



Reconstruire les preuves scientifiques | Méthodologie



Hélène Vaillant-Roussel^{1,2,3*},
Clara Blanchard^{4*}, Thibault Menini¹,
Élodie Charuel¹, Bruno Pereira³,
Florian Naudet⁵, Behrouz Kassai⁶,
Guillaume Grenet^{4,7},
François Gueyffier⁸,
Michel Cucherat⁴,
Rémy Boussageon^{2,4,8}

* Co-premières auteures.

1. Département de médecine générale et unité de recherche Automédiation et accompagnement Pluriprofessionnel Patient, ACCePT, faculté de pharmacie, Université Clermont Auvergne, 28, place Henri Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand Cedex 1, France
ORCID : 0000-0002-3384-0335

2. Conseil scientifique du CNGE, Paris, France

3. Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, département de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI), Clermont-Ferrand, France

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

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

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

7. Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, pôle santé publique, Hôpitaux civils de Lyon, France

8. Collège universitaire de médecine générale, UCBL, Lyon-1, France
helene.vaillant_roussel@uca.fr
exercer 2023;190:81-8.

Projet Rebuild the Evidence Base

Une méthode d'interprétation des essais cliniques randomisés et de leur métá-analyse pour présenter aux patients des évaluations solides des bénéfices et des risques

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

Ce qui est nouveau

- La médecine factuelle est la pierre angulaire de la décision partagée, mais les professionnels de la santé manquent de temps et de compétences pour passer au crible l'océan de données disponibles.
- Qu'est-ce qui rend les preuves suffisamment convaincantes ? Avec les maladies émergentes et les situations médicales complexes, il est difficile d'appliquer les résultats des essais à la pratique clinique.
- Le projet *Rebuild the Evidence Base* (REB) propose de définir *a priori* une méthode d'interprétation et de lecture des résultats des essais contrôlés randomisés et de leurs métá-analyses.
- Ce processus prédéterminé vise à fournir l'interprétation la plus fidèle de l'efficacité des médicaments. Le plus haut niveau de preuve, la preuve solide, prouvera un effet causal spécifique du médicament, avec une très faible probabilité de réfutation.
- Les preuves solides proviennent d'au moins deux essais cliniques randomisés (ECR) concluants pour un résultat spécifique important pour le patient, sans biais de publication et avec une métá-analyse positive sans hétérogénéité impactant le sens des résultats.

REB

« Reconstruire l'Evidence Base »

Rémy Boussageon

Le problème du « E » dans l'EBM des 3 cercles

Qu'est-ce qu'un fait suffisamment probant ?

- Fait probant : continuité de probabilité de croyance (de 0 à 100%) ...
- Est-ce qu'un résultat issu d'une étude à risque de biais est suffisamment probant ?

« *il y a des preuves.... mais de très mauvaises qualité* » (GRADE)

- « Patients who took pregabalin reported significant reductions in pain (numerical rating scale (NRS)) compared with placebo (standardised mean difference (SMD) -0.49 (95% CI -0.66 to -0.32, $p<0.00001$), **very low quality evidence** »

Qu'en pensez-vous ?





MEETT Centre de Conventions
& Congrès de
Toulouse
3 AU 5 DÉCEMBRE 2025





Introduction : pourquoi REB ?

- L'EBM est détournée au service d'autres intérêts (financiers souvent)
 - Manipulations des données d'ECR
 - « Spins » de présentation des résultats/d'interprétation/conclusion
 - Biais de publication
 - Interprétation erronée des études à risque de biais (risque de faux positif) : real world data ou ECR à haut risque de biais
- L'AMM ne signifie pas nécessairement preuve d'efficacité clinique:
- Hors AMM ? La preuve d'efficacité est dépendante du contexte ++
 - Paracétamol dans la lombalgie, Corticoïdes dans l'angine ou sinusite, Aspirine CV en prévention primaire
- Les guides de pratique cliniques sont rarement fiables
 - Conflits d'intérêts ++
 - Absence de revue systématique ++
 - Exemple : Recommandations françaises en infectiologie pour les soins primaires : 0/43



Introduction : pourquoi REB ?

