



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2024 - N° 21

**Qu'est-ce qu'un fait
Impact de l'interprétation du
résultat sur les décisions de
une étude comparative**

**probant ?
niveau de preuve d'un
prescription médicale :**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 13 Février 2024

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

ABGARYAN Tigran
Né le 17 Juillet 1988 à Erévan (Arménie)

Sous la direction du Professeur Rémy BOUSSAGEON

ANNÉE 2024 - N° 21

**Qu'est-ce qu'un fait probant ?
Impact de l'interprétation du niveau de preuve d'un résultat
sur les décisions de prescription médicale : une étude
comparative**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 13 Février 2024

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

ABGARYAN Tigran
Né le 17 Juillet 1988 à Erévan (Arménie)

Sous la direction du Professeur Rémy BOUSSAGEON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des
Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK
BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2^{ème} classe)

médicale,	ADHAM Mustapha FOUQUE Denis GOLFIER François	Chirurgie Digestive, Néphrologie, Gynécologie Obstétrique ; gynécologie
	LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire LINA Gérard PIRIOU Vincent SALLES Gilles THIVOLET Charles THOMAS Luc	Biochimie et Biologie moléculaire, Bactériologie, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, Hématologie ; Transfusion, Endocrinologie et Maladies métaboliques, Dermato –Vénérologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1^{ère} classe)

reproduction,	ALLAOUCHICHE Bernard BONNEFOY- CUDRAZ Eric BOULETREAUX Pierre BURILLON Carole CERUSE Philippe CHAPET Olivier FESSY Michel-Henri FREYER Gilles GEORGIEFF Nicolas GLEHEN Olivier LONG Anne MION François PICAUD Jean-Charles RUFFION Alain SALLE Bruno	Anesthésie-Réanimation Urgence, Cardiologie, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, Ophtalmologie, O.R.L, Cancérologie, radiothérapie, Anatomie – Chirurgie Ortho, Cancérologie ; Radiothérapie, Pédopsychiatrie, Chirurgie Générale, Médecine vasculaire, Physiologie, Pédiatrie, Urologie, Biologie et Médecine du développement et de la
	SANLAVILLE Damien SAURIN Jean-Christophe SEVE Pascal TAZAROURTE Karim TRONC François	Génétique, Hépatogastroentérologie, Médecine Interne, Gériatrique, Médecine Urgence, Chirurgie thoracique et cardio,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BARREY Cédric BERARD Frédéric CHOTEL Franck COTTE Eddy DES PORTES DE LA FOSSE Vincent DEVOUASSOUX Gilles DISSE Emmanuel DORET Muriel FEUGIER Patrick FRANCK Nicolas	Neurochirurgie, Immunologie, Chirurgie Infantile, Chirurgie générale, Pédiatrie, Pneumologie Endocrinologie diabète et maladies métaboliques, Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale, Chirurgie Vasculaire, Psychiatrie Adultes,
--	---

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie,
PAPAREL Philippe	Urologie,
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie. Imag. Méd.,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFOL Gilles	Cardiologie,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologies pathologiques,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BLET Alice	Anesthésie Réa.Méd,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CHO Tae-hee	Neurologie,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail,
FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.,
GHEQUIERES Hervé	Hématologie,
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile,
KOPPE Laetitia	Néphrologie,
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé,
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne,
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire,
MARIGNIER Romain	Neurologie,
MAUCORT BOULCH Delphine	Biostat. Inf. Méd.
MILOT Laurent	Radiologie Imagerie Médicale,
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie,
--------------	-------------------------------

PETER DEREK Laure
 PINKELE CAUSSY Cyrielle
 PONCET Delphine
 RASIGADE J. Philippe
 ROLLAND Benjamin
 ROSSIGNOL Audrey
 ROUSSET Pascal
 SUJOBERT Pierre
 VALOUR Florent
 VIEL Sébastien
 VISTE Anthony
 VOLA Marco
 VUILLEROT Carole
 YOU Benoît

Physiologie,
 Nutrition,
 Biochimie, Biologie cellulaire,
 Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
 Addictologie,
 Immunologie,
 Radiologie imagerie médicale,
 Hématologie – Transfusion,
 Maladie Infect.,
 Immunologie,
 Anatomie,
 Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
 Médecine Physique Réadaptation,
 Cancérologie,

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1^{ère} Classe)

ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion,
DECAUSSIN PETRUCCI	Anatomie et Cytologie pathologiques,
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques,
DUMISTRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie,
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction,	
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire,
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie,
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie,
HAFLON DOMENECH Carine	Pédiatrie,
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne Gériatrie et Addictologie,
LE QUELLEC Sandra	Hémato. Transfusion,
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie,
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie,
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique,
SKANJETI Andréa	Biophysique Médecine nucléaire,
SUBTIL Fabien	Bio statistiques,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2^{ème} Classe)

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique,
CHATRON Nicolas	Génétique,

DANANCHE Cédric
DARGENT Auguste
GILBERT Thomas
HEIBLIG Maël
KEPENEKIAN Vahan
LEBOSSE Fanny
RAMIERE Christophe
REY Romain
TAUBER Marie
WOZNY Anne-Sophie

Epidémiologie. Économie de la santé,
Méd. Intens. réanim.,
Méd. Int. gériatrie,
Héмато-transfusion
Chirurgie Viscérale et Digestive,
Gastro-Hépatologie,
Bactériologie-virologie,
Psychiat. d'adultes,
Immunologie,
Biochimie biologie moléculaire,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES
(2ème Classe)

BENZERDJEB Nazim
BOCHATON Thomas
DOUPLAT Marion

Anat. Cytolo.path.,
Physiologie,
Méd. Urgence,

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne,

MAITRES DE CONFERENCES - MEDECINE GENERALE (2ème classe)

MAYNIE-FRANCOIS Christine

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANDRE Patrice
BONNEFOY Marc
CHIDIAC Christian
ECOCHARD René
FLANDROIS Jean-Pierre
GILLY François-Noël
GUEUGNIAUD Pierre Yves
LAVILLE Martine
LAVILLE Maurice
MATILLON Yves
MOURIQUAND Pierre
NICOLAS Jean-François
SIMON Chantal
TEBIB Jacques

