

GRADE : une introduction

Pr Rémy Boussageon

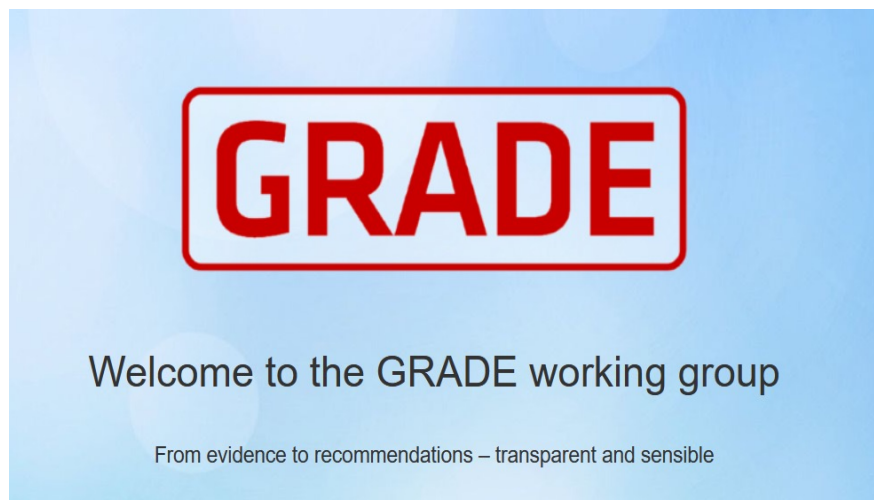
SFPT Méthodologie Lyon, 4 Septembre 2024

Déclaration de liens d'intérêt – art. L.4113-13 CSP

Pour cette intervention, je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec des organismes produisant ou exploitant des produits de santé ou avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits.

GRADE

« Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation »



The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) working group began in the year 2000 as an informal collaboration of people with an interest in addressing the shortcomings of grading systems in health care

« **Le groupe de travail a élaboré une approche commune, sensée et transparente pour classer la qualité (ou la certitude) des preuves et la force des recommandations.** »

GRADE Sites web

GRADE working group

<http://www.gradeworkinggroup.org/>

GRADE handbook

<https://gdt.gradeopro.org/app/handbook/handbook.html>

Grade pro

Plateforme d'aide à l'élaboration des reco

<https://gradeopro.org/>

magicApp

Dissémination des reco

<https://app.magicapp.org/app#/guidelines>

Ex : diabète, antalgique, alzheimer, prothèse de hanche, ...

Dans tout le site



RECHERCHE AVANCÉE →

Professionnels > Toutes nos publications > **Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours - Note de cadrage**

Date de validation : 24 mars 2021

Documents : 1

TÉLÉCHARGER LA SYNTHÈSE

ÉCOUTER

AJOUTER À MA SÉLECTION

Contexte

Objectifs

Destinataires



Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours - Note de cadrage

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Mis en ligne le 13 avr. 2021

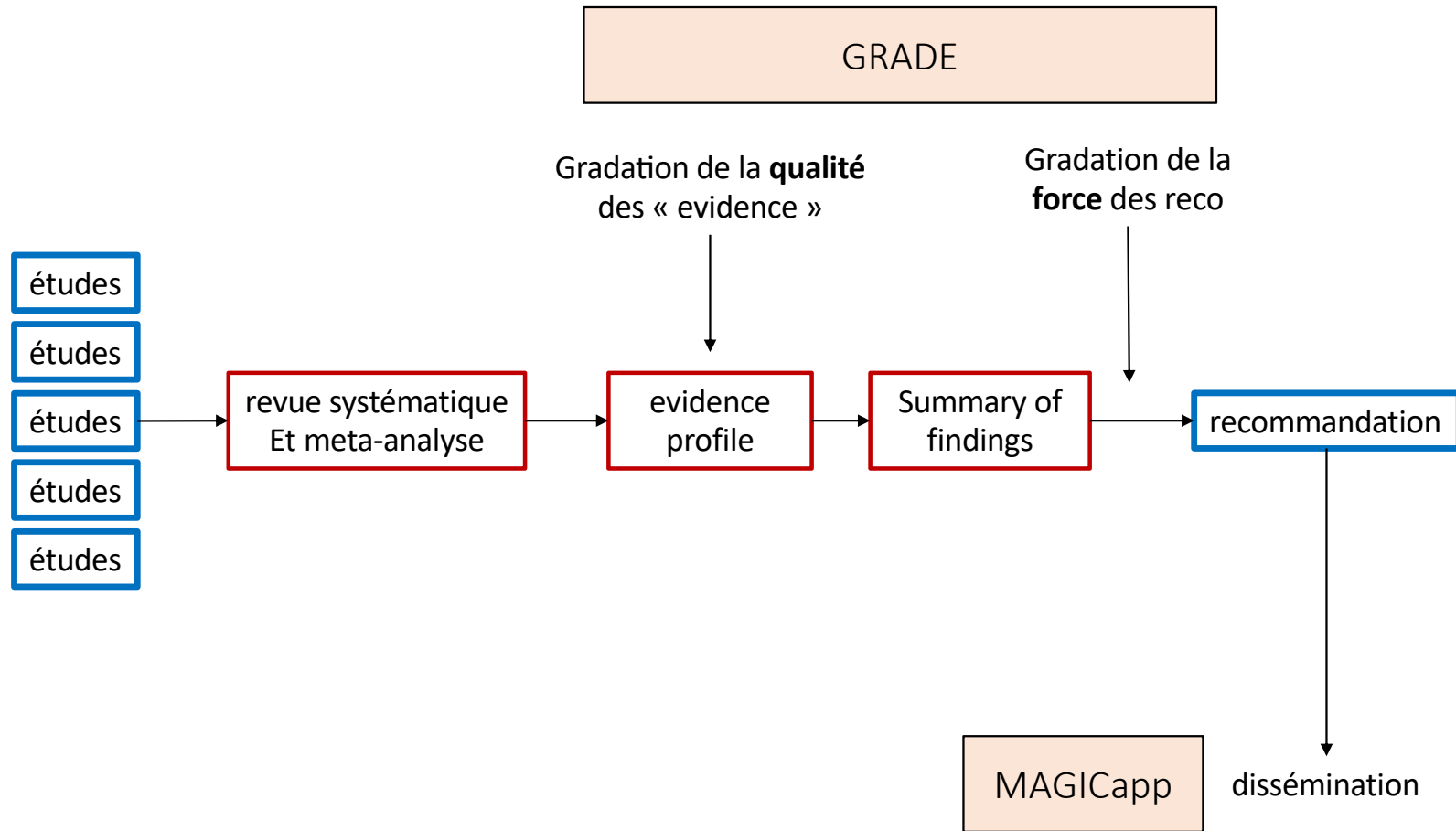
Contexte

La Haute Autorité de santé (HAS) s'est auto-saisie pour élaborer une recommandation de bonne pratique sur le thème de la « Prise en charge, en médecine de premier recours, du risque cardiovascu-

