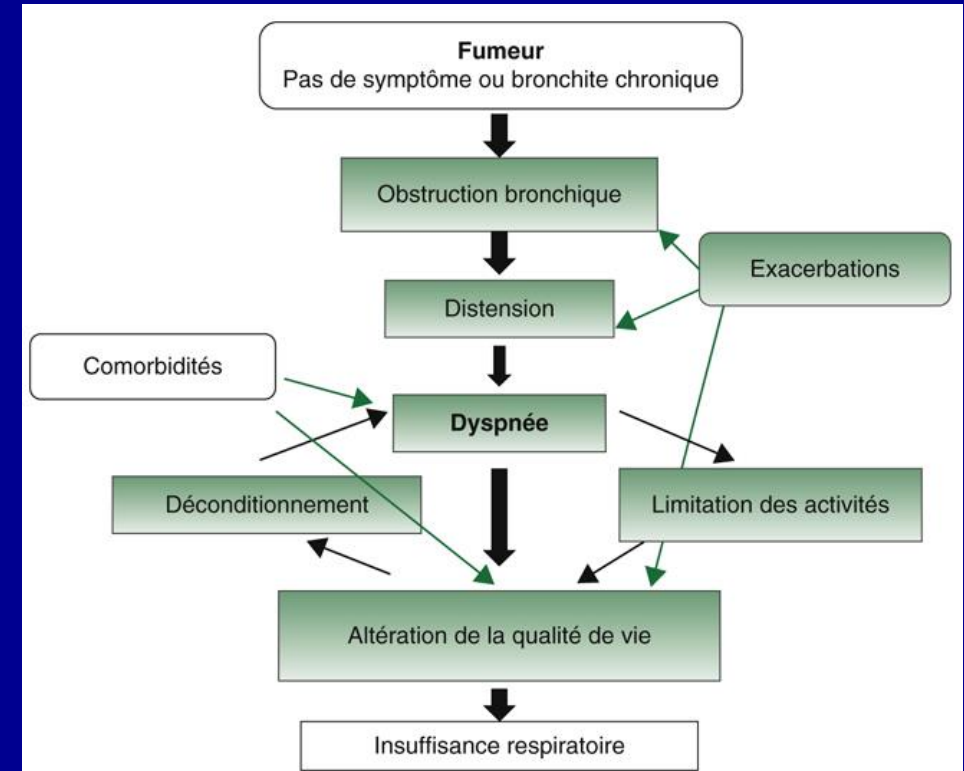
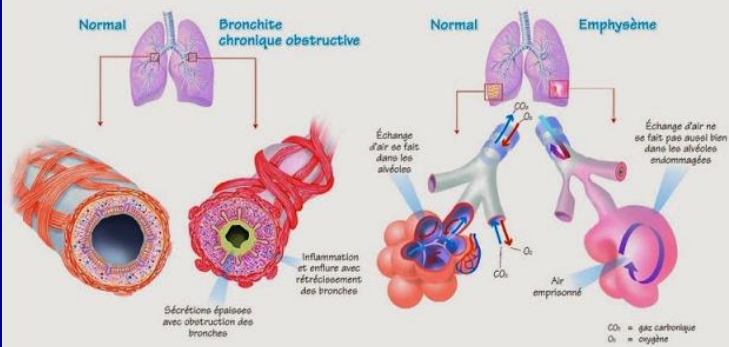
Impact du tabac sur la fonction respiratoire

- Bronchite chronique
 - Toux et expectorations > 3 mois/an pendant 2 ans
- BPCO

Classification du degré de gravité de la BPCO

A risque	Stade I léger	Stade II moyen	Stade III sévère	Stade IV très sévère
Spirométrie normale	FEV ₁ / FVC < 70 % FEV ₁ ≥ 80 %	FEV ₁ / FVC < 70 % FEV ₁ 50 %–80 %	FEV ₁ / FVC < 70 % FEV ₁ 30 %–50 %	FEV ₁ / FVC < 70 % FEV ₁ < 30 %
Symptômes chroniques (toux, expectorations, exposition à des facteurs de risque)	avec ou sans symptômes	avec ou sans symptômes	avec ou sans symptômes	ou existence d'une insuffisance respiratoire chronique ou d'une insuffisance cardiaque droite

BRONCHITE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE ET/OU EMPHYSÈME



Question de premier plan

Une antibiothérapie est-elle indispensable pour traiter une exacerbation de BPCO?

Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD*

A Systematic Review and Metaanalysis

Bradley S. Quon, MD; Wen Qi Gan, MD; and Don D. Sin, MD, FCCP

↓ échec thérapeutique si hospitalisation (RR 0,34; IC 95% 0,20 – 0,56) mais pas en ambulatoire (RR 0,88; IC 95% 0,56 – 1,39).

↓ Mortalité hospitalière (RR 0,22; IC 95% 0,08 – 0,62)