Bactériologie – Virologie,
Médecine Interne, option Gériatrie
Maladies infectieuses ; Tropicales,
Biostatistiques,
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
Chirurgie générale,
Anesthésiologie et Réanimation urgence,
Nutrition – Endocrinologie,
Thérapeutique – Néphrologie,
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
Chirurgie infantile,
Immunologie,
Nutrition
Rhumatologie,

SOMMAIRE

COMPOSITION DU JURY	10
SERMENT D'HIPPOCRATE	11
REMERCIEMENTS	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES ILLUSTRATIONS	14
THESE	15
I. INTRODUCTION.....	15
II. MATERIELS ET METHODES	18
III. RESULTATS	20
IV. DISCUSSION	23
Interprétation des résultats	23
Qu'est-ce qu'une preuve ?	25
Limites et biais.....	27
Implication pour la pratique.....	27
Implication pour la recherche	27
V. BIBLIOGRAPHIE	29
VI. CONCLUSIONS.....	32

COMPOSITION DU JURY

Président :

Madame la Professeure Sylvie ERPELDINGER

Directeur :

Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON

Membres assesseurs :

Madame la Professeure Anne-Marie SCHOTT

Madame la Docteure Annabelle CAPEILLERE

Monsieur le Docteur Alexis PERRET

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au **Professeur Sylvie Erpeldinger**,

Je vous remercie d'avoir cru en moi et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre soutien et vos bons conseils.

Au **Professeur Rémy Boussageon**,

Merci pour votre patience, votre réactivité, votre investissement et l'encadrement de mon travail de thèse.

Au **Professeur Anne-Marie Schott**,

Merci de l'intérêt porté à mon sujet et d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse afin d'en évaluer la qualité.

A **Madame Annabelle Capeillère**,

Merci pour ton amitié, pour tout ce que tu m'as enseigné d'abord comme interne puis comme confrère, et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A **Monsieur Alexis Perret**,

Merci de tes conseils avisés, des tes blagues vaseuses et d'avoir accepté d'apporter ton regard pertinent pour d'évaluer la qualité de ce travail.

A **ma compagne de vie**, Clotilde, merci de n'avoir jamais cessé de croire en moi et de m'avoir toujours poussé jusqu'au bout.

A **mes enfants**, Oriane et Olivia, c'est en pensant à vous que tout aboutit, vous êtes dorénavant, sans le savoir, dans tout ce que j'accomplis.

A **ma famille, à ma mère et mon frère**, merci pour votre présence et votre soutien.

A **mes amis** de Paris, de Marseille, de Montpellier, de Erevan, de Moscou et de Lyon merci d'avoir fait le déplacement ou d'être avec moi par la pensée ce jour.

LISTE DES ABREVIATIONS

EBM : Evidence Based Medicine

ECR : Essai Clinique Randomisé

PIO : Patient Important Outcomes

GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development, and
Evaluation

REB : Rebuild the Evidence Based

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Vignettes

Tableau 1 : Réponses

Tableau 2 : Test du Chi²

Tableau 3 : Justifications

THESE

I. INTRODUCTION

Pour justifier les décisions et les pratiques médicales, l'Evidence Based Medicine (EBM) met l'accent sur l'utilisation judicieuse et explicite des « meilleurs preuves disponibles » à un moment donné [1,2]. Les résultats des essais contrôlés randomisés (ECR)[3] et de leurs méta-analyses sont considérés comme ayant le plus haut niveau de preuve[4]. Ces études considérées comme de « haute qualité » jouent un rôle central dans l'évaluation de l'intérêt thérapeutique des interventions médicales. Elles aident les cliniciens à prendre des décisions et à élaborer des recommandations dans les guides de pratique clinique[5]. Cependant, il n'a pas été clairement défini ce qui rend ces résultats suffisamment probants pour justifier, par exemple, la prescription d'un médicament. Cela entraîne une grande variabilité dans l'interprétation de ce qu'est une preuve, ce qui se traduit par des divergences des pratiques et des recommandations de bonne pratique. Même si les résultats des ECR et leurs méta-analyses d'ECR représentent les meilleures preuves disponibles, quelle est la qualité méthodologique minimale nécessaire pour les considérer comme suffisamment probants pour justifier par exemple un traitement à un patient ? Peut-on considérer que des résultats issus d'ECR à risque de biais ou de méta-analyse d'ECR ayant un « niveau de preuve très faible » (« very low quality » selon la méthode GRADE[6] sont suffisamment probants ? Haynes *et al.* estiment que les résultats d'ECR de faible qualité sont équivalents à ceux des études observationnelles[7]. De plus l'interprétation d'un résultat comme étant une « evidence » (fait probant) ou non est variable selon les personnes. C'est par exemple le cas pour la metformine, qui demeure le traitement de première intention du diabète de type 2 dans de nombreux pays. Certains auteurs estiment que la metformine a démontré son efficacité[8], tandis que d'autres n'ont pas trouvé de diminution de la morbi-mortalité au travers de méta-analyses d'ECR[9–11].

Djulbegovic et Guyatt ont récemment écrit que "la prudence dicte généralement de ne pas mettre en œuvre des interventions lorsque seules des preuves de très faible qualité existent"[12]. Pourtant, seules 5.6 à 12 % des thérapies existantes ont prouvé leur efficacité avec certitude (avec des « preuves de haute qualité ») pour des critères de jugement importants pour le patient (« patient important outcomes » PIO)[13–15]. Il en ressort donc que l'interprétation des faits probants dépend du contexte et de jugements de valeurs implicites à chacun[16,17]. De même, le niveau de preuve d'un résultat, dépend de la méthode d'interprétation choisie.

