

# Les Actualités en médecine factuelle

## Edition 2018

**J.-P. Sculier**

Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques & Oncologie thoracique, Institut Jules Bordet, ULB

La deuxième édition des Actualités en médecine factuelle qui se donne après le cours de médecine factuelle organisé pour les Masters de spécialités en médecine à l'ULB, s'est tenue à l'Institut Jules Bordet, le samedi 24 février 2018. La séance était présidée par H. Maisonneuve (Lyon, France) et M. Vanhaeverbeek (Hôpital André Vésale, C.H.U. Charleroi) et avait pour thème : " **Le niveau de preuve en 2018** ". Cette séance était organisée avec une attention particulière pour les maîtres de stage afin d'optimiser l'encadrement pédagogique des médecins candidats spécialistes au lit du malade.

J.-P. Sculier (Institut Jules Bordet, ULB) a rapporté les difficultés à obtenir des données venant d'études à haut niveau de preuve. En effet, la médecine factuelle est basée sur une pyramide où l'essai clinique randomisé est le meilleur niveau de preuve et l'expérience de l'expert, le moins bon. Ceci ne peut évidemment être efficace que si on peut réaliser régulièrement des études de qualité, à savoir essentiellement des études randomisées et des études de cohortes prospectives. Une série de réglementations ont mis à mal l'obtention de nouvelles données pour améliorer notre niveau de connaissance et faire des recommandations de qualité. Cela a débuté avec le règlement européen sur les essais cliniques de médicaments à usage humain, promulgué en 2001, qui a en pratique rendu les études cliniques randomisées académiques très difficiles à mettre sur pied. En plus en Belgique, la loi de 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine a introduit une série de critères rendant administrativement et financièrement très lourde la conduite des études de haut niveau de preuve. Une nouvelle difficulté va venir s'ajouter, en rapport avec le règlement européen sur la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Ce règlement, daté du 27 avril 2016, stipule que, sauf exception, l'accord de la personne concernée doit être obtenu pour traiter ces données à caractère personnel, et ce uniquement dans le cadre d'une finalité spécifique. Des exceptions sont prévues, et pour l'utilisation des données médicales dans le cadre de la recherche clinique, les autorités européennes s'en réfèrent à la mise en législation nationale du règlement européen.

En Belgique, une loi a déjà créé l'autorité pour la protection des données, mais on attend la mise en application dans l'arsenal législatif belge du Règlement européen. Si des exceptions et des facilités ne sont pas prévues pour l'utilisation des données patients dans le cadre d'études cliniques rétrospectives, une difficulté majeure va se présenter pour obtenir de tels résultats, certes de niveau de preuve moindre que les études prospectives, mais néanmoins fort utiles en médecine.

Le premier exposé a été donné par C. Lucet, (Service des Soins de Santé, Direction de la politique pharmaceutique, INAMI, Belgique). Elle a couvert la place du niveau de preuve dans le processus de décision pour le remboursement des médicaments. L'orateur a d'abord rappelé le parcours d'un médicament et la place où se trouve l'utilisation des niveaux de preuve dans les processus de décision. L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché a lieu à l'Agence européenne du Médicament (EMA) et se base essentiellement sur les données des études contrôlées réalisées par l'industrie pharmaceutique. Ensuite, au niveau national, le nouveau médicament enregistré suit un processus pour être admis sur la liste des médicaments à rembourser. Ceci est réalisé au niveau de l'INAMI en Belgique. Le médicament est alors évalué par une instance, la Commission de remboursement des médicaments (CRM), qui se base sur un rapport d'évaluation établi par des experts internes de l'INAMI éventuellement aidés d'experts externes ; il y a également un dossier remis par l'industrie pharmaceutique. Sont pris en considération l'efficacité, c'est-à-dire le rapport coût/efficacité, le confort d'utilisation et d'autres données comme les priorités du système de soins, les besoins des données épidémiologiques... La valeur thérapeutique du nouveau médicament est comparée aux alternatives thérapeutiques et on tente d'évaluer la valeur économique relative. Les niveaux de preuve préférés sont les études randomisées contre placebo ou contre un traitement alternatif, si possible le traitement de référence. Les études de non-infériorité se substituent souvent aux études contre placebo. Pour les médicaments contre les maladies rares, des données de moindre qualité sont prises en considération vu le peu de données souvent disponibles. Ce ne sont pas