Chest 2008

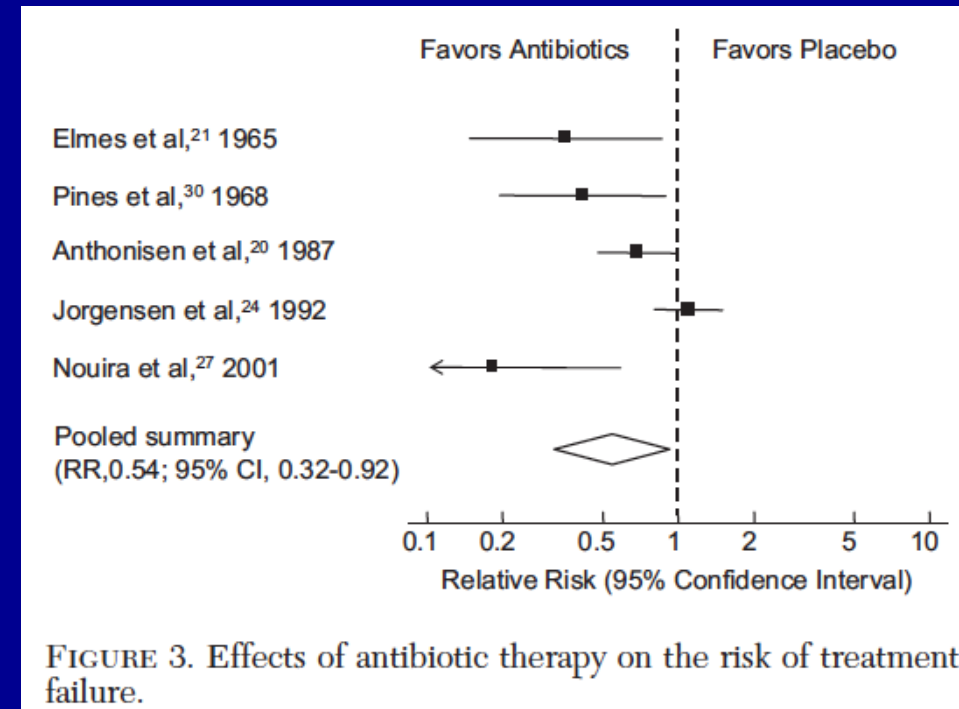


Table 3 Commonly used electronic bibliographic databases

General medical

Medline

Embase (Excerpta Medica Database)

Cochrane Controlled Trials Register

Current Contents

BIDS Science Citation Index

Science/Social Sciences Citation Index

Biomed Central

PubMed Central

SumSearch

Nursing/allied health

CINAHL

BIOSIS

CABNAR

Johanna Briggs Institute

PEDro

Psychology/psychiatry

PsychLit

Oncology

CANCERLIT

Complementary medicine

Centralized Information Service for Complementary Medicine

Organizational/managerial/programmatic interventions

SIGLE

ERIC

HEALTHStar

Informations

ttérature

ublication avec des

Stratégie de recherche: PICO

PICO Worksheet and Search Strategy

Name _____

1. **Define your question using PICO** by identifying: Problem, Intervention, Comparison, and Outcomes.

Your question should be used to help establish your search strategy.

Patient/Problem _____

Intervention _____

Comparison _____

Outcome _____

Write out your question: _____

2. Type of question/problem: **Circle one:** Therapy/Prevention/Prognosis/Screening

3. Type of study (Publication Type) to include in the search:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Meta-Analysis | <input type="checkbox"/> Systematic Review |
| <input type="checkbox"/> Cohort Study | <input type="checkbox"/> Case Control |
| <input type="checkbox"/> Editorials, Letters, Opinions | <input type="checkbox"/> Animal Research |

4. List main topics and alternate terms from your PICO question that can be used for your search

List your inclusion criteria –gender, age, year of publication, language

List irrelevant terms that you may want to exclude in your search

5. List where you plan to search, i.e. EBM Reviews, Medline, AIDSLINE, CINAHL, PubMed

©2001 Syrene A. Miller, PICO Worksheet and Search Strategy
National Center for Dental Hygiene Research

3. Evaluer la qualité des informations

- Lecture critique
 - L'article m'intéresse-t-il? Est-il relevant pour ma pratique et/ou la question posée?
 - Les biais potentiels ont-ils été évalués, peuvent-ils impacter sur la qualité de l'étude?
- Instruments spécifiques d'évaluation de la qualité (exemple AGREE pour Recommandations de pratique clinique)



Niveau de preuve

Pourquoi parler de niveau de preuve?

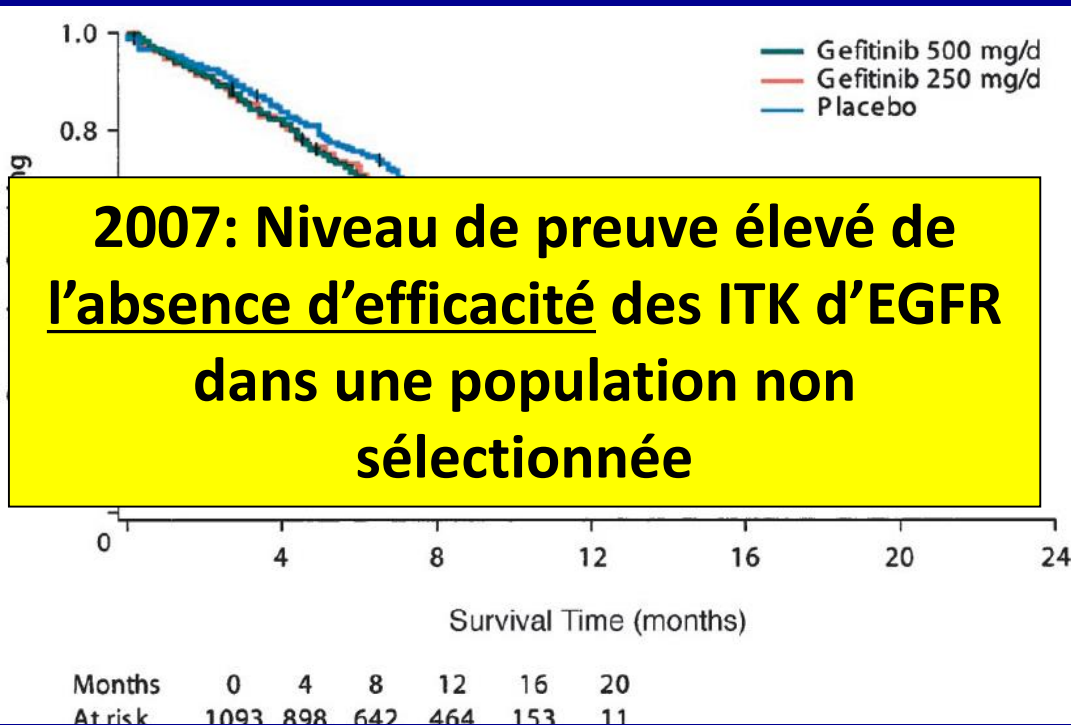
- La preuve: données scientifiques disponibles dont vous disposez pour vous aider à prendre votre décision
- Le niveau de preuve: mesure de la confiance que vous pouvez accorder à la preuve dans votre prise de décision