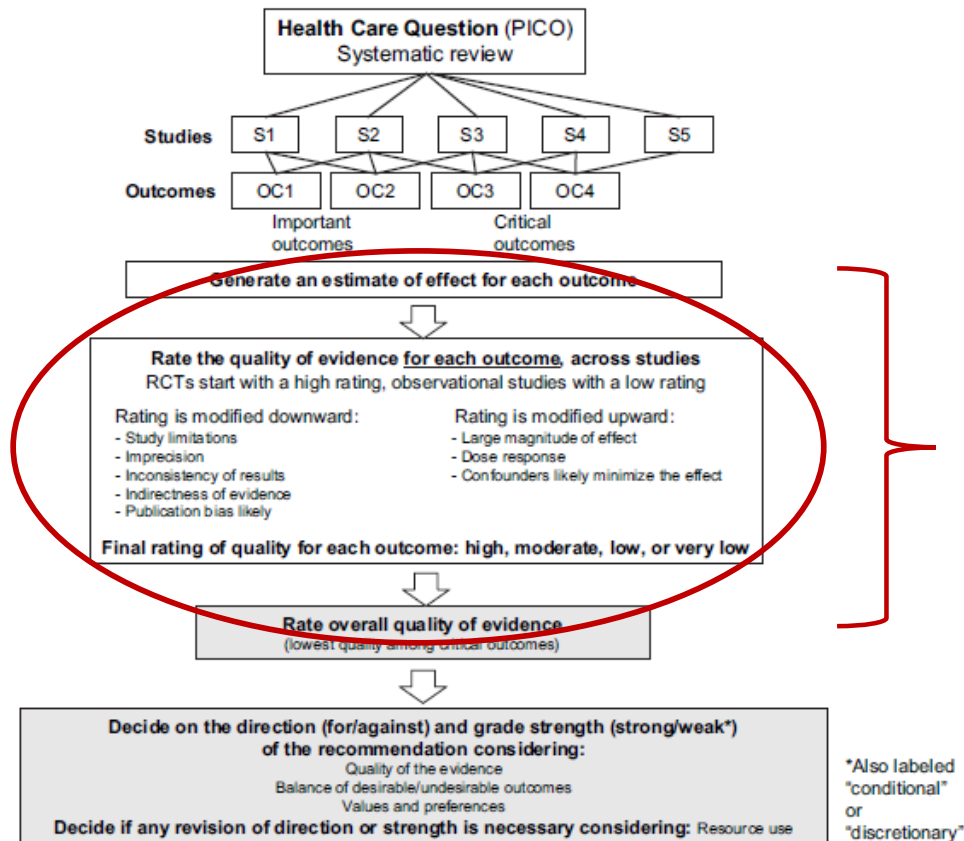
GRADE : La Genèse.

- 1992 : Evidence Based Medicine, JAMA Gordon Guyatt
- 2000 : **Constats**
 - Les soignants n'ont pas le temps ni les moyens de lire les sources primaires
 - Les évaluations de la qualité des « evidences » et de leur lien avec les recommandations est complexe
 - Beaucoup de guideline ne lient pas les « evidences » et la décision de façon transparente
 - Beaucoup de système d'évaluation des « evidences »
- 2004 et 2008 (BMJ) : **Les raisons de GRADE : évaluer la certitude/qualité des evidences et qu'est-ce qu'un bon guideline ?**
 - Les utilisateurs ont besoin de savoir quelle confiance ils peuvent accorder dans les preuves et recommandations
 - Transparence du process, explicite , qui grade les evidences et la force des recommandations
 - La qualité pour les méta-analyses (Cochrane): la confiance dans l'estimation de l'effet = Incertitude/certitude
 - La qualité pour les guidelines : **la confiance dans l'estimation de l'effet POUR justifier une décision**
- 2011 (JCE) : **La méthode GRADE** et ses plus de 60 articles « méthodologiques... »

Process



Objectif : Evidence to Decision/Recommandation



1. Poser la question concernant une intervention : PICO
2. Faire la revue systématique des études (MA ou ECR/Obs)
3. Définir les outcomes d'intérêt
4. Estimation des effets par la méta-analyse
5. Grader les « evidences » pour chaque outcome :
 - Haute, Modérée, Basse et Très basse qualité/certitude
6. Décider de la direction (Pour/Contre) l'intervention et de la force (forte/faible) selon :
 - La qualité des evidences
 - Balance bénéfique/risque (absolu)
 - Valeur et Préférence

Evidence profile - Example

Table 1
GRADE evidence profile: antibiotics for children with acute otitis media

Quality assessment					Summary of findings						
No of studies (Design)	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Number of patients		Relative risk (95% CI)	Absolute risk		Quality
						Placebo	Antibiotics		Control risk ^a	Risk difference (95% CI)	
Pain at 24h 5 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	Undetected	241/605	223/624	RR 0.9 (0.78–1.04)	367/1,000	Not Significant	⊕⊕⊕⊕ High
Pain at 2–7 d 10 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	Undetected	303/1,366	228/1,425	RR 0.72 (0.62–0.83)	257/1,000	72 fewer per 1,000 (44–98)	⊕⊕⊕⊕ High
Hearing, inferred from the surrogate outcome abnormal tympanometry—1 mo 4 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	Serious indirectness (because of indirectness of outcome)	No serious imprecision	Undetected	168/460	153/467	RR 0.89 (0.75–1.07)	350/1,000	Not Significant	⊕⊕⊕○ Moderate
Hearing, inferred from the surrogate outcome abnormal tympanometry—3 mo 3 (RCT)	No serious limitations	No serious inconsistency	Serious indirectness (because of indirectness of outcome)	No serious imprecision	Undetected	96/398	96/410	RR 0.97 (0.76–1.24)	234/1,000	Not Significant	⊕⊕⊕○ Moderate
Vomiting, diarrhea, or rash 5 (RCT)	No serious limitations	Serious inconsistency (because of inconsistency in absolute effects)	No serious indirectness	No serious imprecision	Undetected	83/711	110/690	RR 1.38 (1.09–1.76)	113/1,000	43 more per 1,000 (10–86)	⊕⊕⊕○ Moderate

Abbreviations: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; RCT, randomized controlled trials; CI, confidence interval; RR, risk ratio.

^a The control rate is based on the median control group risk across studies.

Summary of findings - Example

Summary of finding: antibiotics for acute otitis media in children

Antibiotics compared with placebo for acute otitis media in children

Patient or population: Children with acute otitis media

Setting: High- and middle-income countries

Intervention: Antibiotics

Comparison: Placebo

Outcomes	Estimated risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Control risk ^a	Intervention risk				
Pain at 24h	367 per 1,000	330 per 1,000 (286–382)	RR 0.9 (0.78–1.04)	1229 (5)	⊕⊕⊕⊕ High	
Pain at 2–7 d	257 per 1,000	185 per 1,000 (159–213)	RR 0.72 (0.62–0.83)	2791 (10)	⊕⊕⊕⊕ High	
Hearing, inferred from the surrogate outcome abnormal tympanometry—1 mo	350 per 1,000	311 per 1,000 (262–375)	RR 0.89 (0.75–1.07)	927 (4)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
Hearing, inferred from the surrogate outcome abnormal tympanometry—3 mo	234 per 1,000	227 per 1,000 (178–290)	RR 0.97 (0.76–1.24)	808 (3)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
Vomiting, diarrhea, or rash	113 per 1,000	156 per 1,000 (123–199)	RR 1.38 (1.09–1.76)	1,401 (5)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	Ideally, evidence from nonotitis trials with similar ages and doses (not obtained) might improve the quality of the evidence.