- Les guides de pratique cliniques sont rarement fiables
 - Conflits d'intérêts ++
 - Absence de revue systématique ++
 - Exemple : Recommandations françaises en infectiologie pour les soins primaires : 0/43¹
- Les guides de pratiques sont souvent discordants

1. Akhamlich K et al. Quality evaluation of French guidelines in primary care infectious disease: An AGREE II assessment. J Eval Clin Pract 2025 ;31(1):e14145.



KNEE OSTEOARTHRITIS INTERVENTIONS	PROFESSIONAL SOCIETIES AND GUIDELINE YEARS				
	American College of Rheumatology (ACR) 2019	Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2019	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) 2019	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2022	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022
Physical					
Weight loss	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Conditionally recommended	Strongly recommended
Education programs	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended
Exercise	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended
Brace	Strongly recommended	Strongly recommended against	Conditionally recommended	Conditionally recommended	Conditionally recommended
Pharmacological					
Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended
Oral NSAIDs	Strongly recommended	Conditionally recommended	Strongly recommended	Strongly recommended	Strongly recommended
Acetaminophen (paracetamol)	Conditionally recommended	Conditionally recommended against	Conditionally recommended	Strongly recommended	Conditionally recommended
Tramadol	Conditionally recommended	Strongly recommended against	Conditionally recommended	Strongly recommended against	Strongly recommended against
Duloxetine	Conditionally recommended	Conditionally recommended against	Conditionally recommended	NR	Inconclusive
Injectable					
Intra-articular corticosteroids	Strongly recommended	Conditionally recommended	Conditionally recommended	Conditionally recommended	Strongly recommended
Intra-articular hyaluronic acid	Conditionally recommended	Conditionally recommended	Conditionally recommended	Conditionally recommended	Strongly recommended against
Platelet-rich plasma	Strongly recommended against	Strongly recommended against	NR	Inconclusive	NR
Stem cell injection	Strongly recommended against	Strongly recommended against	NR	NR	NR
Intra-articular prolotherapy (hypertonic glucose injection)	Conditionally recommended	Strongly recommended against	NR	NR	NR

Duong V et al. Evaluation and Treatment of Knee Pain. JAMA 2025



Introduction : pourquoi REB ?

- L'EBM n'a pas clairement défini ce qu'est le « E » :
 - Qu'est-ce qu'une « Evidence » (fait probant) **pour la décision** ?
 - Meilleure preuve « disponible » ?
 - Ou meilleure preuve « possible et nécessaire » ?
 - « Evidence » concernant l'efficacité : le risque de faux positifs doit être minimisé
- La méthode scientifique reste la meilleure possible :
 - Pour déterminer la preuve de l'efficacité des médicaments et limiter le risque de faux positifs
 - Car pose les critères de preuve à priori (« règles du jeu »)
 - Limite les influences de toute sorte (intérêts, biais cognitifs)



Introduction : pourquoi REB ?

- Les médecins n'ont pas le temps pour interpréter les données sources
 - Les ECR ou les méta-analyses
- Méthode transparente, ***d'évaluation*** et ***d'interprétation*** des données issues des ECR
 - Concernant l'effet des ***médicaments*** ++
 - Définissant à priori le «E» de l'EBM, un fait suffisamment probant pour la décision
 - Pour un « PICO » donné avec démonstration sur bénéfice cliniquement pertinent (≠ biologie/imagerie)
- **Première étape nécessaire** pour proposer le médicament au patient
 - Sans démonstration de bénéfice clinique, les risques sont ils acceptables ?
 - Mais étape non suffisante : quantité d'effet, risques, alternatives, préférences, etc
- Permet de créer des outils d'aide à la décision (DECIDE)



EDITORIALS

Evidence based medicine manifesto for better healthcare

A response to systematic bias, wastage, error, and fraud in research underpinning patient care

Carl Heneghan *director*¹, Kamal R Mahtani *deputy director*¹, Ben Goldacre *director EBM DataLab*¹, Fiona Godlee *editor in chief*², Helen Macdonald *head of education*², Duncan Jarvis *multimedia editor*²

¹Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, UK; ²The BMJ, London, UK

REALITY CHECK

It's time to rebuild the evidence base

With medical science so contaminated by conflicts of interest, what evidence can we trust?