Une définition du niveau de preuve

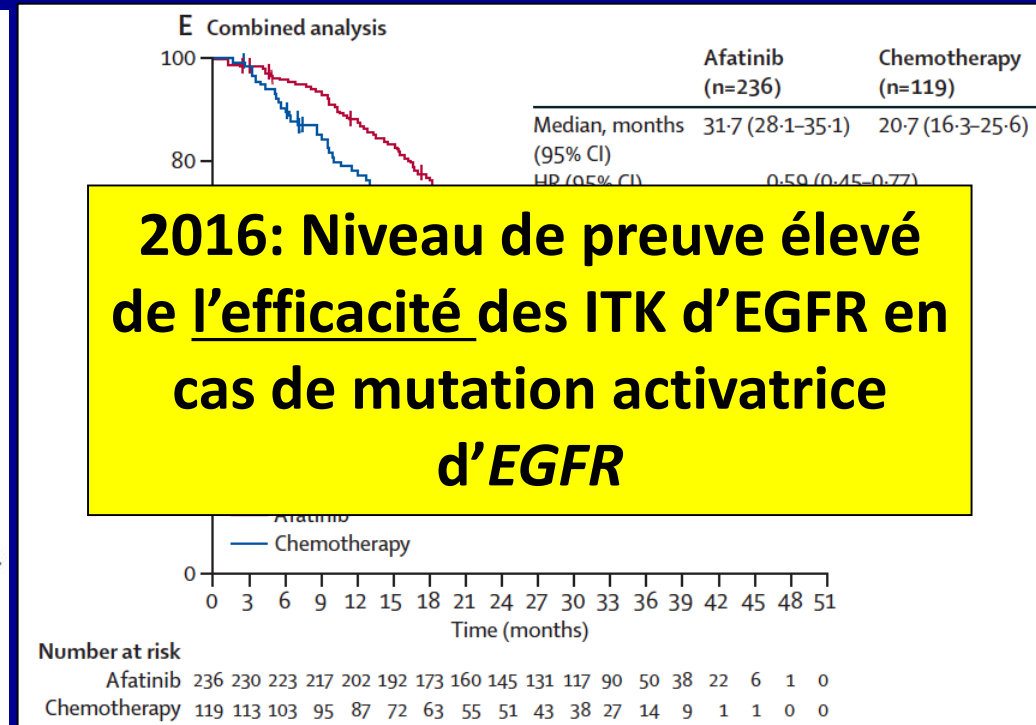
- Nécessité et moyens de discrimination et de classement des résultats scientifiques sur la base de leur fiabilité
- Le niveau de preuve de l'information peut être représenté comme l'effort de formaliser la recherche scientifique en tenant compte des erreurs induites par des biais dans la conception et la conduite de l'expérimentation

Niveau de preuve: mesure intemporelle?

- Le niveau de preuve est une interprétation des connaissances dans un domaine spécifique à un moment spécifique



INTACT 1. J Clin Oncol 2004



Yang et al, Lancet Oncol 2015

Comment apprécier les résultats des études?

3 éléments complémentaires

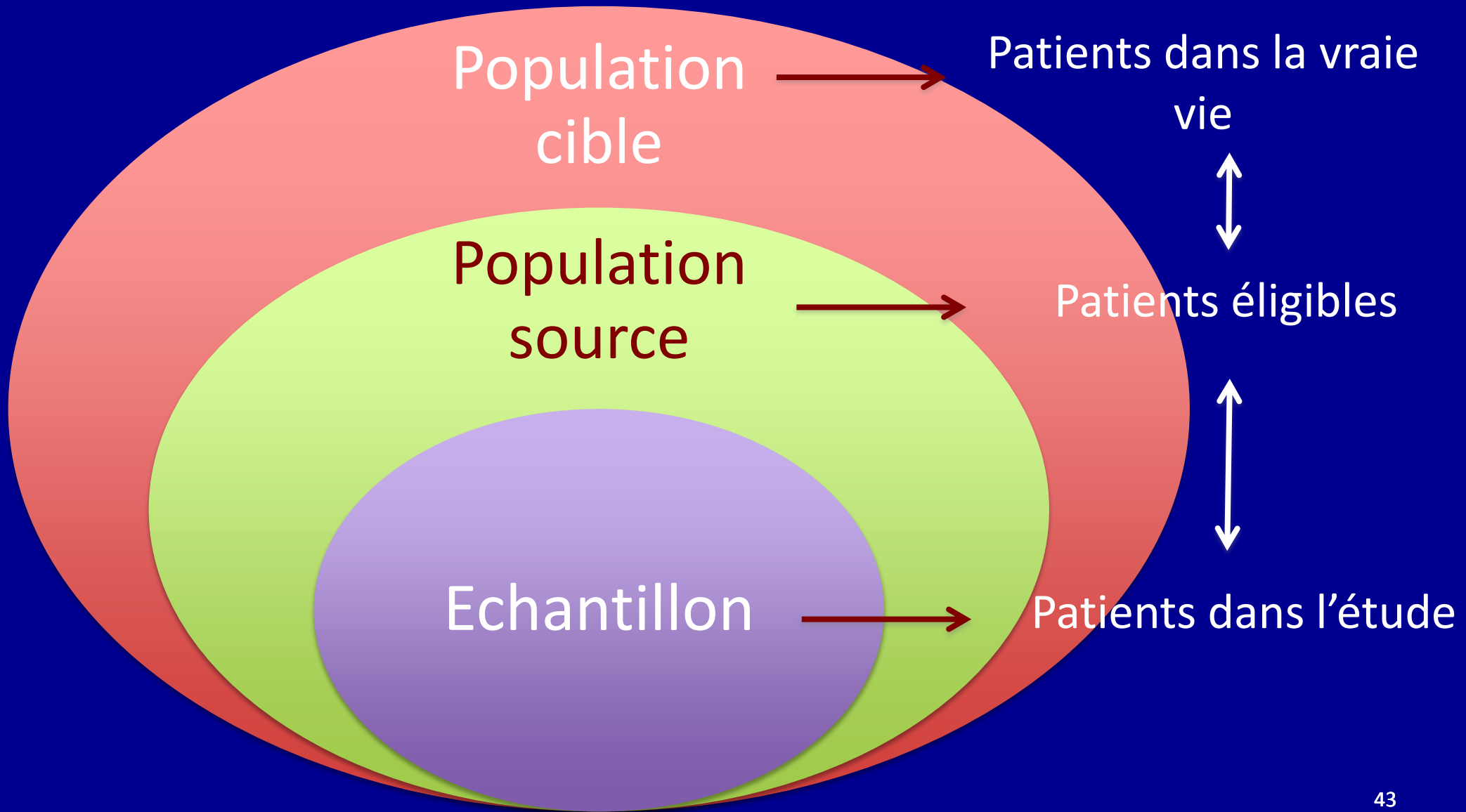
- Biais
 - ↔ Validités interne et externe
 - ↔ Généralisabilité des résultats
- Taille de l'effet ↔ bénéfice escompté pour le patient
- Profils des patients inclus ↔ applicabilité à votre population