Parmi les différentes méthodes d'analyse d'ECR, ces dernières années s'est imposée la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé[18]. Celle-ci utilise un processus systématisé pour passer des données probantes aux recommandations de bonnes pratiques, et devient un outil pour le développement la prise de décisions cliniques [18–21]. Elle comprend deux composantes principales : l'évaluation de la qualité des preuves et la formulation de recommandations. GRADE prend également en compte d'autres facteurs tels que les valeurs et préférences des patients, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les implications en termes de ressources et la faisabilité lors de la formulation des recommandations. GRADE classe la qualité des preuves en quatre niveaux en fonction de facteurs tels que le type de l'étude, le risque de biais, les comparaisons, l'hétérogénéité, le caractère indirect des données scientifiques, l'imprécision et le biais de publication[6].

- **Qualité élevée** : De nouvelles recherches sont très peu susceptibles de changer la confiance dans l'estimation de l'effet.
- **Qualité modérée** : De nouvelles recherches sont susceptibles d'avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent modifier cette estimation.
- **Qualité faible** : De nouvelles recherches sont très susceptibles d'avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et sont susceptibles de modifier cette estimation.
- **Qualité très faible** : Toute estimation de l'effet est très incertaine.[20]

Cependant, il existe un manque de critères clairs pour déterminer la suffisance des preuves[22] justifiant les prescriptions de médicaments. Ceci entraîne une variabilité[23] dans l'interprétation, dans les prises de décisions et les recommandations[24]. Le projet Rebuild the Evidence Base (REB) [25] propose une approche complémentaire en matière d'évaluation de l'efficacité des médicaments. Cette méthode vise à simplifier l'interprétation des études en analysant certains aspects méthodologiques (nature confirmatoire des essais, risque de biais, méta-analyse, hétérogénéité et biais de publication) afin de diminuer la variabilité et la subjectivité. Le but du projet REB réside dans la fourniture d'informations claires sur l'existence et la crédibilité des effets des médicaments pour les patients d'une population donnée selon un PIO prédéfini.

Objectif : Dans cette étude, nous avons souhaité évaluer l'impact d'une interprétation différente de ce qu'est un fait probant lorsqu'il est jugé de très faible qualité, sur la décision de prescrire un médicament à un patient. Formulé autrement, est-ce qu'interpréter un résultat de « très faible qualité » selon une méthode (GRADE) comme étant une « absence de preuve d'efficacité » selon une autre méthode (REB) peut influencer l'intention de prescription.

Cette approche soulève des questions importantes quant à la manière dont les cliniciens interprètent et intègrent les données probantes dans leur pratique quotidienne[26]. En considérant un niveau de preuve de faible qualité comme équivalent à l'absence de preuve, l'étude explore comment cette interprétation peut influencer la confiance des praticiens dans l'efficacité d'un médicament ou une recommandation. En conséquence, cela pourrait avoir des implications significatives sur l'intention de prescription, avec des praticiens étant potentiellement plus hésitants à prescrire un médicament basé sur des preuves jugées de faible qualité.

II. MATERIELS ET METHODES

Une étude randomisée par vignettes cliniques[27] a été réalisée auprès d'internes de médecine générale de la Faculté de Médecine de Lyon Claude Bernard, entre Avril et Juin 2023. Les internes ont été recrutés indifféremment de leur année d'études, allant du premier au sixième semestre.

Nous avons imprimé et distribué de manière aléatoire, deux vignettes cliniques aux internes de médecine générale, lors de leurs journées de formation universitaire. Les deux vignettes décrivaient un contexte de consultation identique : un patient de 60 ans, diabétique de type 2 depuis 10 ans, se plaignant de douleurs neuropathiques depuis 3 ans.

La vignette numéro 1, s'inscrivant dans une interprétation d'une méta-analyse selon GRADE, suggérait une efficacité, avec des « preuves de faible qualité (low quality evidence) », de la gabapentine sur les douleurs neuropathiques[28].

La vignette numéro 2, issue d'une interprétation selon REB de cette-même méta-analyse, stipulait qu'il « n'existait pas de preuve » d'efficacité de la gabapentine dans cette indication. Il était par la suite demandé à l'étudiant s'il prescrivait ou non un de ces médicaments et pour quelle(s) raison(s). Les justifications de prescription ou non prescription étaient non exclusives et pouvaient comporter plusieurs raisons.

Figure 1 : vignettes cliniques

Vignette 1 : Vous recevez un patient de 60 ans, diabétique de type 2 depuis 10 ans, qui se plaint de douleurs neuropathiques des membres inférieurs depuis 3 ans. Vous pensez lui prescrire de la gabapentine (NEURONTIN®) qu'il n'a pas essayé. Mais vous lisez une méta-analyse (de bonne qualité méthodologique) d'essais cliniques randomisés ayant évalué son efficacité récemment et qui conclut : « *il existe des preuves d'efficacité dans la douleur neuropathique mais ces preuves sont de faible qualité* » (« low quality evidence » en anglais).

Prescrivez-vous ce médicament
Oui ☐ Non

Pour quelle(s) raison(s) ?

Vignette 2 : Vous recevez un patient de 60 ans, diabétique de type 2 depuis 10 ans, qui se plaint de douleurs neuropathiques des membres inférieurs depuis 3 ans. Vous pensez lui prescrire de la gabapentine (NEURONTIN®) qu'il n'a pas essayé. Mais vous lisez une méta-analyse (de bonne qualité méthodologique) d'essais cliniques randomisés ayant évalué son efficacité récemment et qui conclut : : « *il n'existe pas de preuve d'efficacité dans la douleur neuropathique* ».

Prescrivez-vous ce médicament
Oui ☐ Non

Pour quelle(s) raison(s) ?

Nous avons fait l'hypothèse qu'au moins 50% des médecins prescriraient le médicament dans le groupe 1 (vignette1) « preuves de faible qualité » et que la prescription diminuerait de 35% dans le groupe 2 (vignette2) « absence de preuve ». Pour le calcul de nombre de sujets nécessaires, nous avons utilisé le package Rpwrr. Ainsi, avec une fréquence estimée du critère de jugement de 50% dans le groupe expérimental (vignette 1) et de 15% dans le groupe contrôle (vignette 2), il était nécessaire d'inclure 27 sujets dans chaque groupe afin de garantir une puissance de 80% à l'étude (avec un risque de première espèce alpha à 0.05).