Ray Moynihan *author, journalist, and conjoint lecturer, University of Newcastle, Australia*



Méthode

- Revue systématique et méta-analyse des ECRs en double insu
 - 3 bases de données (Medline, Cochrane CENTRAL, Embase)
 - Registre d'ECR (clinicaltrial.gov et..)
 - Protocole enregistré
 - Auteurs sans conflits d'intérêt
- Evaluant l'effet d'un médicament donnée pour un « PICO » précis
 - ✓ Population donnée
 - ✓ Critère clinique ++
- Comparaison : placebo ou médicaments
- Suivant le guide de la collaboration Cochrane



Méthode : prise en compte du risque de Faux Positif

- Analyse du risque de biais de chaque ECR via le ROB version 2 (Cochrane)
 - Qualité de la randomisation
 - Ecart au protocole illégitime
 - Biais de mesure
 - Biais liés aux données manquantes
 - Biais de sélection des critères de jugement
- Analyse du caractère « confirmatoire » des résultats issus d'un ECR
 - ✓ Méthode Hypothético-Déductive (« hypothesis testing » ≠ « exploratoire »)
 - ✓ Critères et plan d'analyse statistique pré-spécifiés
 - ✓ Prise en compte du risque alpha global et de la multiplicité des tests statistiques



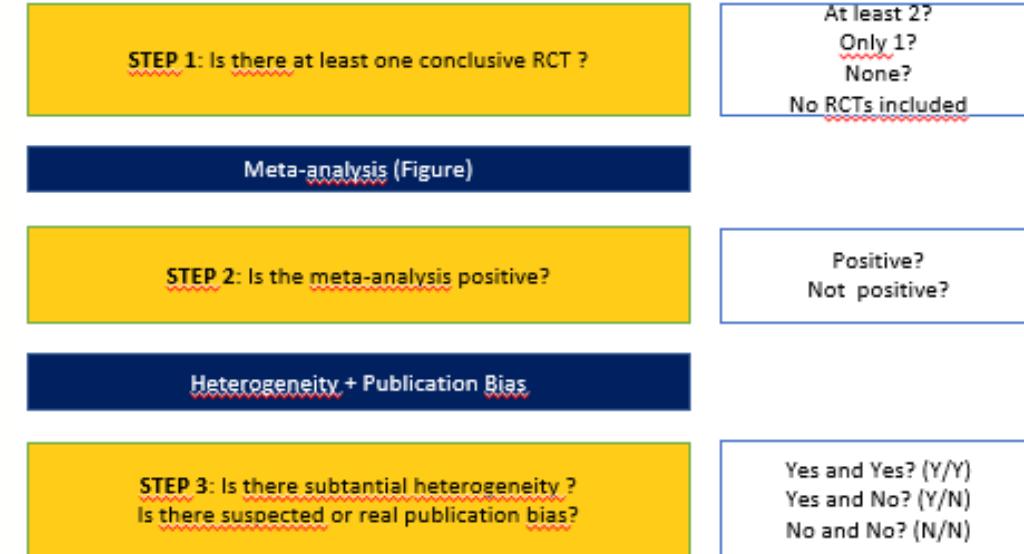
REB : Principes de la méthode

- Analyse portant **seulement** sur les ECR sans risque de biais global
- Vérification du caractère « **confirmatoire** » du résultat pour un critère donné
- Méta-analyse : synthèse des données quantitatives
- Prise en compte de l'hétérogénéité statistique (τ^2 , I^2)
- Prise en compte du risque de biais de publication (test Egger) ou réel (registre)



Résultats : 4 niveaux de preuve

- Preuve solide : résultat ayant peu de probabilité d'être réfuté
- Résultat probant mais à confirmer pour être qualifié de « preuve solide »
- Signal : possibilité d'un effet mais non suffisamment probant
- Absence de Preuve