In the interpretation of level of evidence, the terms 'value' and 'finality' need to interact with the term 'science'.

Validités interne et externe

- Validité interne
 - Qualité méthodologique de l'étude
 - Conception et conduite de l'essai ont permis de réduire le risque de biais systématiques ou non et d'erreurs inférentielles
- Validité externe
 - Possibilité de pouvoir généraliser l'observation
 - Cohérence avec les connaissances et les données qui ne sont pas celles de l'étude (physiopathologie, pharmacologie ...)

Généralisabilité



Deux questions

- L'échantillon est-il un reflet correct de la population cible, les patients dans la vraie vie?
 - ↳ Généralisabilité des résultats d'une étude à la pratique courante
- La qualité de l'étude vous permet-elle de conclure à l'efficacité de la mesure entreprise?
 - ↳ Le niveau de preuve

Dans quel but(s) utiliser les niveaux de preuve?

- Déterminer l'intérêt d'une étude pour la pratique
- Evaluer une/plusieurs études pour inclusion dans revue systématique/méta-analyse
- Evaluer l'intérêt d'une RS/méta-analyse pour votre pratique
- Apporter une information pour grader des recommandations de pratique clinique

Dans quels buts utiliser une évaluation par niveau de preuve?

La comparaison des études

- Une étude est-elle meilleure qu'une autre?
 - Multiples échelles
 - Aucune échelle standard
- Faire distinction entre échelles applicables pour
 - Etude individuelle
 - Méta-analyse/revue systématique (et recommandations de pratique clinique) = mélange d'études

Niveaux de preuve: dès le début de la MF

Effectiveness of intervention

The effectiveness of intervention was graded according to the quality of the evidence obtained, as follows:

I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial.

II-1: Evidence obtained from well designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group.

II-2: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.

III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.

Classification of recommendations

On the basis of these considerations the task force made a clear recommendation for each condition as to whether it should be specifically considered in a periodic health examination. Recommendations were classified as follows:

A: There is good evidence to support the recommendation that the condition be specifically considered in a periodic health examination.

B: There is fair evidence to support the recommendation that the condition be specifically considered in a periodic health examination.

C: There is poor evidence regarding the inclusion of the condition in a periodic health examination, and recommendations may be made on other grounds.

D: There is fair evidence to support the recommendation that the condition be excluded from consideration in a periodic health examination.

E: There is good evidence to support the recommendation that the condition be excluded from consideration in a periodic health examination.

Rapport des preuves



Implication pour la démarche clinique

Table IIB - Summary of effectiveness of prevention and treatment, quality of evidence, maneuvers and recommendations relating to 78 conditions studied by the task force

Condition and reference	Effectiveness of prevention and treatment	Quality of evidence	Maneuver	Recommendations and comments
1. Postnatal asphyxia* ¹⁻⁵	Prevention: fair	II-1	Detection during pregnancy of causative factors suggesting high risk Fetal monitoring during labour	B
2. Hemorrhagic disease of the newborn ^{6,7}	Prevention: effective	II-2	Vitamin K ₁ , 1 mg after birth	B
3. Congenital syphilis* ⁸⁻¹⁰	Prevention: usually secondary since mother infected Treatment: penicillin before 16th week usually effective	II-2	Serologic testing	B A For general population For high-risk group

Dimensions d'une échelle d'évaluation du niveau de preuve (1)

- Qualité méthodologique

1. Mesure de la qualité intrinsèque

- Biais
- Puissance/taille de l'échantillon suffisante?

2. Méthodologie: permet-elle de répondre à la question posée?

- Analyse statistique adéquate
- Ex: peut-on conclure à la supériorité d'une attitude avec une étude de non-infériorité?

Systematic qualitative review of

First author [ref.]	ITT	PP	Benefit on another outcome	Conclusion	Conclusion consistent with results?
FOSSELLA [15]	C versus E1: hazard ratio 1.18; 97.2% CI 0.99 to 1.42	NR	Yes	Superiority of E1 (abstract) NI of E1 (discussion)	No for E1 (superiority cannot be claimed)
	C versus E2: hazard ratio 1.05, 97.2% CI 0.88 to 1.25	NR		Failure of NI for E2	Yes for E2
OHE [16]	NR	Difference in rates (E-C) -8.2%, 95% CI -19.6 to 3.3%	No	The four regimens have similar efficacy	No
SCAGLIOTTI [19]	Hazard ratio 0.94, 95% CI 0.84 to 1.05	NR	Yes	E provides similar efficacy with better tolerability	No, only NI can be claimed
Second-line setting					
SCHUETTE [24]	NR	NR	Yes	E provides similar efficacy and better tolerability and is a feasible alternative	No, NR as an equivalence trial
HANNA [25]	Hazard ratio 0.99, 95% CI 0.80 to 1.20	NR	Yes	E equivalent to C, should be a new standard	No, neither equivalence nor NI can be claimed
MARUYAMA [28]	Hazard ratio 1.12, 95% CI 0.89 to 1.40	NR	Yes	NI not demonstrated; however, no differences	No, trial not designed to show a difference between arms
LI [30]	NR	Difference in rates (E-C) 4.5%, 95% CI -2.5 to NR	Yes	Equivalent efficacy outcomes and better safety profile for E	No
KIM [29]	Hazard ratio 1.02, 96% CI 0.901 to 1.143	Hazard ratio 1.02, 96% CI 0.905 to 1.150	Yes	NI demonstrated, E is a valid option	Yes
LI [30]	NR	Difference in rates (E-C) 4.5%, 95% CI -2.5 to NR	Yes	Equivalent efficacy outcomes and better safety profile for E	No