1. Poser la question et définir les critères importants

- **PICO : Patient, Intervention, Comparateur, Outcome**
 - ✓ A bien définir car conditionnera une évaluation de « l'indirectness »
- Outcomes : Importants pour les patients , y compris sécurité ++

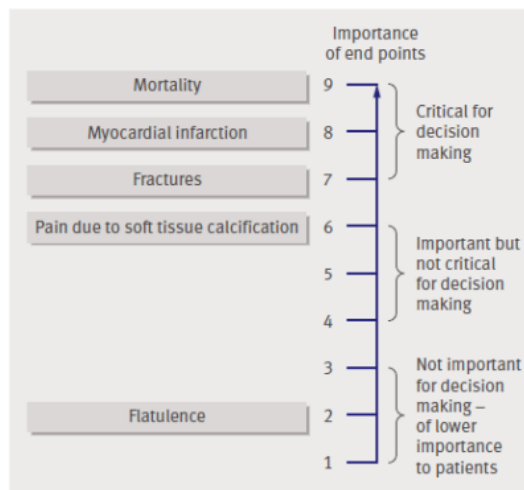


Fig 1 Hierarchy of outcomes according to importance to patients to assess effect of phosphate lowering drugs in patients with renal failure and hyperphosphataemia

- ✓ Majeur (critical)
 - Corresponds aux bénéfices à démontrer impérativement
 - Le traitement ne peut être utilisé que s'il a démontré un bénéfice sur ces critères
- ✓ Important (important but not critical)
- ✓ Mineur (limited importance)



Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011) 395–400

Journal of
Clinical
Epidemiology

GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes

Gordon H. Guyatt^{a,*}, Andrew D. Oxman^b, Regina Kunz^c, David Atkins^d, Jan Brozek^a, Gunn Vist^e, Philip Alderson^e, Paul Glasziou^f, Yngve Falck-Ytter^g, Holger J. Schünemann^a

2. Gradation de la qualité/certitude des evidences

- Grader la confiance que l'on peut avoir dans une **estimation globale** de l'effet d'une intervention de santé
 - pour **chaque critère de jugement** majeur (critical) ou important (important)
 - A partir de 8 critères (risque de biais, indirectness, inconsistency, biais de publication, imprecision, taille d'effet...)
- Gradation en 4 niveaux de **qualité de la preuve globale** (quality/certainty of evidence) :
 - Élevée (High quality)
 - Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
 - We are very confident that the true effect lies close to that the estimate of the effect
 - Modérée (Moderate quality)
 - Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
 - We are moderate confident in the effect estimate of the effect
 - Faible (Low quality)
 - Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
 - Très faible (Very low quality)
 - Any estimate of effect is very uncertain

2. Gradation de la qualité/certitude des evidences

A summary of GRADE's approach to rating quality of evidence

Study design	Initial quality of a body of evidence		Lower if	Higher if	Quality of a body of evidence
Randomized trials	High	→	Risk of Bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large	High (four plus: ⊕⊕⊕⊕)
Observational studies	Low	→	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient	Moderate (three plus: ⊕⊕⊕○)
			Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect	Low (two plus: ⊕⊕○○)
			Imprecision -1 Serious -2 Very serious	+1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	Very low (one plus: ⊕○○○)
			Publication bias -1 Likely -2 Very likely		



GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence

Howard Balshem^{a,*}, Mark Helfand^{a,b}, Holger J. Schünemann^c, Andrew D. Oxman^d,
Regina Kunz^e, Jan Brozek^c, Gunn E. Vist^d, Yngve Falck-Ytter^f, Joerg Meerpohl^{g,h},
Susan Norrisⁱ, Gordon H. Guyatt^e

Limitations (risque de biais) des études

Summarizing study limitations for randomized trials

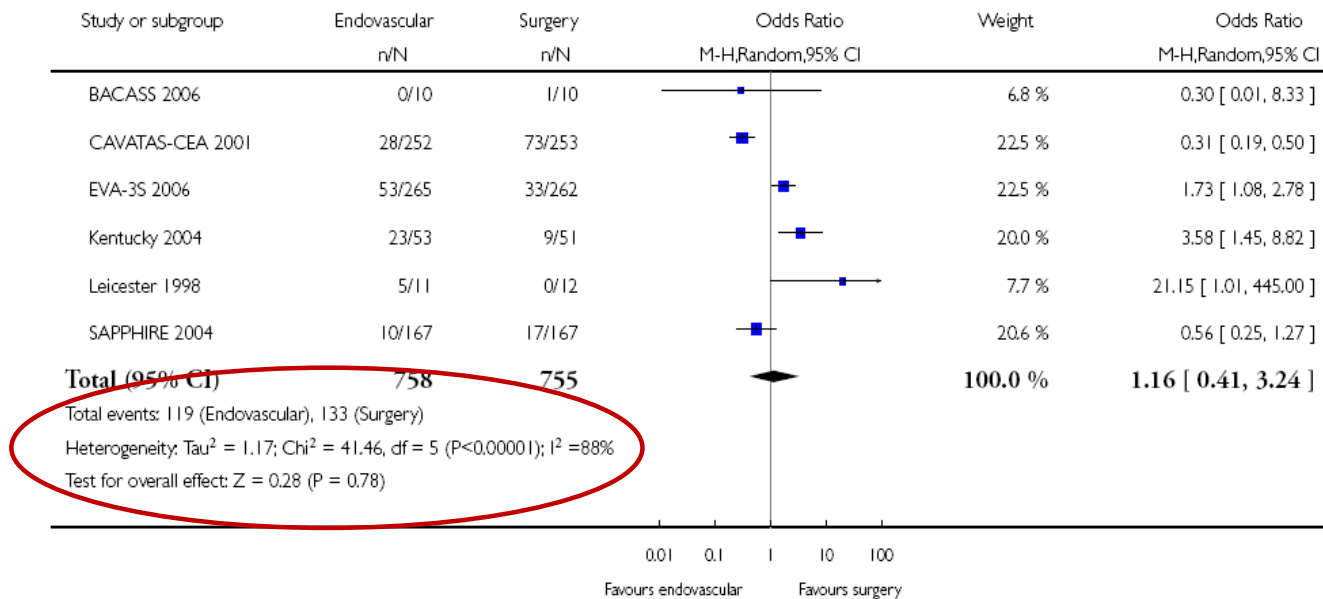
Extent of risk of bias	Risk of bias within a study	Risk of bias across studies	Interpretation across studies ^a	Example of summary across studies
No serious limitations, do not downgrade	Low risk of bias for all key criteria (Table 1)	Most information is from studies at low risk of bias	High-quality evidence: the true effect lies close to that of the estimate of the effect	Beta-blockers reduce mortality in patients with heart failure [26]
Serious limitations, rate down one level (i.e., from high to moderate quality)	Crucial limitation for one criterion or some limitations for multiple criteria sufficient to lower ones confidence in the estimate of effect	Most information is from studies at moderate risk of bias	Quality of evidence reduced from high- to moderate-quality evidence: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	Amodiaquine and SP together likely reduce treatment failures compared with SP alone in patients with malaria [27]
Very serious limitations rate down two levels (i.e., from high to low quality or moderate to very low)	Crucial limitation for one or more criteria sufficient to substantially lower ones confidence in the estimate of effect	Most information is from studies at high risk of bias	Quality of evidence reduced from high- to low-quality evidence: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	Open discectomy may reduce symptoms after 1 yr compared with conservative treatment of lumbar disc prolapse [28]

Abbreviation: SP, sulfadoxine-pyrimethamine.

^a This interpretation assumes no problems that necessitate rating down because of imprecision, inconsistency, indirectness, and publication bias.