L'objectif principal de l'étude était d'observer un changement de prescription en fonction de l'interprétation des résultats concernant la qualité de preuve.

L'avis du comité d'éthique n'a pas été demandé puisque l'étude a été menée auprès d'internes en médecine générale.

III. RESULTATS

La population était composée de 54 participants répartis en deux groupes de 27. Les deux groupes étaient globalement homogènes avec une population majoritairement féminine de 74% dans le groupe 1 et de 78% dans le groupe 2. L'âge moyen dans les deux groupes était de 26 ans, entre 24 et 32 ans dans les deux groupes.

Dans le groupe 1, 85% (n=23) participants ont décidé de prescrire le médicament contre 15% (n=4) ne l'ont pas fait. Dans le groupe 2, le pourcentage de prescripteurs s'élevait à 41% (n=11) contre 59% (n=16) de non prescripteurs. (Tableau 1)

Tableau 1 :

Vignette 1		Vignette 2	
Oui	Non	Oui	Non
23	4	11	16
85	15%	41%	59%

La différence du taux de prescriptions est statistiquement significative ($p = 0,00072$) (Tableau 2)

Tableau 2 :

	Oui	Non
Vignette 1	23	4
Vignette 2	11	16
Test du Chi2 = 11.44 pour $p=0.000721$		

Les justifications de prescription ou non sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 :

	groupe 1		groupe 2	
Prescription ?	Oui (n=23)	Non (n=4)	Oui (n=11)	Non (n=16)
Absence d'alternative thérapeutique	10 (44%)		3 (27%)	
Niveau de preuve suffisant/insuffisant	11 (48%)	2 (50%)	3 (27%)	12 (75%)
Balance B/R en faveur/en défaveur	13 (57%)	3 (75%)	7 (64%)	6 (37.5%)
Argument d'autorité : « AMM », « séniors »	1 (4%)		1 (9%)	
Effet placebo	2 (9%)		3 (27%)	
Soulager la douleur	7 (30%)		1 (9%)	
Réévaluer la prescription / la non prescription	2 (9%)		2 (18%)	4 (25%)

Sur les 54 internes interrogés, seul un n'a pas apporté de justification quant à sa démarche. Les raisons évoquées par les autres internes sont résumées dans le tableau N.

Afin de faciliter la lecture, nous avons regroupé certains mots-clés sous la même idée sous-jacente qui semblait guider le raisonnement, comme suit :

- Alternatives thérapeutiques : « autres traitements », « autre solution », « médicaments de palier 1 » ;
- Balance B/R en faveur de la prescription/ en défaveur de la prescription : « effets indésirables », « effets secondaires », « interactions », « contre-indications », « qualité de vie », « soulager la douleur », « patient non soulagé » ;
- Niveau de preuve suffisant pour prescrire/insuffisant pour prescrire : « méthodologie », « méta-analyse », « preuve d'efficacité », « preuve de faible qualité », « efficacité démontrée », « il y a des preuves », « il n'existe pas de preuve »

Dans les deux groupes, les prescripteurs évoquent, comme justification la plus récurrente, la balance bénéfice risque favorable, à 57% (n=13/23) de ceux qui prescrivent la gabapentine dans le groupe de la vignette 1 et à 64% (n=7/11) de ceux qui prescrivent la gabapentine dans le groupe de la vignette 2. Nous avons inclus l'argument « soulager la douleur » dans le comptage

de cette balance bénéfice risque, car ce mot-clé étant expressément mentionné chez 30% (n=7) des prescripteurs du groupe 1.

Dans le sous-groupe des prescripteurs du groupe 1 (« niveau de preuve de faible qualité »), 48% (n=11) évoquent le niveau de preuve ou la qualité méthodologique comme justification.

Chez les non prescripteurs du groupe 2 (« absence de preuve »), 75% (n=12) évoquent l'absence de preuve comme raison de la non intervention. Par ailleurs, on relève que ce sont les non prescripteurs du groupe 2 qui sont le plus souvent enclins à réévaluer la non prescription à 25% (n=4).

L'absence d'alternative thérapeutique, comme raison de l'intervention, est la troisième justification, la plus souvent évoquée par les prescripteurs à 44% (n=10/23) dans le groupe 1 et à 27% (n=3/11) dans le groupe 2.

La recherche de l'effet placebo est évoqué par 9% (n=2/23) des prescripteurs du groupe 1 et 27% (n=3/11) des prescripteurs du groupe 2

IV. DISCUSSION

Interprétation des résultats

Cette étude confirme l'effet direct qu'engendre une interprétation différente du niveau de preuve sur l'intention de prescrire. Dans notre étude, interpréter un résultat de faible qualité de preuve à « absence de preuve » diminue l'intention de prescription de 44%. Les internes ont tenu compte du niveau de preuve (et de l'absence de preuve) dans leur décision de prescrire, ce qui reflète leur raisonnement et leur aptitude à pratiquer une médecine fondée sur les faits probants. L'information donnée sur le niveau de preuve de l'efficacité de la gabapentine[29] dans les douleurs neuropathiques diabétiques a eu un effet sur la prescription, et ce, malgré les connaissances sur la situation et le médicament qui a l'AMM dans cette indication. Cela souligne donc l'importance d'avoir cette information pour le prescripteur. Néanmoins des questions se posent.

Premièrement, dans le groupe 1, 85% (n=23) des internes considèrent comme suffisamment probant le niveau de preuve de « faible qualité » puisqu'ils ont prescrit la gabapentine. Dans ce sous-groupe, un interne sur deux évoque expressément cet argument comme justification, bien que le niveau de preuve de son efficacité soit présenté comme étant de très faible qualité (« low quality evidence »). Un résultat de faible qualité de preuve est un résultat qui a une forte de probabilité d'être réfuté et d'entraîner une prescription à tort[30]. Ce niveau de preuve de faible qualité n'a pas empêché les internes d'estimer la balance bénéfice/risque de la gabapentine comme favorable : 57% des prescripteurs du groupe 1.