Dimensions d'une échelle d'évaluation du niveau de preuve (2)

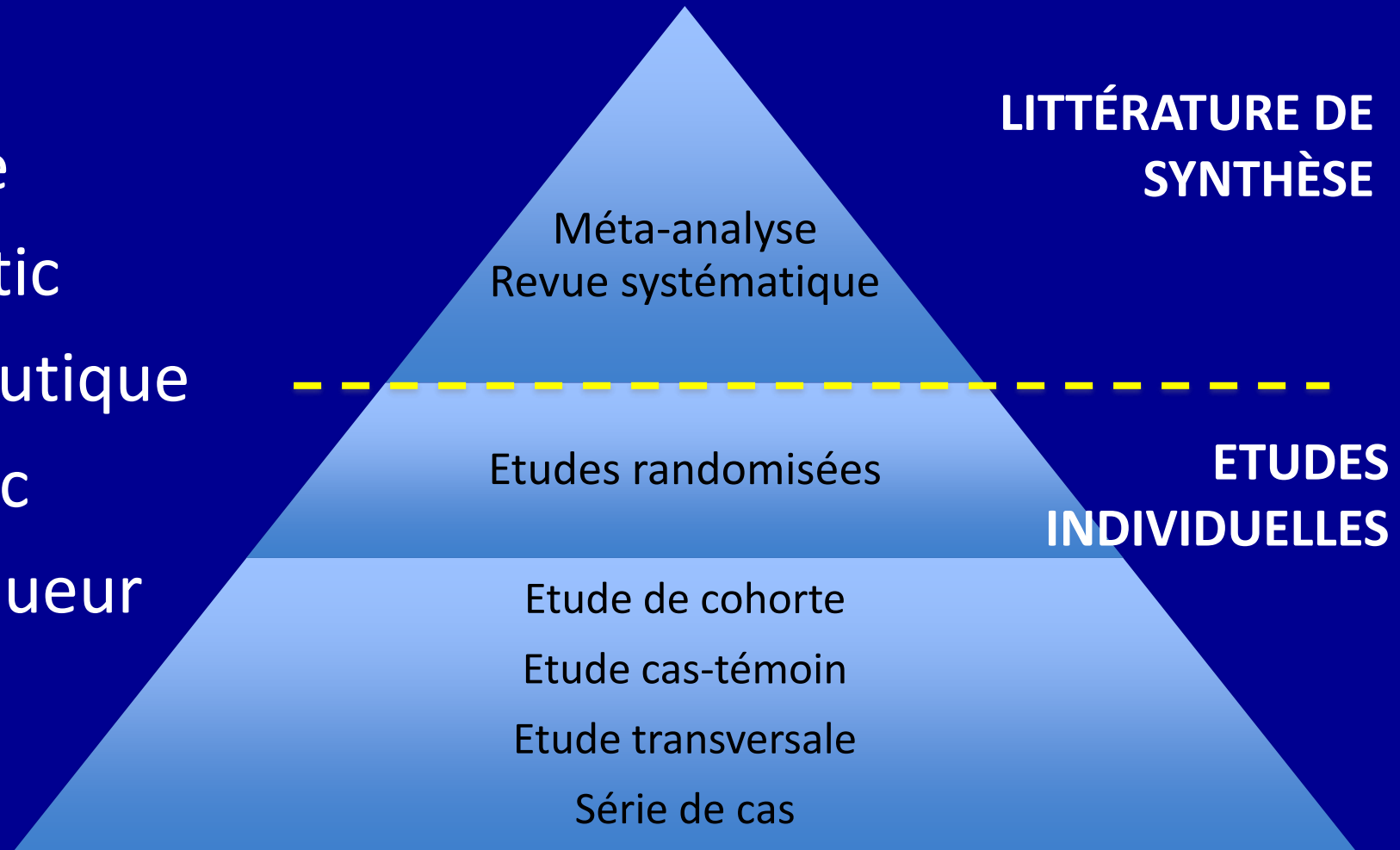
- Pertinence de la question posée
- Adéquation du protocole à la question posée
 - Type d'étude de haut niveau de preuve peut varier selon la question et le sujet
 - Diagnostic
 - Thérapeutique
 - Pronostic
 - Causalité
 - Biomarqueur

Classification générale du niveau de preuve d'une étude selon l'HAS (04/2013)

Niveau de preuve	Description
Fort	<ul style="list-style-type: none">- Protocole adapté à la question- Absence de biais majeur- Analyse statistique adéquate- Puissance suffisante
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none">- Protocole adapté à la question- Puissance nettement insuffisante- Et/ou anomalies mineures
Faible	<ul style="list-style-type: none">- Autres types d'études

Niveau de preuve et question posée

- Etudes
 - ✓ Etiologie
 - ✓ Diagnostic
 - ✓ Thérapeutique
 - ✓ Pronostic
 - ✓ Biomarqueur



Quelques exemples d'échelles de niveau de preuve

INCa, Unicancer

Il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.

Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés [B1] ou études prospectives ou rétrospectives [B2]) avec des résultats dans l'ensemble

Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés [B1] ou études prospectives ou rétrospectives [B2]) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet, et peuvent changer l'estimation.