Inconsistency : hétérogénéité

- Hétérogénéité statistique, en méta-analyse : τ^2 et I^2
- La présence d'hétérogénéité « importante »
 - => dégradation , surtout si qualitative (cliniquement importante)
 - => doit être expliquée et conduire à des analyses séparées



Inconsistency : hétérogénéité

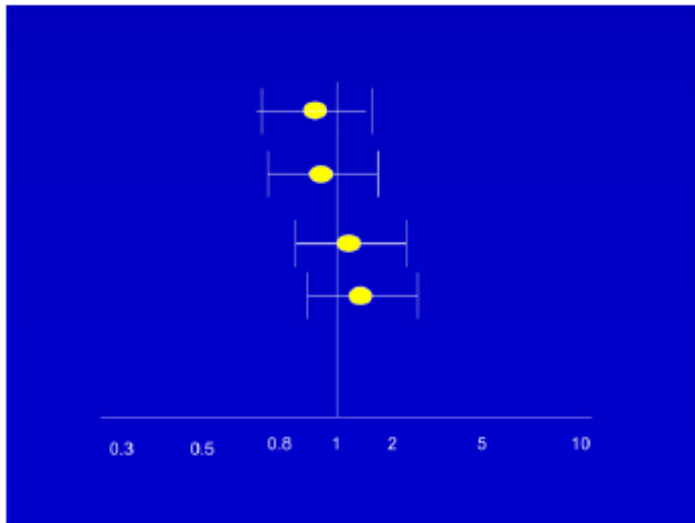


Fig. 1. Differences in direction, but minimal heterogeneity.

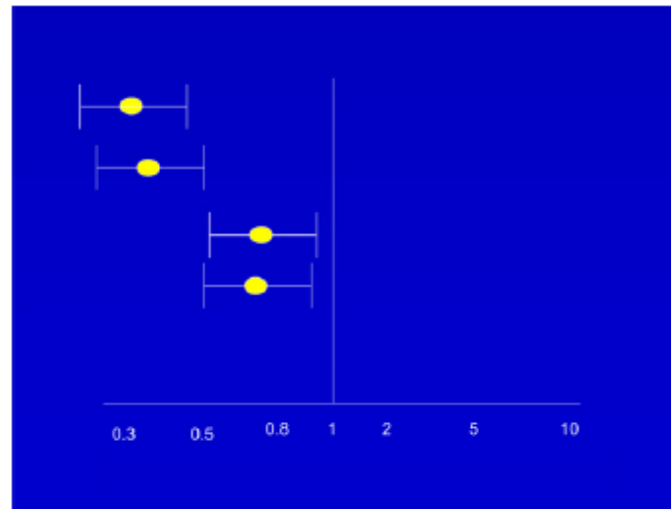


Fig. 2. Substantial heterogeneity, but of questionable importance.

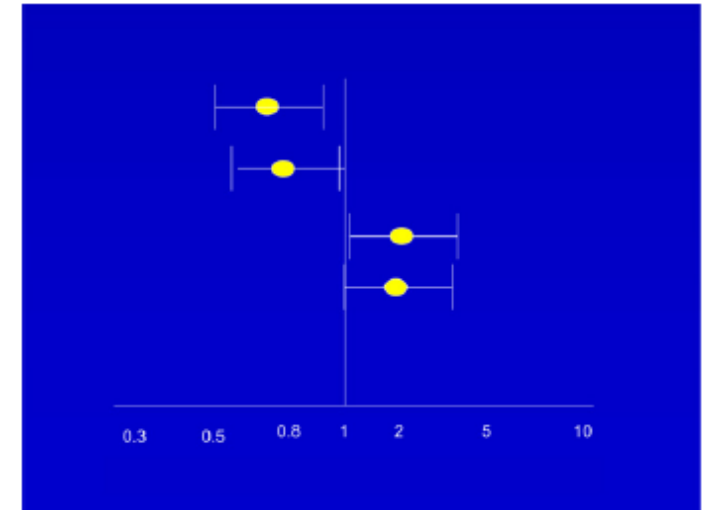


Fig. 3. Substantial heterogeneity, of unequivocal importance.



Variabilité d'interprétation

Indirectness

- **Evidence directe**

- Estimée directement par une étude adaptée à la question et portant sur le PICO ++

- **Evidence indirecte**

- Non directement mesurée pour le PICO défini à priori
(Ou pour les comparaisons indirectes : Network MA : la « transitivity »)

Table 2 | Quality of evidence is weaker if comparisons in trials are indirect

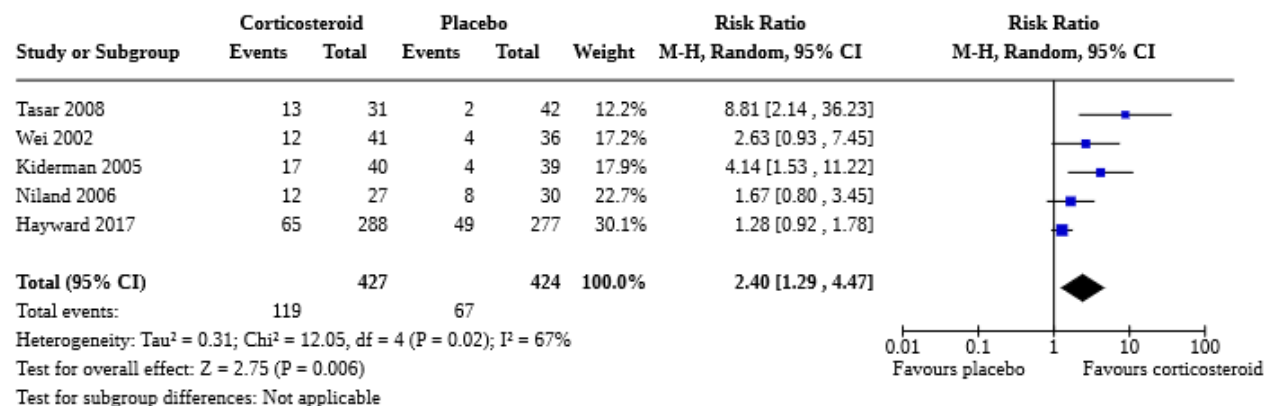
Question of interest	Source of indirectness
Relative effectiveness of alendronate and risedronate in osteoporosis	Indirect comparison: randomised trials have compared alendronate with placebo and risedronate with placebo, but trials comparing alendronate with risedronate are unavailable
Oseltamivir for prophylaxis of avian flu caused by influenza A (H5N1) virus	Differences in population: randomised trials of oseltamivir are available for seasonal influenza, but not for avian flu
Sigmoidoscopic screening for prevention of mortality from colon cancer	Differences in intervention: randomised trials of faecal occult blood screening provide indirect evidence, bearing on potential effectiveness of sigmoidoscopy
Choice of drug for schizophrenia	Differences in comparator: series of trials comparing newer generation neuroleptic agents with fixed doses of haloperidol 20 mg provide indirect evidence of how newer agents would compare with lower, flexible doses of haloperidol that clinicians typically use
Rosiglitazone for prevention of diabetic complications in patients at high risk of diabetes	Differences in outcome: randomised trial shows delay in development of biochemical diabetes with rosiglitazone but was underpowered to tackle diabetic complications

Imprecision : contexte de la méta-analyse

- ❑ Analyse de l'intervalle de confiance, de sa « largeur », du nombre d'évènements (critères dichotomiques)
- ❑ Des différences de risques (absolu) (ARR) ++

- ❑ Interprétation des résultats non significatifs comme « absence d'effet » si précision suffisante
=> Exclusion d'un bénéfice ou d'un effet délétère substantiel (par défaut RRR=25%) (absence de preuve = preuve d'absence 😊)

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Corticosteroids versus placebo, outcome: 1.1 Complete resolution of pain at 24 hours