Deuxièmement, dans le groupe 2, malgré l'absence de preuves, 41% des participants ont validé la prescription de la gabapentine. La raison la plus souvent évoquée en faveur de la prescription était également une estimation de la balance bénéfice/risque comme favorable (64% des prescripteurs du groupe 2). Cela est paradoxal car en l'absence de preuve de bénéfice démontré, la balance B/R ne peut être favorable. Néanmoins, seul un interne (9%) évoque le soulagement

de la douleur comme justification de cette balance, les autres parlant principalement de problématiques relevant de la thérapeutique (absence d'interactions, pas d'effets indésirables majeurs, etc...). Ce chiffre élevé s'explique probablement par la connaissance qu'ils ont de l'AMM de la gabapentine dans cette indication, ce qui renforce leur croyance dans son efficacité. C'est également pour cette raison que les non prescripteurs du groupe 2 semblent les plus enclins à réévaluer, dans un second temps, la non-intervention à 25% (n=4).

Tout cela traduit le fait que le niveau de preuve (faible ou absent) n'a pas été un frein à la prescription. La preuve de l'efficacité n'est pas l'unique facteur qui intervient dans la décision de prescrire. C'est pour cette raison que l'absence d'alternative thérapeutique est la troisième justification la plus récurrente parmi les prescripteurs des deux groupes, respectivement à 44% (n=10/23) dans le groupe 1 et 27% (n=3/11) dans le groupe 2. Cette raison est évoquée presque aussi souvent que le niveau de preuve respectivement à 48% (n=11/23) dans le groupe 1 et 27% (n=3/11) dans le groupe 2. Il semble difficile dans cette situation de ne pas essayer une intervention devant un patient exprimant une souffrance depuis plusieurs années.

On note dans les justifications des prescripteurs du groupe 2, que 27% (n=3/11) recherchent un effet placebo contre seulement 9% (n=2/23) dans le groupe 1. Cet effet peut également avoir été pris en compte par les autres médecins prescripteurs bien qu'il ne soit pas explicitement évoqué. On peut se demander dans quelle mesure la recherche d'un effet placebo se justifie par la prescription d'un médicament dont les effets indésirables sont de plus en plus mis en avant[31,32] notamment addictogènes[33] par les autorités de pharmacovigilance[34]. N'est-ce pas, là également, le choix de la facilité ? Un raccourci que bon nombre d'entre nous faisons au quotidien pour répondre par une thérapeutique à une demande complexe émanant d'un patient ? Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'un des écueils de l'EBM, que d'avoir délaissé les thérapeutiques complexes pour se concentrer quasi exclusivement sur l'évaluation d'interventions médicamenteuses[35]. D'essayer de faire croire qu'un symptôme spécifique peut être soulagé par un médicament spécifique et ses génériques. La réalité semble souvent

plus complexe surtout lorsqu'il s'agit de symptômes tels que les douleurs chroniques qui nécessitent souvent des prises en charges pluridisciplinaires au long cours.

Qu'est-ce qu'une preuve ?

Nous pensons que ce travail met en avant le fait que l'EBM se focalise sur la qualité méthodologique des études et omet de prendre en compte la qualité des preuves elles-mêmes[36]. Cela soulève la question de ce qu'est une preuve, ou une « evidence » ? Le terme est dérivé du latin evidens et signifie « qui s'impose clairement à l'esprit, qui est certain ». On traduit communément « evidence » de l'anglais vers le français par "preuve" ou plutôt « probant ». En médecine, il désigne des données scientifiques solides et fiables sur l'efficacité ou la sécurité d'un traitement ou d'une intervention. Cependant, le sens et l'utilisation de ce terme peuvent varier légèrement entre les contextes anglophones et francophones.

En français, "la preuve" est souvent utilisée dans un sens large pour désigner tout élément qui démontre, établit ou prouve la vérité ou la réalité d'une situation. Elle peut être basée sur des faits, des témoignages, des expériences ou d'autres types de soutien pour étayer une affirmation ou une conclusion.

En anglais, le terme « evidence » est souvent utilisé dans le contexte de la méthode scientifique et de la prise de décision fondée sur des preuves. Il se réfère spécifiquement aux données empiriques, objectives et vérifiables recueillies à partir d'études scientifiques, de recherches expérimentales ou d'observations systématiques. L'« evidence » est généralement considérée comme étant plus rigoureuse et plus fiable qu'une simple donnée basée sur des observations subjectives ou des anecdotes.

En résumé, bien que « la preuve » et « evidence » aient des significations similaires, « evidence » en anglais est souvent associé à des données scientifiques empiriques, objectives et vérifiables, tandis que "la preuve" en français peut être interprétée de manière plus large et inclure des éléments subjectifs.

Mettons de côté ces distinctions sémantiques, considérons que la « preuve », « the evidence »,

est un fait qui emporte l'assentiment immédiat de l'esprit en s'imposant à lui de façon claire et distincte. Or nous venons de voir qu'en changeant de modèle d'interprétation des données elles semblent avoir perdu leur pertinence. Dans la littérature médicale seuls 5 à 10% [13,14] des interventions thérapeutiques actuelles ont un niveau de preuve d'efficacité de haute qualité. Or, seules ces données probantes de haute qualité sont considérées comme des preuves solides selon REB. Qu'est-ce qu'une « low quality evidence » dans ce cas ? Ces « preuves » valident-elles les 90% des interventions restantes ?

En soumettant les mêmes données à la méthode REB, nous avons en fait élevé la barre de lecture. Nous nous sommes alors aperçus que ces données n'ont pas lieu d'être qualifiées de « preuves ». C'est pour cela que nous pensons qu'il est plus justifié de parler de faits probants ou de données probantes.

Comme nous l'avons vu, en changeant de modèle d'interprétation des faits probants, nous avons significativement modifié l'attitude des médecins participants à l'étude mais nous pensons qu'appliquer la méthode REB afin de réévaluer la pertinence de certaines interventions permettra d'aller au-devant d'une pratique de la médecine plus juste, plus centrée sur le patient dans globalité.