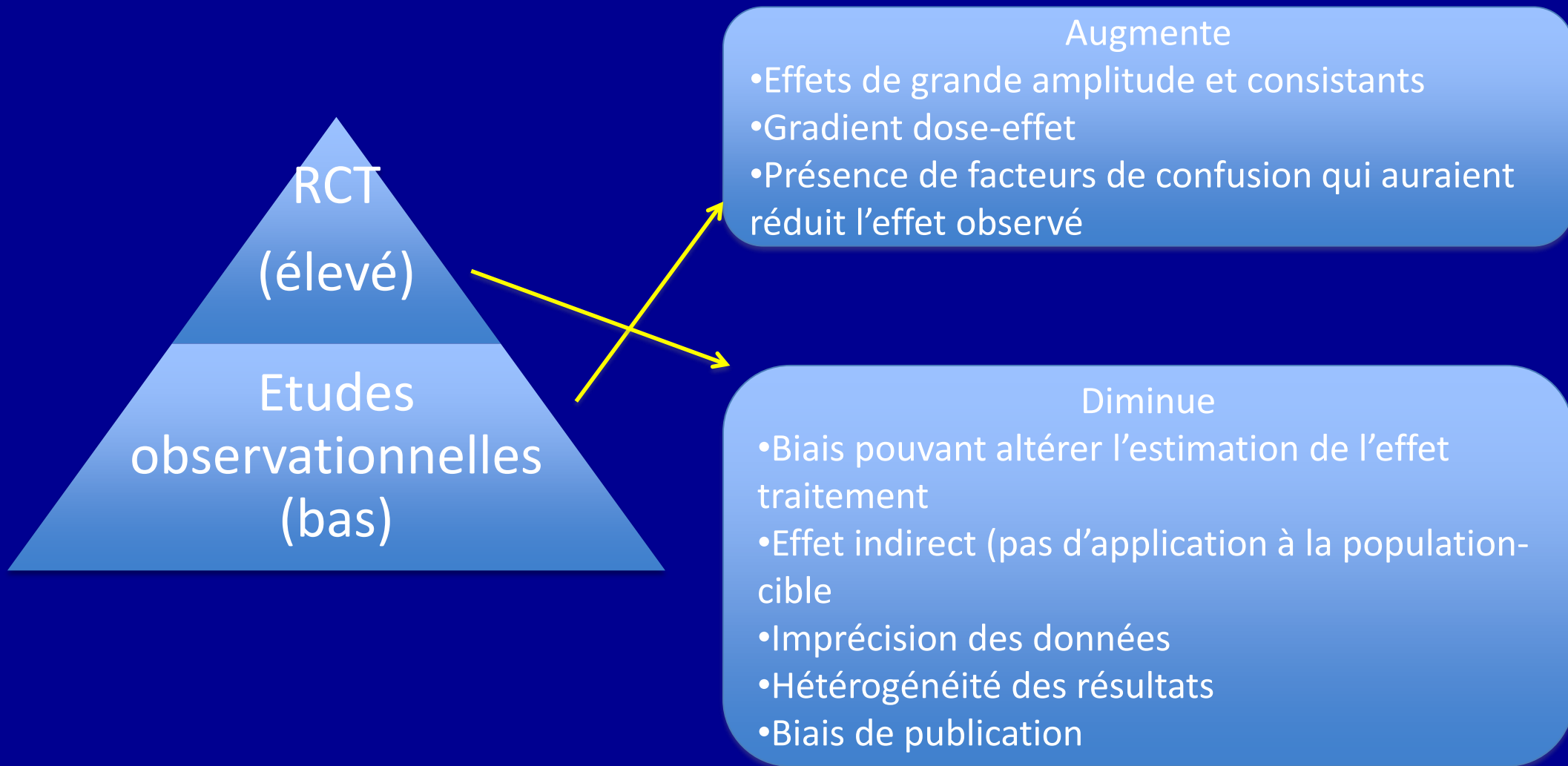
Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.

New Zealand Guidelines Group

Concept de protocole adapté à la question

Question	Type d'étude	Critère de jugement
Diagnostic	Etude transversale	Sensibilité, spécificité, NNT
	Etude de cohorte	Taux d'événements attendus
Risques	Etude randomisée	NNH
	Etude de cohorte	
	Etude cas-témoins	
Intervention	Revue systématique	Réduction du risque absolu
	Etudes randomisées	NNT

Systeme Grade



Systeme Grade

Facteurs	Description	Niveau de départ
Type étude	RCT	élevé
	Observationnelle	faible

Facteurs péjoratifs	Risque de biais	
	<i>Sérieux/très sérieux</i>	-1/-2
	Hétérogénéité résultats	
	<i>Importante/très importante</i>	-1/-2
	Caractère direct données	
	<i>Incertitude/majeur</i>	-1/-2
	Imprécision	
	<i>Sérieux/très sérieux</i>	-1/-2
	Biais de publication	
	<i>Probable/très probable</i>	-1/-2

Facteurs positifs	Force de l'association	
	<i>RR >2/RR>5</i>	+1/+2
	Gradient dose-réponse	+1
	Facteurs de confusion plausibles	+1

SIGN

Intégration qualité et type d'étude

Niveaux	Description
1++	Méta-analyses de qualité élevée, revues systématiques d'essais contrôlés randomisés, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais très faible.
1+	Méta-analyses bien menées, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais faible.
1-	Méta-analyses, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais élevé.
2++	Revue systématique de qualité élevée d'études cas-témoins ou d'études de cohortes. Études cas-témoins ou études de cohortes avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité élevée que la relation est causale.
2+	Études cas-témoins ou études de cohortes bien menées avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité modérée que la relation est causale.
2-	Études cas-témoins ou études de cohortes avec un risque élevé d'effet de facteurs de confusion ou de biais et un risque significatif que la relation ne soit pas causale.
3	Études non analytiques, par exemple séries de cas.
4	Opinion d'experts.