- ❑ Si l'IC est jugé large : -1
- ❑ Si l'IC est jugé très large : -2

Imprecision : contexte des recommandations

- ❑ Le résultat est-il suffisamment précis pour conduire à une recommandation ?
- BI et BS sont-elles du même côté du seuil de décision

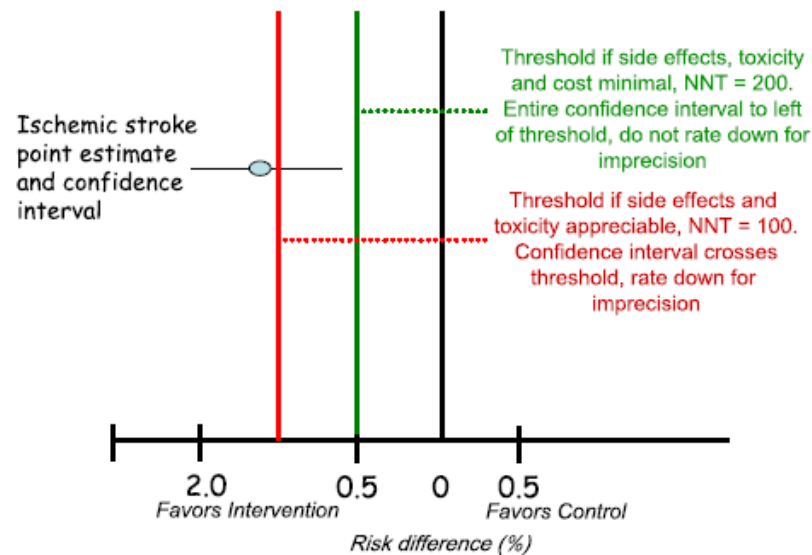


Fig. 1. Rating down for imprecision in guidelines: thresholds are key.



GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision

Gordon H. Guyatt^{a,b,*}, Andrew D. Oxman^c, Regina Kunz^{d,e}, Jan Brozek^a, Pablo Alonso-Coello^f, David Rind^g, PJ Devereaux^a, Victor M. Montori^h, Bo Freyschussⁱ, Gunn Vist^c, Roman Jaeschke^b, John W. Williams Jr.^j, Mohammad Hassan Murad^b, David Sinclair^k, Yngve Falck-Ytter^l, Joerg Meerpohl^{m,n}, Craig Whittington^o, Kristian Thorlund^a, Jeff Andrews^p, Holger J. Schünemann^{a,b}

Imprecision

□ Optimal information size (OIS) :

- Si le nombre total de patients inclus dans une méta-analyse est inférieur au nombre de patients généré par un calcul conventionnel de la taille de l'échantillon pour un seul essai de puissance adéquate, il faut dégrader pour cause d'imprécision
- Calcul du nombre de sujets nécessaires (probabilité dans chaque groupe, $\beta = 0,20$, $\alpha = 0,05$)

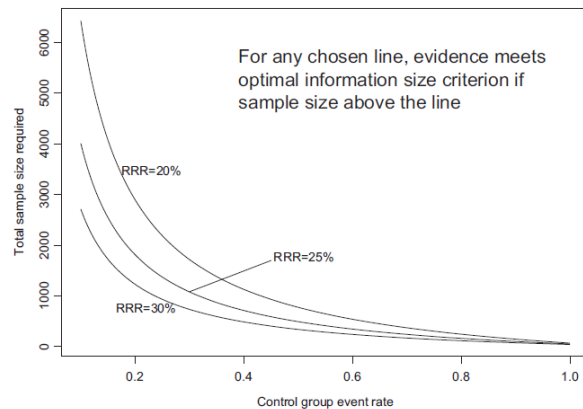


Fig. 4. Optimal information size given α of 0.05 and β of 0.2 for varying control event rates and relative risks.

Table 1. Optimal information size implications from Fig. 5

Total number of events	RRR (%)	Implications for meeting OIS threshold
100 or less	≤ 30	Will almost never meet threshold whatever control event rate
200	30	Will meet threshold for control group risks of ~ 25% or greater
200	25	Will meet threshold for control group risks of ~ 50% or greater
200	20	Will meet threshold only for control group risks of ~ 80% or greater
300	≥ 30	Will meet threshold
300	25	Will meet threshold for control group risks of ~ 25% or greater
300	20	Will meet threshold for control group risks of ~ 60% or greater
400 or more	≥ 25	Will meet threshold for any control group risks
400 or more	20	Will meet threshold for control group risks of ~ 40% or greater

Abbreviations: RRR, relative risk reduction; OIS, optimal information size.

Biais de publication

- ❑ Exhaustivité de la recherche des études
- ❑ Recherche des essais/études non publiés ++ : registres++
- ❑ Diagnostic : funnel plot, limite si faible nombre d'études.



ELSEVIER

Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011) 1277–1282

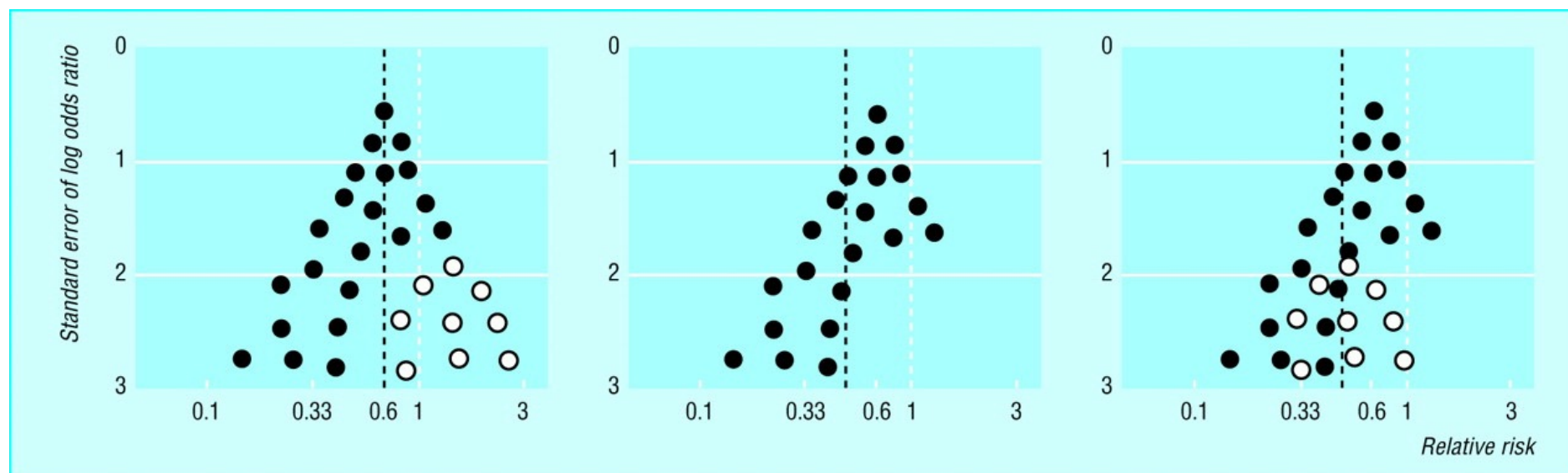
**Journal of
Clinical
Epidemiology**

**GRADE SERIES - SHARON STRAUS, RACHEL CHURCHILL AND SASHA SHEPPERD,
GUEST EDITORS**

GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias

Gordon H. Guyatt^{a,b,*}, Andrew D. Oxman^c, Victor Montori^d, Gunn Vist^c, Regina Kunz^e,
Jan Brozek^a, Pablo Alonso-Coello^f, Ben Djulbegovic^{g,h,i}, David Atkins^j, Yngve Falck-Ytter^k,
John W. Williams Jr.^l, Joerg Meerpohl^{m,n}, Susan L. Norris^o, Elie A. Akl^p,
Holger J. Schünemann^a