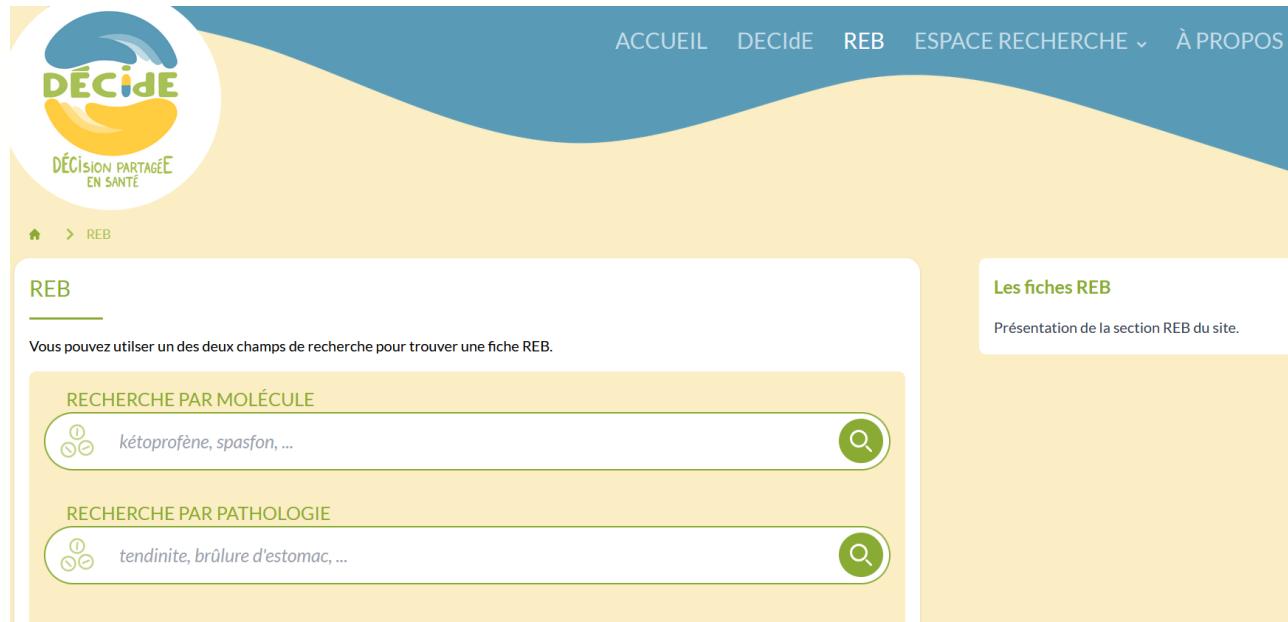
STEP 1	At least 2 conclusive RCTS	Only 1 conclusive RCT		0 conclusive RCTs			No included RCTs			
STEP 2	Positive	Positive		Not positive	Positive		Not positive	NA		
STEP 3	N/N	N/N	Y/N	Y/Y	N/N	Y/N or Y/Y	N/N	Y/N	N/N or Y/Y or Y/N	NA
Interpretation	Firm	Evidence	Signal	Lack	Signal	Lack	Signal	Lack	Lack	Lack

Différences avec les autres méthodes (GRADE, etc)

- Analyse de sensibilité selon le risque de biais
 - Recommandées mais rarement réalisées ++
- Prise en compte du caractère confirmatoire des critères de jugement
 - La métá-analyse est par nature « exploratoire »
- « Evidence » est définie à priori ++
- Une donnée de mauvaise qualité n'est pas une « evidence »



Exemples



DECIDE

DÉCISION PARTAGÉE
EN SANTÉ

ACCUEIL DECIDE REB ESPACE RECHERCHE à PROPOS

REB

Vous pouvez utiliser un des deux champs de recherche pour trouver une fiche REB.

RECHERCHE PAR MOLÉCULE

kétoprofène, spasfon...

RECHERCHE PAR PATHOLOGIE

tendinite, brûlure d'estomac...