Nous réalisons qu'il existe d'autres contraintes dans l'EBM. Tout d'abord, il est crucial de reconnaître que la recherche médicale, ne peut pas toujours être menée de manière parfaitement rigoureuse. Des facteurs tels que la complexité des questions médicales, les contraintes éthiques[37], les contraintes financières[38], les différences individuelles des patients et la variabilité des résultats peuvent rendre difficile la réalisation d'ECR à grande échelle. En conséquence, il peut être difficile d'obtenir des preuves de haute qualité pour de nombreuses interventions médicales.

Par ailleurs, l'EBM peut parfois être influencée par des intérêts commerciaux[39], des biais de publication et des conflits d'intérêts[40,41]. Les résultats de certaines études peuvent être exagérés ou minimisés[39] en fonction des intérêts financiers[42] des parties prenantes, ce qui

peut fausser le niveau de preuve

Limites et biais

- Notre étude, par sa nature, mesure l'intention de prescription chez des internes et non la prescription réelle
- Le fait d'avoir choisi la gabapentine, connue par les internes pour avoir l'AMM introduit un biais d'autorité
- Le fait d'avoir choisi une situation où le patient est demandeur car souffre ce qui induit éventuellement une sur-prescription (l'intention de prescrire peut être différente par exemple dans une situation de prévention)

Implication pour la pratique

Dans cette étude basée sur des vignettes, nous avons confronté des résultats qualifiés de « preuves de faible qualité » selon la méthode GRADE, à une absence de preuve selon la méthode REB. Nous avons constaté une modification significative du comportement des prescripteurs en fonction de l'interprétation du niveau de preuve. L'interprétation selon la méthode REB d'absence de preuve a entraîné une réduction de 44% des prescriptions de gabapentine. L'objectif principal de l'étude, qui était d'observer un changement de comportement chez les prescripteurs en modifiant la qualité de la preuve, a donc été confirmé. Cette étude apporte donc une justification au projet REB qui pourrait changer les prescriptions dans de nombreuses pathologies ou situations.

Implication pour la recherche

Les limites de notre étude sont importantes à considérer pour contextualiser nos résultats. Tout d'abord, il est essentiel de reconnaître que notre analyse se concentre spécifiquement sur l'influence de la perception de la qualité des preuves, en particulier lorsqu'elle est jugée faible,

sur l'intention de prescription des praticiens. Cependant, la décision de prescrire un médicament est souvent multifactorielle[43], et d'autres éléments peuvent influencer cette démarche. Pour une compréhension plus complète, il serait nécessaire d'explorer l'impact d'autres facteurs décisionnels sur le processus de prescription.

En milieu clinique réel, les praticiens sont confrontés à une multitude de variables, notamment les caractéristiques spécifiques du patient, les antécédents médicaux, les comorbidités, et les préférences individuelles. Notre étude n'a pas pris en compte ces aspects complexes de la pratique médicale quotidienne, et il serait donc crucial de considérer ces facteurs dans des études ultérieures. Une approche plus holistique pourrait permettre de mieux comprendre comment les praticiens intègrent la qualité variable des preuves dans un contexte réaliste.

En outre, notre étude s'est concentrée sur des situations de prescription pour des patients symptomatiques. Étant donné que la prise de décision peut varier considérablement en fonction du contexte clinique, il serait pertinent d'explorer comment la perception de la qualité des preuves influencerait la prescription dans des situations de prévention, en particulier pour des patients asymptomatiques. Les considérations éthiques, les bénéfices potentiels à long terme, et les coûts associés à la prévention sont autant de dimensions qui pourraient jouer un rôle significatif dans le processus de décision en prévention.

En résumé, bien que notre étude apporte des éclairages précieux sur la façon dont la qualité des preuves peut influencer l'intention de prescription, elle comporte des limites importantes liées à la simplification du contexte décisionnel. L'exploration de ces autres facteurs décisionnels en situations réelles et dans le contexte de la prévention constitue une direction prometteuse pour des recherches futures visant à enrichir notre compréhension de la prise de décision médicale.

V. **BIBLIOGRAPHIE**

1. Guyatt G. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA. 4 nov 1992;268(17):2420.
2. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
3. Backmann M. What's in a gold standard? In defence of randomised controlled trials. Med Health Care and Philos. déc 2017;20(4):513-23.
4. Paul M, Leibovici L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. Clinical Microbiology and Infection. févr 2014;20(2):97-100.
5. Djulbegovic B, Trikalinos TA, Roback J, Chen R, Guyatt G. Impact of quality of evidence on the strength of recommendations: an empirical study. BMC Health Serv Res. déc 2009;9(1):120.
6. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. avr 2011;64(4):401-6.
7. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. In: Clinical epidemiology: how to do clinical practice research 3Rd ed. 2012. (Lippincott, Williams and Wilkins).
8. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. Ageing Research Reviews. nov 2017;40:31-44.
9. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as firstline treatment for type 2 diabetes: are we sure? BMJ. 8 janv 2016;h6748.
10. Tudrej BV, Favard D, Vaillant-Roussel H, Pouchain D, Jaafari N, Boussageon R. Validity of the Good Practice Guidelines: The example of type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. nov 2020;169:108459.
11. Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Gluud C, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 3 janv 2018 [cité 5 févr 2024]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012906>
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence-based medicine in times of crisis. Journal of Clinical Epidemiology. oct 2020;126:164-6.
13. Maynié-François C, Tudrej B, Tawil E, Naudet F, Huas C, Pouchain D, et al. Quality of evidence of the efficacy of therapeutic interventions on patient-important outcomes in Cochrane's systematic reviews' abstracts: A survey. Therapies. sept 2021;76(5):403-8.
14. Howick J, Koletsi D, Pandis N, Fleming PS, Loef M, Walach H, et al. The quality of evidence for medical interventions does not improve or worsen: a metaepidemiological study of Cochrane reviews. Journal of Clinical Epidemiology. oct 2020;126:154-9.
15. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, Madigan C, Pandis N, Loef M, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Epidemiology. août 2022;148:160-9.
16. Kaptchuk TJ. Effect of interpretive bias on research evidence. BMJ. 26 juin 2003;326(7404):1453-5.
17. Strech D, Tilburt J. Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. juin 2008;61(6):521-4.
18. World Health Organization. Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations>
19. Sargeant JM, Brennan ML, O'Connor AM. Levels of Evidence, Quality Assessment, and Risk of Bias: Evaluating the Internal Validity of Primary Research. Front Vet Sci. 12 juill 2022;9:960957.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 26 avr 2008;336(7650):924-6.
21. Haut Conseil de la Santé Publique. Méthodologie de gradation des recommandations

en pratique vaccinale. 12 janv 2016;