les experts qui proposent la décision, mais la Commission de remboursement qui comprend trente membres issus du monde académique, des mutuelles, des associations de médecins et de pharmaciens ainsi qu'à titre d'observation des représentants de ministères, de l'INAMI, de l'industrie pharmaceutique et de l'industrie des génériques. L'INAMI peut remettre un rapport d'un expert externe désigné par ses soins. Ce rapport accompagnera le dossier préparé par les experts internes de l'INAMI. Les documents pris en considération sont les dossiers établis à l'EMA, les données de la *Food and Drugs Administration* (FDA), les études concernées sélectionnées sur base de PubMed, les recommandations internationales, d'autres rapports d'autorités indépendantes comme le KCE en Belgique. Sont également consultés les registres d'essais cliniques. La commission ne rend qu'un avis et la décision revient au Ministre qui doit intégrer différentes autres données, notamment de nature économique, tenant compte du poids de l'industrie pharmaceutique dans l'emploi du pays.

La deuxième intervention a été faite par V. Westeel du *Lung Cancer Group* de la collaboration Cochrane (Besançon, France) sur les problèmes à intégrer d'autres niveaux de preuve que les études randomisées dans les revues systématiques. Elle a rappelé que la collaboration Cochrane est un réseau international, associant plus de 37.000 personnes dans plus de 130 pays, ayant pour mission de faire des revues systématiques régulièrement mises à jour avec une méthodologie très rigoureuse dans le contexte d'une médecine fondée sur les preuves, servant aux cliniciens, à leur pratique, à élaborer des recommandations, à la conception des essais cliniques, à l'orientation des politiques de santé, ... La collaboration Cochrane est une organisation complexe, son groupe " cancer bronchique " est basé depuis septembre 2013 à Besançon en France. Elle est née de la réalisation de méta-analyses basées sur des revues systématiques qui sont la synthèse de toutes les recherches menées pour répondre à une question médicale précise concernant l'efficacité ou la sécurité d'une intervention donnée. La méta-analyse est en fait l'outil statistique combinant les résultats d'études indépendantes sur un problème donné. Elle a rappelé les différentes étapes pour la réalisation d'une revue systématique en se basant sur le *handbook* Cochrane. Le problème des études non randomisées est le haut risque de biais, difficile à prédire mais qui peut influencer les résultats en faveur de la manœuvre. Il existe des revues Cochrane basées sur des études non randomisées et le *handbook* Cochrane a un chapitre où il les définit et propose des critères pour les utiliser. Les études non randomisées sont toutes les études quantitatives estimant l'efficacité d'une intervention, qui n'utilisent pas la randomisation pour allouer les unités aux groupes comparés. Elles incluent les études dites observationnelles : cohortes, cas-contrôles, contrôlées avant / après, séries temporelles, études contrôlées à méthode de randomisation inadéquate (études quasi randomisées) ; il faut en fait éviter si possible d'utiliser ces études vu leur haut

risque de biais et les problèmes d'interprétation.

Il existe cependant trois raisons d'inclure ces études : mettre en place une étude randomisée et mieux préciser le design et la définition de la population d'intérêt ; évaluer des interventions qui ne peuvent être randomisées, comme des choix nutritionnels ; évaluer des effets pour lesquels des études randomisées ont peu de chance d'aboutir, par exemple en raison d'un effet d'un critère de jugement rare ou d'effets indésirables rares. Il existe d'autres raisons jugées souvent insuffisantes, par exemple des sous-populations non incluses dans des études randomisées comme les sujets âgés. L'oratrice a comparé en termes de critères de sélection et d'identification les revues systématiques incluant des études non randomisées. Ces études sont beaucoup plus difficiles à identifier car il n'existe pas d'équation exhaustive disponible pour les identifier. Il y a donc des biais de publication beaucoup plus importants. De plus, ces études sont beaucoup plus hétérogènes ce qui est facteur de confusion supplémentaire. Les biais sont particulièrement difficiles à identifier quand il n'y a pas de protocole disponible, contrairement aux études randomisées. Pour synthétiser les résultats d'une revue systématique des études non randomisées, il faut tenir compte de l'hétérogénéité. Si les études sont suffisamment homogènes, une méta-analyse est possible avec un risque de biais réduit. L'interprétation des résultats doit cependant rester très prudente. En effet, souvent il n'est pas possible de mesurer avec précision l'effet de l'intervention.