WORKING TO BUILD A HEALTHY AUSTRALIA
www.nhmrc.gov.au

NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines

- Gradation du niveau de preuve en fonction de la question clinique posée
 - Intervention
 - Diagnostic
 - Pronostic
 - Etiologie
 - Dépistage

Table 1 NHMRC Evidence Hierarchy: designations of 'levels of evidence' according to type of research question (including explanatory notes)

Level	Intervention ¹	Diagnostic accuracy ²	Prognosis	Aetiology ³	Screening Intervention
I ⁴	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, ⁵ among consecutive persons with a defined clinical presentation ⁶	A prospective cohort study ⁷	A prospective cohort study	A randomised controlled trial

Evaluation d'une étude

- "Force« (Strenght) des données scientifiques
 - Niveau de preuve
 - Qualité → risque et gestion des biais
 - Précision statistique (valeur de p et/ou IC): effet dû au hasard ou réel
- Taille de l'effet → importance du bénéfice
- Pertinence des données scientifiques
 - Intérêt du critère de jugement pour le patient
 - Pertinence de la question de l'étude par rapport à la question posée par le "lecteur"

Quelques réflexions sur le niveau de preuve et l'interprétation des données

La méta-analyse est-elle toujours d'un niveau de preuve élevé?

- Qualité de la méta-analyse va dépendre de
 - la qualité méthodologique intrinsèque à la réalisation de la MA: revue systématique, méthodologie statistique
 - la qualité des études incluses dans la MA
 - l'interprétation des données et des résultats

GARBAGE IN → GARBAGE OUT

Exemple: le traitement de maintenance dans le cancer bronchique à petites cellules

Duration of Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis

Hang Zhou¹, Chao Zeng², Yang Wei¹, Jin Zhou¹, Wenxiu Yao^{1*}

Conclusions/Significance: Maintenance chemotherapy failed to improve survival outcomes in patients with SCLC. However, a significant advantage in terms of PFS was observed for maintenance chemotherapy in patients with extensive disease. Additionally, our results suggest that the continuous strategy is inferior to observation; its clinical value needs to be investigated in additional trials.

Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis

Antonio Rossi^{a,*}, Marina Chiara Garassino^b, Michela Cinquini^c, Paola Sburlati^b, Massimo Di Maio^d, Gabriella Farina^b, Cesare Gridelli^a, Valter Torri^c

Conclusions: The maintenance or the consolidation approach failed to improve the outcomes of SCLC. A survival advantage is suggested for maintenance chemotherapy and interferon-alpha, but its clinical impact needs to be confirmed by further studies.

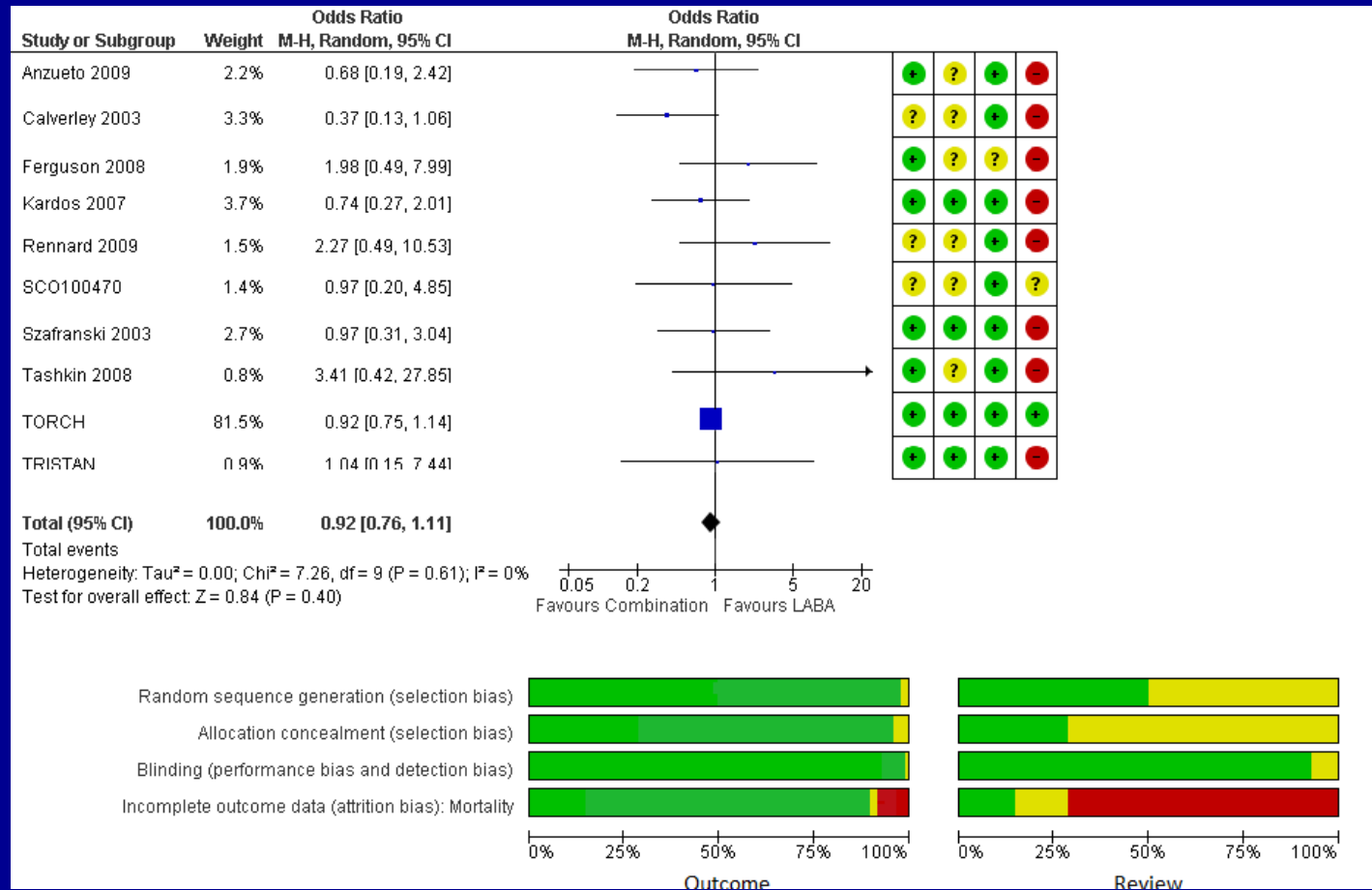
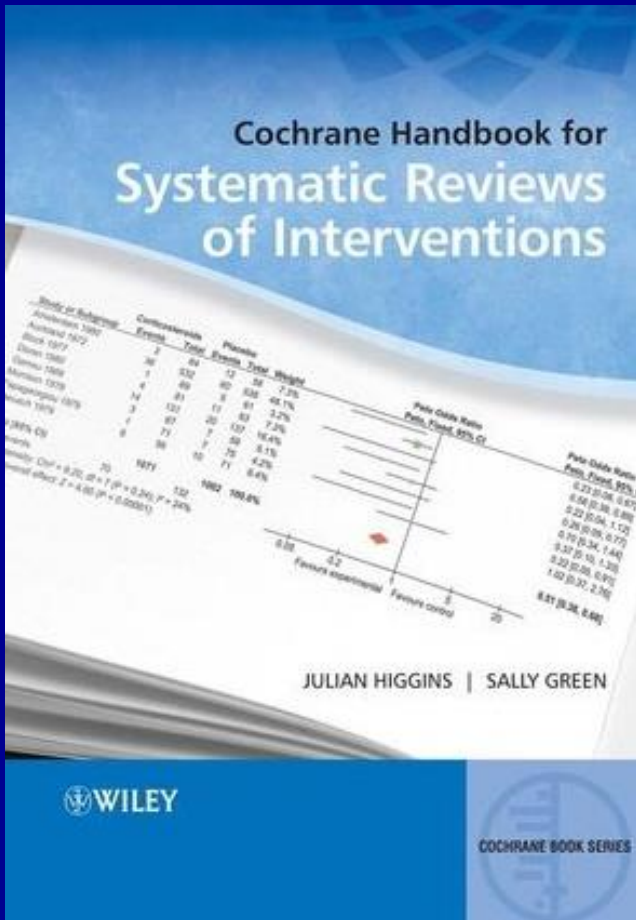
Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature

J.P. Sculier *, T. Berghmans, C. Castaigne, S. Luce, C. Sotiriou, P. Vermynen, M. Paesmans

- ... 13 randomized trials have been published.
- **A quantitative overview or meta-analysis was unpracticable** because of the lack of data for calculation of the odds ratio in the publications and because of the heterogeneity of the studies' designs.
- **The overall quality of the publications was not good**, with important methodological aspects missing, such as a clear definition of the primary objective or an a priori estimate of the sample size necessary to conduct the trial.
- We concluded that maintenance chemotherapy could have some indications and that good quality trials, as reflected by very high quality scores, need to be carried out in the future.

Qualité → risque et gestion des biais

L'exemple de la collaboration Cochrane



Biais de

6 domaines

Sélection



- Sequence generation
- Allocation concealment

Performance



- Blinding of participants, personnel

Evaluation



- Blinding of outcome assessment

Attrition



- Incomplete outcome data

Reporting



- Selective outcome reporting

Autre biais



- Other sources of bias

Pertinence des données scientifiques

**Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:
prospective meta-analysis of data from 90 056 participants
in 14 randomised trials of statins**

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

**Mean LDL cholesterol differences at 1 year ranged
from 0.35 mmol/L to 1.77 mmol/L (mean 1.09).**

Le taux de cholestérol est diminué dans une méta-analyse d'études randomisées



Biologiste:

Le niveau de preuve est élevé sur la diminution du taux de cholestérol

Médecin:

Les informations données sont pour ma pratique d'un niveau de preuve bas car je n'ai pas d'indication de l'impact de la baisse du taux de cholestérol sur l'évolution clinique de mon patient

Cas particulier des biomarqueurs

- Validité analytique: capacité du test
 - Phase préanalytique: adéquation du prélèvement
 - Phase analytique: standardisation et calibration
 - Phase postanalytique: minimisation des erreurs
- Validité clinique: identification du groupe à risque
- Utilité clinique: valeur ajoutée

Grille de Hayes

Phase 1

Objectif : caractérisation et mesure de la cible : définition de la méthode analytique
Acteur(s) : laboratoire de recherche
Méthodes : étude de faisabilité :

Phase 2

Objectif : standardisation, confirmation
Acteur(s) : laboratoire expert
Méthodes : Analyse* de protocoles
 du marqueur est un objectif descriptif du protocole

Phase 3

Objectif : utilité clinique
Acteur(s) : réseau de laboratoires
Méthodes : compilation positive
 niveau II et III (études positives)

Phase 4

Objectif: valeurs pronostique et/ou prédictive
Acteur(s) : groupes cliniques
Méthodes : essai prospectif dédié où l'évaluation du biomarqueur tumoral est l'objectif principal de l'étude dans son descriptif et analyse statistique (inclusion de groupes homogènes de patients sur les plans cliniques et thérapeutiques)

Niveau de preuve	Description des études
LOE IA	Prospectives.
LOE IB	Prospectives-rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique.
LOE IIB	Prospectives-rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique.
LOE IIC	Prospectives-observationnelles (registre).
LOE IIIC	Prospectives-observationnelles (registre).
LOE IV-VD	Rétrospectives-observationnelles.

LOE I

On peut aussi grader les niveaux de preuve
lors des recommandations
Niveaux de preuve pour RCP

	HAS (2)	INCa (13)	AAP (11)	SIGN (4)	NHMRC (7)
	Gradation de l'évidence scientifique	Classification des niveaux de preuves	Évaluation de la qualité des données scientifiques	Niveau de preuve de l'énoncé des données scientifiques	Évaluation de l'ensemble des données scientifiques
Quantité (nombre d'études, taille des échantillons ou puissance statistique)	Existence de données, NP études	X	X	X	X
Type d'étude(s)	NP études	X	X	NP études	NP études
Qualité des études	NP études	X	X	NP études	X
Homogénéité des résultats	X	X	X	X	X
Impact clinique (pertinence des données scientifiques [critères de jugement : bénéfices et effets indésirables], degré de significativité et taille de l'effet)	Critères de jugement (correspondance de l'étude avec le cadre du travail)	-	X	X (et rapport bénéfices-risques)	X (et rapport bénéfices-risques)
Généralisabilité (population, cadre de l'étude : environnement des soins, professionnels)	NP études (correspondance de l'étude avec le cadre du travail)	-	X	X	X
Applicabilité (au système de soins)	-	-	-	X	X

Conclusions