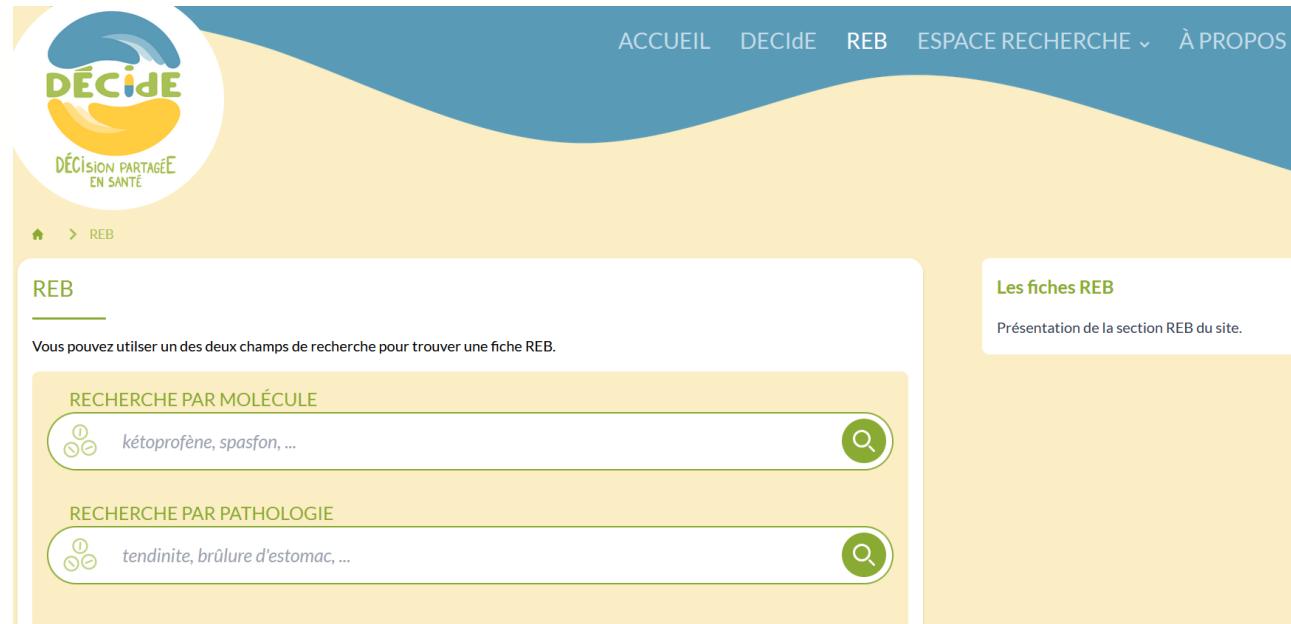
Les fiches REB

Présentation de la section REB du site.

- Acetylleucine :
- Phloroglucinol dysménorrhées :
- Metformine DT2 :
- Sulfamides DT2 :
- Gliptines DT2 :
- Oxomemazine :
- Paracétamol lombalgie :
- Diazepam lombalgie :
- Opium :
- Vitamine D :
- Corticoides per os angine/sinusite :



Exemples



ACCUEIL DECIde REB ESPACE RECHERCHE ▾ À PROPOS

DECide
DÉCISION PARTAGÉE
EN SANTÉ

REB

Vous pouvez utiliser un des deux champs de recherche pour trouver une fiche REB.

RECHERCHE PAR MOLÉCULE
kétoprofène, spasfon, ...

RECHERCHE PAR PATHOLOGIE
tendinite, brûlure d'estomac, ...

Les fiches REB
Présentation de la section REB du site.

- Acetylleucine : pas de preuve
- Phloroglucinol dysménorrhées : pas de preuve
- Metformine DT2 : pas de preuve
- Sulfamides DT2 : pas de preuve
- Gliptines DT2 : pas de preuve
- Oxomemazine : pas de preuve
- Paracétamol lombalgie : pas de preuve
- Diazepam lombalgie : pas de preuve
- Opium : pas de preuve
- Vitamine D : pas de preuve
- Corticoides per os angine/sinusite : pas de preuve
- Lorazépam ?
- Diclofenac topique : ?