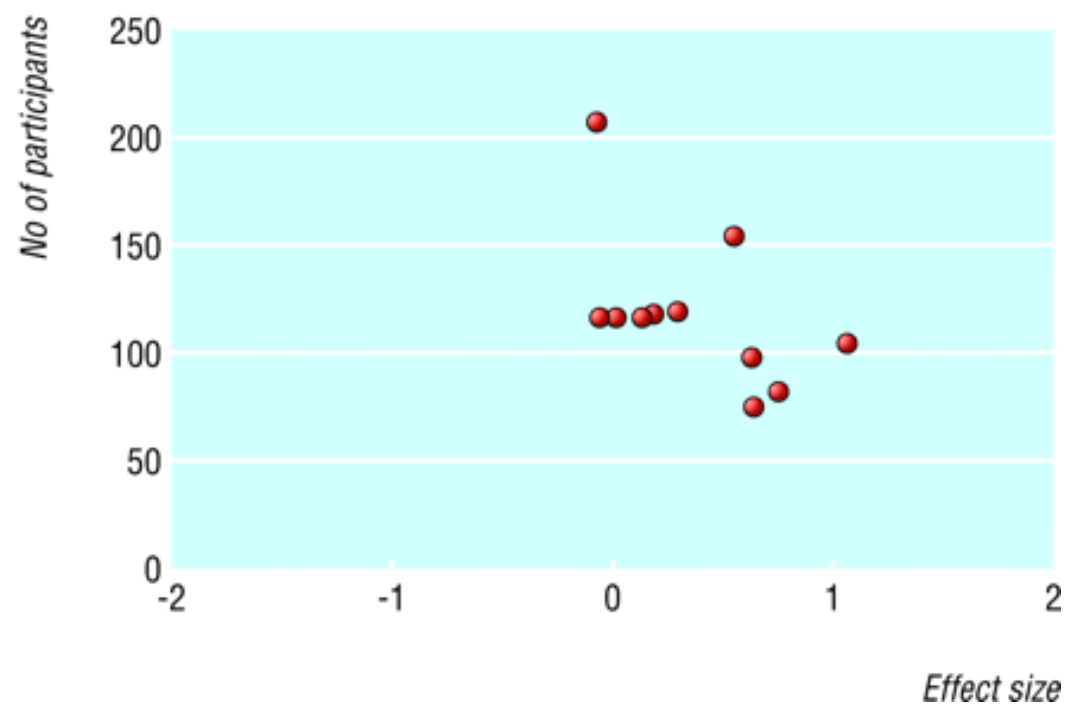
Biais de publication



Hypothetical funnel plots:

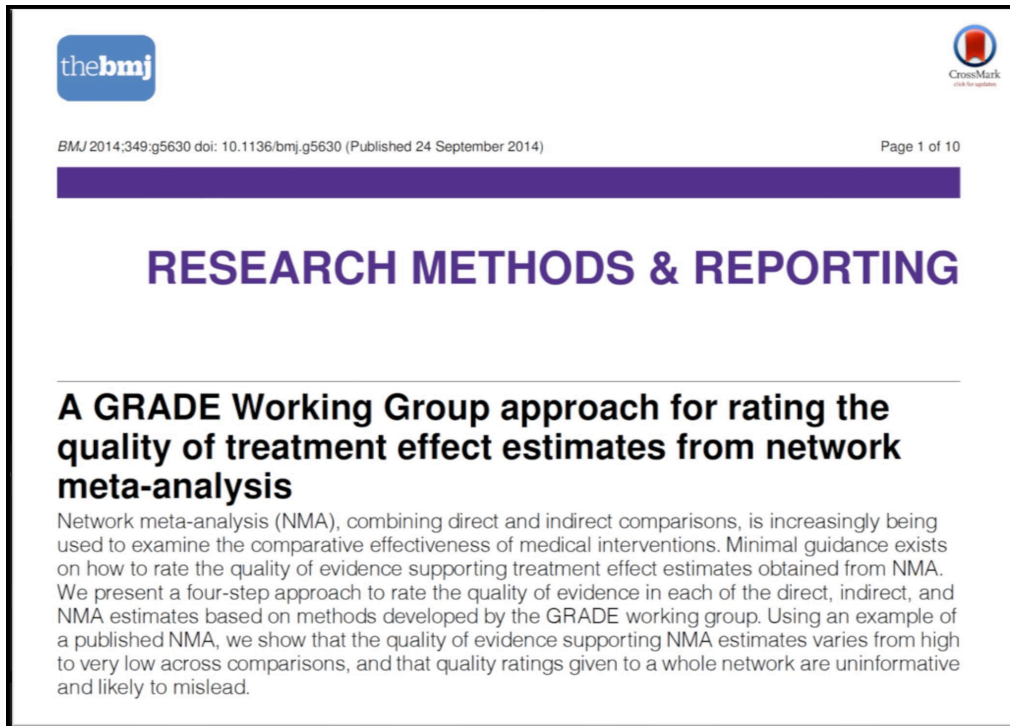
- Left, symmetrical plot in absence of bias (open circles are smaller studies showing no beneficial effects);
- Centre, asymmetrical plot in presence of publication bias (smaller studies showing no beneficial effects are missing);
- Right, asymmetrical plot in presence of bias due to low methodological quality of smaller studies (open circles are small studies of inadequate quality whose results are biased towards larger effects). Solid line is pooled odds ratio and dotted line is null effect (1). Pooled odds ratios exaggerate treatment effects in presence of bias

Biais de publication



Funnel plot of randomised controlled trials comparing topical non-steroidal anti-inflammatory drugs with placebo (asymmetry $P=0.04$)

Network MA



thebmj

CrossMark
click for updates

BMJ 2014;349:g5630 doi: 10.1136/bmj.g5630 (Published 24 September 2014) Page 1 of 10

RESEARCH METHODS & REPORTING

A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis

Network meta-analysis (NMA), combining direct and indirect comparisons, is increasingly being used to examine the comparative effectiveness of medical interventions. Minimal guidance exists on how to rate the quality of evidence supporting treatment effect estimates obtained from NMA. We present a four-step approach to rate the quality of evidence in each of the direct, indirect, and NMA estimates based on methods developed by the GRADE working group. Using an example of a published NMA, we show that the quality of evidence supporting NMA estimates varies from high to very low across comparisons, and that quality ratings given to a whole network are uninformative and likely to mislead.