Le troisième exposé a été réalisé par J. Demotes-Mainard de l'ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*, Paris, France). Il avait pour thème " Comment adapter la recherche clinique aux différents niveaux de preuve ? ". L'orateur a d'abord défini les études interventionnelles et observationnelles en termes de niveaux de preuve. Le niveau de preuve est meilleur en cas d'études interventionnelles contrôlées qui permettent de déterminer une causalité, alors que les études observationnelles ne peuvent établir que des corrélations. Il a insisté sur la nécessité d'avoir des essais cliniques pour établir un haut niveau de preuve et orienter les stratégies thérapeutiques. En termes de méthodologie, les essais prospectifs randomisés sont les meilleurs, surtout s'ils sont en double aveugle. Le contrôle peut être un placebo ou un comparateur actif, idéalement le meilleur traitement de référence au moment où l'étude est réalisée. Cette approche est celle qui a le moindre risque de biais. On peut faire des études randomisées de supériorité, de non-infériorité et d'équivalence. Ces dernières sont peu réalisées car elles nécessitent d'enregistrer de très grands nombres de patients. Après approbation et remboursement, les études randomisées laissent souvent la place à des études dites de phase IV pour mieux documenter les effets à long terme et les toxicités plus tardives ou plus rares. Ces essais se veulent beaucoup plus pragmatiques que les études d'enregistrement. L'avantage des essais pragmatiques est de s'adresser à l'ensemble de la population tandis

que les essais d'enregistrement sélectionnent les patients dans des populations beaucoup moins hétérogènes. L'orateur a également couvert les nouveaux designs des essais dans le cadre de la médecine personnalisée et stratifiée en tenant compte des biomarqueurs. On peut faire des analyses dans des banques de méga-données (*big data*). Il existe des designs particuliers permettant de stratifier les traitements selon l'histologie tumorale ou d'autres marqueurs. On peut réaliser des études baskets ou ombrelles en ce sens. Il a également plaidé en faveur d'un meilleur partage des données des études, qu'elles soient observationnelles ou interventionnelles.

B. Fauquet (Enseignement, Département de Médecine générale ULB et CEBAM) a discuté de la place des études qualitatives dans les niveaux de preuve. Les études qualitatives dérivent de la recherche conduite dans les sciences sociales et on oppose souvent cette recherche à la recherche quantitative. Cette dernière est très précise mais nécessite, pour être appliquée, des conditions strictes avec exclusion sur base de toute une série de critères. Elle donne un résultat brut sans souvent bien préciser comment il peut être appliqué et dans quel contexte. Les méthodes qualitatives sont subjectives et permettent de développer des théories, elles se basent essentiellement sur l'analyse des mots. Les études quantitatives testeront ces théories. Il existe différentes raisons pour réaliser une recherche qualitative, les deux grands types sont d'une part la génération d'hypothèses et d'autre part l'application des résultats de la recherche.

L'orateur a présenté quelques exemples dans le domaine de l'application, ainsi comment le patient est informé sur le dépistage du cancer, ou comment prévenir la violence conjugale ou les facteurs empêchant les gens de réussir leur sevrage tabagique. La recherche qualitative se réalise à la suite d'observations ou d'entretiens individuels ou collectifs. Le raisonnement est inductif. La méthode

d'échantillonnage est théorique et l'analyse se base essentiellement sur les mots qui résultent des observations et des entretiens. Le dossier informatisé peut aussi servir de base à une recherche qualitative. En termes de niveau de preuve, il va dépendre du type et de la qualité de l'étude qualitative. Il existe des systèmes de notifications, par exemple le système GRADE a mis au point pour les données issues de la recherche qualitative, le GRADE-CERQual (*Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research*). Ceci permet de définir des niveaux de haute confiance, confiance moyenne, basse confiance et très faible confiance dans les données des études qualitatives. La recherche qualitative est actuellement en expansion en médecine et il existe en Belgique, différentes sources de formation pour s'initier à méthodologie de ce type de recherche. Il faut cependant être conscient que les données issues de la recherche qualitative ne sont pas facilement généralisables, mais ont l'avantage de demander moins de moyens financiers.

La session s'est terminée par une table ronde sur l'importance du niveau de preuve lors de la formation des médecins candidats spécialistes. Elle a été animée par T. Berghmans (Institut Jules Bordet) et A. Van Meerhaeghe (Hôpital Vésale). De la discussion générale ressort l'importance d'une meilleure formation des encadrants en médecine factuelle.

**Correspondance :**

J.-P. SCULIER  
Institut Jules Bordet, ULB  
Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques &  
Oncologie thoracique  
Rue Héger-Bordet, 1  
1000 Bruxelles  
E-mail : sculier@bordet.be

Travail reçu le 26 mars 2018 ; accepté dans sa version définitive le 30 mars 2018.