22. Schofield D, Cunich MM, Naccarella L. An evaluation of the quality of evidence underpinning diabetes management models: a review of the literature. *Aust Health Review*. 2014;38(5):495.
23. Hawe P. Methods for exploring implementation variation and local context within a cluster randomised community intervention trial. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1 sept 2004;58(9):788-93.
24. Shaneyfelt T. In Guidelines We Cannot Trust: Comment on "Failure of Clinical Practice Guidelines to Meet Institute of Medicine Standards". *Arch Intern Med*. 26 nov 2012;172(21):1633.
25. Boussageon R, Blanchard C, Charuel E, Menini T, Pereira B, Naudet F, et al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapies*. oct 2022;S0040595722001779.
26. Jones A, Steel D. Evaluating the quality of medical evidence in real-world contexts. *J Eval Clin Pract*. oct 2018;24(5):950-6.
27. Converse L, Barrett K, Rich E, Reschovsky J. Methods of Observing Variations in Physicians' Decisions: The Opportunities of Clinical Vignettes. *J GEN INTERN MED*. août 2015;30(S3):586-94.
28. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 9 juin 2017 [cité 28 nov 2023];2020(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007938.pub4>
29. Moore A, Derry S, Wiffen P. Gabapentin for Chronic Neuropathic Pain. *JAMA*. 27 févr 2018;319(8):818.
30. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 juin 2004;328(7454):1490.
31. Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. juill 2016;111(7):1160-74.
32. Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, Kidd B, Bannister J. Substance misuse of gabapentin. *Br J Gen Pract*. août 2012;62(601):406-7.
33. Murnion B, Schaffer A, Cairns R, Brett J. Gabapentinoids: repeating mistakes of the past? *Addiction*. déc 2022;117(12):2969-71.
34. Société Française de Pharmacologie et de Thérapie. #F003 Alerte sur le risque d'abus_dépendance avec la gabapentine et la prégabaline.htm [Internet]. 2022 [cité 29 nov 2023]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1742-f003-alerte-sur-le-risque-d%E2%80%99abus-d%C3%A9pendance-avec-la-gabapentine-et-la-pr%C3%A9gabaline>
35. Sheridan DJ, Julian DG. Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 2016;68(2):204-13.
36. Mebius A. Corroborating evidence-based medicine: Corroborating evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract*. déc 2014;20(6):915-20.
37. Borgerson K, Millum J. A Third Way: Ethics Guidance as Evidence-Informed Provisional Rules. *The American Journal of Bioethics*. 4 juin 2010;10(6):20-2.
38. Hansen ABG, Jones A. Advancing 'real-world' trials that take account of social context and human volition. *Trials*. déc 2017;18(1):531.
39. Lisa Bero, Fieke Oostvogel, Peter Bacchetti, Kirby Lee. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others.
40. Moynihan R. It's time to rebuild the evidence base. *BMJ*. 25 mai 2011;342(may25 1):d3004-d3004.
41. Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, et al. Reporting of Conflicts of Interest in Meta-analyses of Trials of Pharmacological Treatments.
42. Choudhry NK. Relationships Between Authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry. *JAMA*. 6 févr 2002;287(5):612.
43. Braude HD. Clinical intuition versus statistics: different modes of tacit knowledge in clinical epidemiology and evidence-based medicine. *Theor Med Bioeth*. juin

2009;30(3):181-98.

VI. CONCLUSIONS



Nom, prénom du candidat : ABGARIAN Tigran

CONCLUSIONS

Dans sa recherche d'objectivité et d'approche systématisée aux données scientifiques, l'EBM (Evidence Based Medicine) privilégie les faits probants quantitatifs en négligeant la qualité de ces données.

L'interprétation de ce qui est un fait probant ou non entraîne une variabilité des décisions cliniques. En définissant de manière transparente, explicite et, à priori, la notion de preuve et sa qualité, le projet REB (Rebuild the Evidence Base) fournit une méthode objective d'interprétation des faits. Ceux-ci peuvent être alors présentés aux praticiens pour éclairer leurs décisions de prescription.

L'objectif de ce travail est de mesurer l'impact d'une interprétation des faits probants sur la décision de prescrire.

Une étude randomisée par vignettes cliniques auprès d'internes de médecine générale de la Faculté de Médecine Claude Bernard Lyon 1, a été réalisée entre avril et juin 2023.

Une vignette clinique décrivait un contexte de consultation similaire : un patient de 60 ans, diabétique de type 2 depuis 10 ans, se plaignant de douleurs neuropathiques depuis 3 ans.

La vignette numéro 1, s'inscrivant dans une interprétation actuelle d'une méta-analyse selon la méthode GRADE suggérait une efficacité de la gabapentine sur les douleurs neuropathiques, avec des « preuves de faible qualité (low quality evidence) ».

La vignette numéro 2, issue d'une interprétation selon REB de cette-même méta-analyse, stipulait qu'il « n'existait pas de preuve » d'efficacité de la gabapentine dans cette indication.

Il était par la suite demandé aux étudiants s'ils prescrivaient ou non la gabapentine au patient. Les raisons des choix de prescriptions ont été analysées

Pour montrer une différence de prescription entre les deux groupes, nous avons émis l'hypothèse qu'au moins 50% des médecins du premier groupe seraient enclins à prescrire, contre seulement 15% dans le groupe 2. Nous avons calculé que l'étude nécessitait une population minimale de 54 personnes. Le seuil de signification statistique a été choisi à 0.05. Le critère de jugement principal était le taux de prescription de gabapentine.