1. Présenter les comparaisons **directes et indirectes**
2. Evaluer la qualité des effets estimées en CD et CI
3. Présenter les effets estimés par la NMA
4. Evaluer la qualité de l'effet estimé par la NMA

3. Grader la force de la recommandation

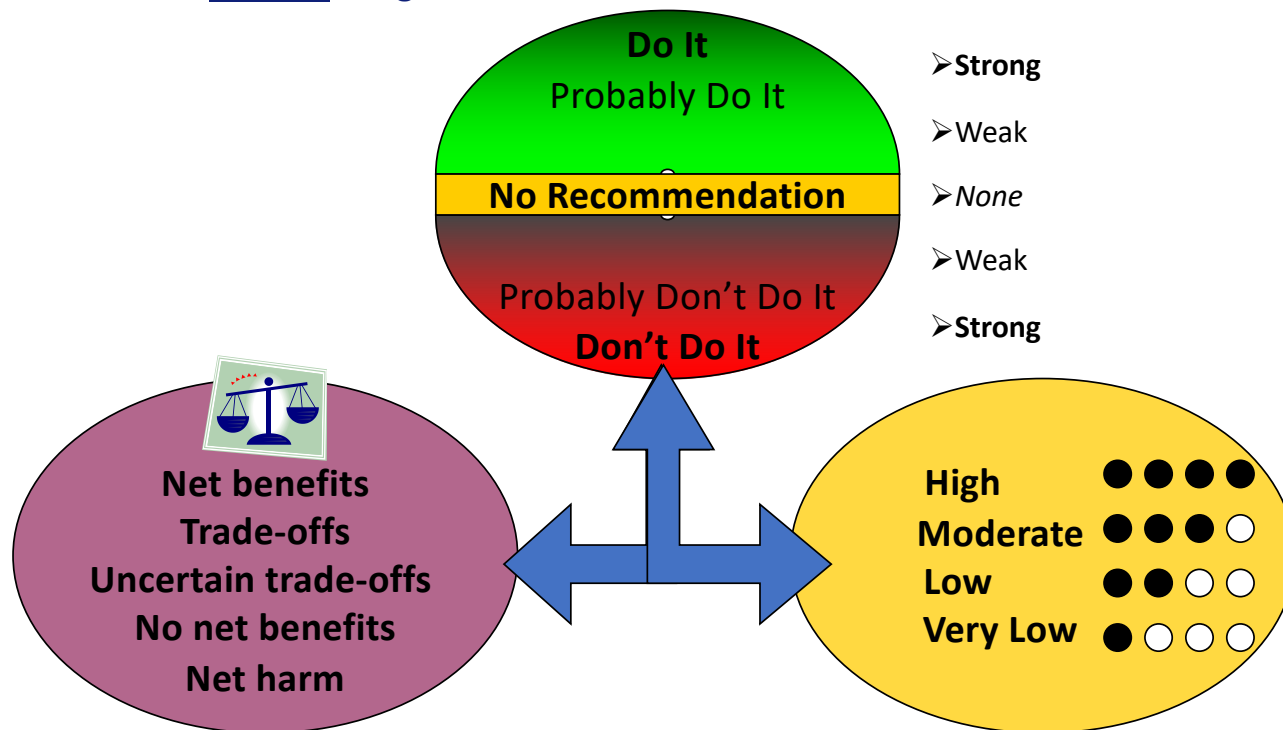
- ❑ « **La force d'une recommandation** reflète le degré de confiance que l'on donne au fait que l'intervention proposée a des bénéfices supérieurs à ses risques » ou l'inverse (harm)
 - Qualité de evidences
 - Différence (absolue) entre les bénéfices et les risques

- ❑ Deux catégories :
 - **FORTE (strong)** : Le groupe de travail est confiant.
 - Pour les patients : La plupart choisiront l'intervention recommandée
 - Pour les médecins : la plupart des patients devraient recevoir l'intervention
 - Pour la santé publique : l'intervention doit être adoptée

 - **FAIBLE (weak) ou CONDITIONNELLE** : le groupe de travail est moins confiant
 - Certains patients choisiront l'intervention
 - Les médecins reconnaissent qu'il existe plusieurs options appropriées et doivent aider à la décision
 - Pour la santé publique : il y a débat et toutes les parties doivent être entendues

Judgments about Recommendations

Overall Judgments about Evidence-Based Recommendations



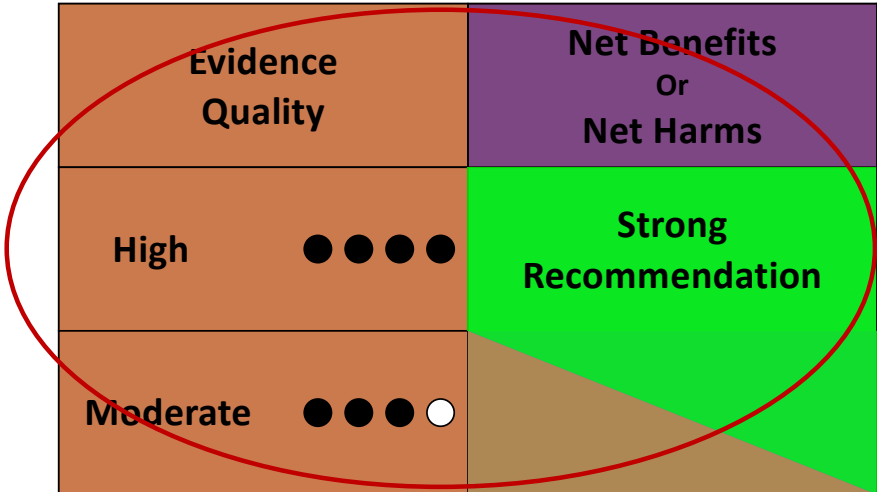
Judgments about Evidence Strength

The strength of a recommendation indicates the extent to which one can be confident that adherence to the recommendation will do more good than harm.

Judgments about Evidence Quality

The quality of evidence indicates the extent to which one can be confident that an estimate of effect is correct.

Evidence Quality	Net Benefits Or Net Harms	Trade-Offs	Uncertain balance Or Equal balance
High ●●●●	Strong Recommendation	Strong Recommendation + Evaluate Values & Preferences	Evaluate Values & Preferences
Moderate ●●●○	Weak Recommendation	Weak Recommendation + Evaluate Values & Preferences	Evaluate Values & Preferences
Low ●●○○		Weak Recommendation + Evaluate Values & Preferences	
Very Low ●○○○	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation
Expert Opinion			



from Jeff Andrews

Forces de GRADE

- ❑ Démarche explicite, méthodique, et transparente pour grader le niveau de preuve/certitude d'une « evidence »

- ❑ Obtenue par une revue systématique ++ et méta-analyse, mettant en avant ;
 - Les ECR pour le niveau de preuve
 - Les critères importants pour les patients (cliniques)
 - Les bénéfices vs risques (absolus) ++

- ❑ Qui permet de **justifier la direction** (pour ou contre) et surtout **la force d'une recommandation**

- ❑ Pas de recommandation « fortes » lorsque les evidences sont de mauvaises qualité :
 - C'est-à-dire : « low ou basse »
 - Sauf « 5 situations paradigmatiques » bien balisées

- ❑ La qualité « haute » est considérée comme peu réfutable par de nouvelles études
 - Si bien que des recommandations basées sur des niveaux de preuve élevé ne changent pas si facilement ++

Forces de GRADE

- ❑ Démarche explicite, méthodique, et transparente pour grader le niveau de preuve/certitude d'une « evidence »

- ❑ Obtenue par une revue systématique ++ et méta-analyse, mettant en avant ;
 - Les ECR pour le niveau de preuve
 - Les critères importants pour les patients (cliniques)
 - Les bénéfices vs risques (absolus) ++

- ❑ Qui permet de **justifier la direction** (pour ou contre) et surtout **la force d'une recommandation**

- ❑ Pas de recommandation « fortes » lorsque les evidences sont de mauvaises qualité :
 - C'est-à-dire : « low ou basse »
 - Sauf « 5 situations paradigmatiques » bien balisées

- ❑ La qualité « haute » est considérée comme peu réfutable par de nouvelles études
 - Si bien que des recommandations basées sur des niveaux de preuve élevé ne changent pas si facilement ++

High certainty of evidence



Journal of Clinical Epidemiology 171 (2024) 111392

Journal of
Clinical
Epidemiology

OTHER GRADE PAPERS

High certainty evidence is stable and trustworthy, whereas evidence of moderate or lower certainty may be equally prone to being unstable