Au total, 27 internes ont été inclus et randomisés pour chaque vignette. Chaque bras de l'étude comportait une population homogène en termes d'âge moyen et de sexe.

Le taux de prescription de gabapentine a été de 85% pour la vignette 1 contre 41% pour la vignette 2 ($p=0.0007$).

Il existe un impact significatif de la présentation des preuves sur les décisions de prescription, et en conséquence, un impact des interprétations des données de la littérature concernant leur caractère probant ou non.

Néanmoins, ces résultats sont à pondérer puisque même en « absence de preuve », presque la moitié des internes prescrivent la gabapentine. Ceci prouve que la décision de prescription est plus complexe et multifactorielle et ne dépend pas uniquement des données scientifiques disponibles.

Les raisons de prescriptions les plus souvent évoquées étaient en premier lieu la balance bénéfice/risque à 57% dans le groupe 1 et 64% dans le groupe 2.

Les données de la littérature tenaient la deuxième place dans les deux groupes. 48% des prescripteurs du groupe 1 justifiaient ainsi la prescription. Inversement, 75% des non prescripteurs du groupe 2 évoquaient l'absence de preuve comme raison de la non intervention.
L'absence d'alternative thérapeutique est évoquée respectivement par 44% et 24% des prescripteurs des deux groupes.
La recherche de l'effet placebo est évoquée par respectivement 9% et 27% des internes des deux groupes.

Cette étude confirme l'effet direct qu'engendre une interprétation différente du niveau de preuve sur l'intention de prescrire. Les internes tiennent compte du niveau de preuve dans leurs décisions de prescription, reflétant ainsi leur aptitude à pratiquer une médecine basée sur des faits probants. Il est à souligner que le niveau de preuve n'a pas été un obstacle à la prescription, car la preuve d'efficacité est un facteur parmi d'autres dans la décision de prescrire.

Cette étude suscite des interrogations sur la définition actuelle de la "preuve" dans l'EBM et sa place dans la décision. Quel niveau de preuve est suffisant pour qualifier un résultat comme probant et pouvant justifier une décision ? Est-ce qu'un résultat de faible qualité, à risque de biais, peut être considéré comme suffisamment probant pour justifier une décision ? Si cette faible qualité est considérée par une autre méthode comme n'étant pas probante, notre étude montre que cela modifie les prescriptions.

Cela souligne la nécessité d'une réflexion plus approfondie sur la nature des données probantes et leur interprétation. Les implications de ces résultats s'étendent au-delà de la pratique clinique, impactant potentiellement les recommandations de bonne pratique, les politiques de santé publique et la confiance des patients dans les décisions médicales. Enfin, puisque les médecins ne lisent pas les sources primaires d'information, cela soulève la question de savoir qui détermine le caractère probant d'un fait.

Le Président de jury,
Professeure Sylvie ERPELDINGER
Signature


Professeure Sylvie ERPELDINGER
UCL - Médecine Générale


VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux


Professeur Philippe PAPAREL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 10/01/2024

ABGARYAN

Tigran

Qu'est-ce qu'un fait probant ? Impact de l'interprétation du niveau de preuve d'un résultat sur les décisions de prescription médicale : une étude comparative

Thèse Médecine Générale : Lyon 2024 ; n°21

RESUME :

L'EBM privilégie les faits probants de haute qualité pour l'analyse des ECR. Cependant, les critères pour interpréter le niveau de preuve de ces faits restent indéfinis, entraînant une variabilité dans les pratiques médicales.

L'objectif de l'étude est d'évaluer une modification de la prescription de la gabapentine en fonction de la méthode d'interprétation du niveau de preuve en comparant la méthode GRADE à la méthode REB.

Matériel et Méthodes : Une étude randomisée par vignettes cliniques a été menée auprès d'internes en médecine générale entre Avril et Juin 2024. Une vignette clinique décrivait un contexte de consultation similaire : un patient de 60 ans, diabétique de type 2 depuis 10 ans, se plaignant de douleurs neuropathiques depuis 3 ans. La vignette 1, basée sur une interprétation selon GRADE, suggérait une efficacité de la gabapentine avec des preuves de faible qualité, tandis que la vignette 2, basée sur la méthode REB, indiquait une absence de preuve. Les internes ont été interrogés sur leur intention de prescription, et les résultats ont été analysés statistiquement.

Résultats : Dans le groupe de la vignette 1, 85% des internes ont prescrit la gabapentine, tandis que dans le groupe REB, seulement 41% l'ont fait. Notre hypothèse est validée, mais ce résultat reste à pondérer puisque, même en absence de preuves, presque un interne sur deux prescrit le médicament. La justification principale à la prescription dans les deux groupes est la balance bénéfice/risque favorable évoquée par respectivement 57% et 64% des internes des deux groupes. 48% des prescripteurs du groupe vignette 1 justifient leur prescription par un niveau de preuve suffisant. A contrario, 75% des non prescripteurs du groupe 2 évoquent l'absence de preuve comme justification à la non intervention.

Conclusion : Malgré ses limites, notre étude confirme l'influence significative de l'interprétation des faits probants sur l'intention de prescription. Néanmoins, elle indique aussi que les données de la littérature ne sont qu'un facteur parmi d'autres pouvant entraîner la prescription d'un médicament. Cela soulève des questions sur la définition de ce qu'est une « preuve » ou un « fait probant » en médecine, et suggère que l'utilisation de méthodes comme REB pourrait apporter des nuances importantes dans la pratique clinique.

Mots clés : Evidence Based Médecine, Vignette clinique, Gabapentine, Fait probant, Preuve, Niveau de preuve, GRADE, REB, Prescription médicamenteuse

JURY :

Présidente : Madame la Professeure Sylvie ERPELDINGER

Membres : Madame la Professeure Anne-Marie SCHOTT
Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON
Madame la Docteure Annabelle CAPEILLERE
Monsieur le Docteur Alexis PERRET

DATE DE SOUTENANCE : 13/02/2024

Email : tigran.abgarian@gmail.com