Benjamin Djulbegovic^{a,1}, Despina Koletsi^{b,c,*}, Iztok Hozo^{d,1}, Amy Price^e,
Ana Luiza Cabrera Martimbiano^{f,g}, Rachel Riera^{f,h}, Paulo Nadanovsky^{i,j},
Ana Paula Pires dos Santos^k, Nikolaos Pandis^l, Rafael Leite Pacheco^{f,h}, Luis Eduardo Fontes^m,
Jadbinder Seehraⁿ, Muneeb Ahmed^o, Liang Yao^p, David Nunan^{q,r,1}, Lars G. Hemkens^{c,s,t,u,1}

☐ High certainty of evidence :

- 93% same direction and same level of stat significance
- Changement dans 1/14

☐ Moderate, Low et Very Low certainty :

- Changement dans 1/4

Problèmes

- L'évaluation reste toujours un jugement avec une certaine subjectivité : exemple des « good practice statements »
- Biais de publication ? Quand peu d'études ?
- Prise en compte des études observationnelles ?
- Exemples : appliquer à l'infectiologie ? À la nutrition ?
- Les guidelines disent appliquer la méthode GRADE mais pas nécessairement...

Un problème épistémologique :

- Avec les études obs et ECR, il y a toujours des « evidences »...même si mauvaise qualité ?
- Il n'y a pas d' « **absence d'evidence** » ? Une étude biaisée donne quand même une « evidence » ?
- Approche méta-analytique inductive : pas de prise en compte de la méthode HD, multiplicité ++ , inflation de alpha
(Perte de la logique des essais de confirmation (« confirmatory trial » ICH9))

High certainty of evidence ?

RESEARCH ARTICLE

Effect of Cholinesterase Inhibitors on Mortality in Patients With Dementia

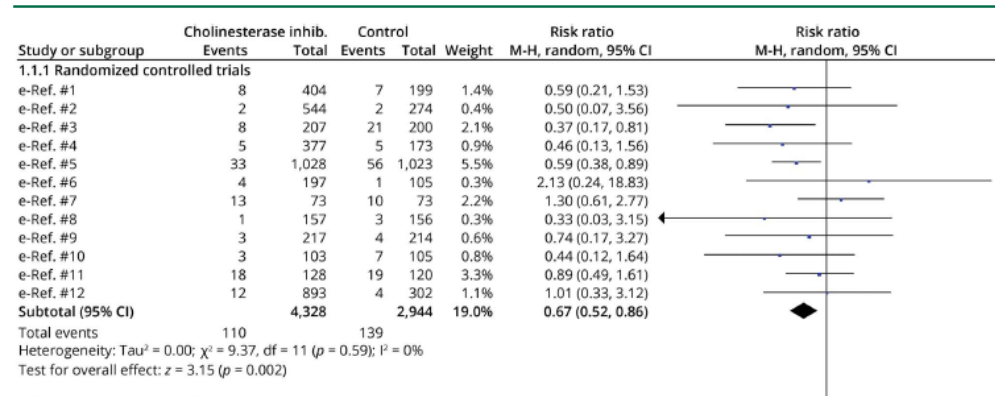
A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials

Céline Truong, MD, Caryn Recto, MD, Charlotte Lafont, MD, Florence Canoui-Poitrine, MD, PhD, Joel Belmin Belmin, MD, PhD, and Carmelo Lafuente-Lafuente, MD, PhD

Neurology® 2022;99:e2313-e2325. doi:10.1212/WNL.000000000000201161

Correspondence
Dr. Lafuente-Lafuente
carmelo.lafuente@aphp.fr

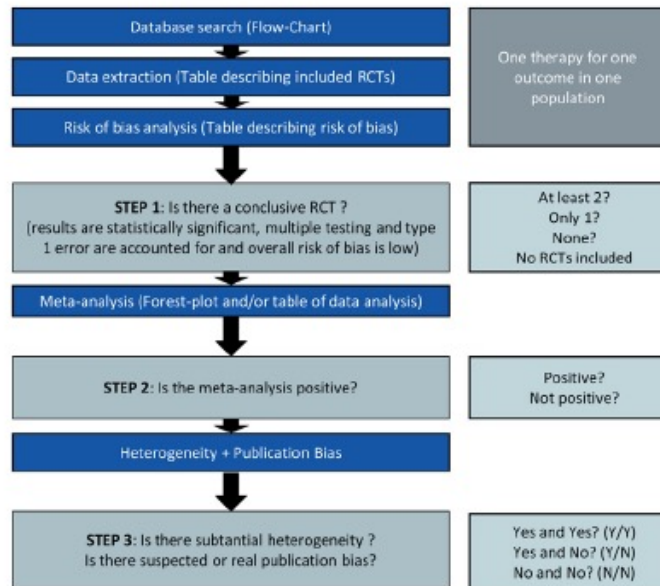
Figure 2 All-Cause Mortality: Crude Death Rates



Results

Twenty-four studies (12 RCTs, 12 cohorts, mean follow-up 6–120 months), cumulating 79,153 patients with Alzheimer (13 studies), Parkinson (1), vascular (1), or any type (9) dementia, fulfilled inclusion criteria. Pooled all-cause mortality in control patients was 15.1 per 100 person-years. Treatment with ChEIs was associated with lower all-cause mortality (unadjusted risk ratio [RR] 0.74, 95% CI 0.66–0.84; adjusted HR 0.77, 95% CI 0.70–0.84, moderate-quality to high-quality evidence). This result was consistent between randomized and nonrandomized studies and in several sensitivity analyses. No difference appeared between subgroups by type of dementia, age, individual drug, or

REB : une méthode complémentaire ?



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

REB : une méthode complémentaire ?



Journal of Clinical Epidemiology 172 (2024) 111396

LETTER TO THE EDITOR

A Rebuild the Evidence-Base—reading of cholinesterase inhibitors' effect on all-cause mortality in patients with dementia

A meta-analysis published in 2022 in Neurology by



the results of the meta-analysis, but also on the confirmatory nature of results of the individual studies [4,5] and only pools results that are at a low risk of bias (according to the Risk Of Bias 2 tool [6]).

**Journal of
Clinical
Epidemiology**



Absence de Preuve

RECHERCHE

Étude originale

Rémy Boussageon^{1,2}, Tigran Abgadian², Denis Pouchain³, Clara Blanchard⁴

¹ UMR 5558, LBBE, EMET, CNRS, Université Lyon 1, Lyon

² Collège Universitaire de Médecine Générale, UCBL, Lyon

³ Département de Médecine Générale, Université de Tours, Tours

⁴ Département de Médecine Générale, Université de Poitiers, 15, rue de l'Hôtel Dieu TSA 71117, 86073 Poitiers

Correspondance : R. Boussageon
remy.boussageon2@wanadoo.fr

Effet de l'interprétation du niveau de preuve sur l'intention de prescrire un médicament dans la douleur neuropathique



« low quality of evidence » vs
« absence de preuve » diminue de 44% le taux de prescription de gabapentine

REB : une méthode complémentaire ?

Thérapie 78 (2023) 353–365



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



CLINICAL PHARMACOLOGY

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

Rémy Boussageon^{a,b,c}, Clara Blanchard^{d,*},
Elodie Charuel^e, Thibault Menini^e, Bruno Pereira^f,
Florian Naudet^g, Behrouz Kassai^b,
François Gueyffier^b, Michel Cucherat^b,
Hélène Vaillant-Roussel^e