

Méthodologie de **gradation** des **recommandations** en **pratique** **vaccinale**

Collection
Avis et Rapports

Méthodologie de **gradation** **des recommandations en pratique** **vaccinale**

Hiérarchiser le niveau des recommandations vaccinales en s'appuyant sur le niveau de preuve scientifique des études est une démarche essentielle pour les bonnes pratiques cliniques en santé publique.

Plusieurs approches de gradation des recommandations ont ainsi été développées en France : celles de l'Agence nationale pour l'évaluation et l'accréditation en 2000, de la Haute Autorité de santé, de l'Institut national du cancer.

Le système GRADE, mis en pratique par l'Organisation mondiale de la santé en 2010, repose sur différents critères de jugement : le niveau de preuve des études en tenant compte de la qualité de celles-ci (méthodologie et résultats), le niveau de preuve scientifique reprenant la synthèse des résultats des études, l'interprétation des experts et la classification des recommandations. Il présente l'avantage de prendre en compte les études observationnelles, nombreuses dans l'expertise en vaccinologie.

Par ailleurs, la gradation des recommandations vaccinales s'inscrit dans une démarche plus large de gestion de la qualité. L'évaluation de l'expertise est basée sur des référentiels discutés et validés à partir de procédures communes au sein des comités techniques des vaccinations européens.

Dans ce rapport, le HCSP présente une analyse de la littérature sur les différents systèmes de gradation des recommandations. Il évalue la pertinence de ces systèmes par rapport à la formulation des recommandations vaccinales. Il prend en compte l'application en pratique de la gradation des recommandations à l'échelon national et international et il propose un référentiel de bonnes pratiques de recommandations vaccinales.

Méthodologie de gradation
des recommandations en pratique vaccinale
fondée sur le niveau des preuves scientifiques

Rapport

12 janvier 2016

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles après avis du Comité technique des vaccinations le 12 janvier 2016.

SOMMAIRE

MANDAT	4
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Introduction au concept du processus de la médecine fondée sur les preuves	8
2 - Etapes du processus de la médecine fondée sur les preuves	9
3 - Démarches suivies par le CTV pour la conduite du processus d'élaboration des recommandations de bonne pratique	9
4 - Processus de gradation de la recommandation	10
4.1 - Formulation des questions afin de répondre au projet d'élaboration de la recommandation	10
4.2 - Définition de la stratégie de recherche d'articles pertinents dans la littérature	10
4.2.1 - Consultation des bases de données	10
4.2.2 - Données scientifiques non publiées	12
4.2.3 - Critères d'éligibilité pour la sélection des études	12
4.3 - Niveau de confiance des données scientifiques suivant le type d'études	14
4.3.1 - Facteurs qui diminuent le niveau de preuve des études dans le processus GRADE	16
4.3.2 - Facteurs qui augmentent le niveau de preuve des études dans le processus GRADE	19
4.3.3 - Synthèse des facteurs influençant le niveau de confiance des résultats des études	20
4.3.4 - Niveau de preuve des méta-analyses	21
4.4 - Synthèse des niveaux de confiance des résultats	23
4.5 - Force de la recommandation	23
4.6 - Formulation de la recommandation	25
5 - Mise en œuvre du processus d'élaboration des recommandations selon EBM par le CTV	25
6 - Conclusion	28
RÉFÉRENCES	29
GLOSSAIRE	31
TABLE DES MATIÈRES	32



**Commission spécialisée «maladies transmissibles»
Comité technique des vaccinations**

Paris, le 22 avril 2015

Réf. : D/2015/137/DF/CLG/ID

Dossier suivi par :
Dr Corinne Le Goaster
Coordonnatrice de la CSMT
Tél. : 01 40 56 79 54
Mél : corinne.legoaster@sante.gouv.fr

Chère collègue,

Hiérarchiser le niveau des recommandations vaccinales en s'appuyant sur le niveau de preuve scientifique des études est une démarche essentielle pour les bonnes pratiques cliniques en santé publique (« Evidence Based Recommendations »).

Plusieurs approches de gradation des recommandations ont été ainsi développées en France notamment par l'Agence nationale pour l'évaluation et l'accréditation en 2000, la HAS l'INCa

Le système GRADE, proposé par l'OMS en 2010 repose sur différents critères de jugement : niveau de preuve des études en tenant compte de la qualité de celles-ci (méthodologie et résultats), niveau de preuve scientifique reprenant la synthèse des résultats des études, l'interprétation des experts et la classification des recommandations.

Enfin, la gradation des recommandations s'inscrit dans une démarche plus large de gestion de la qualité par l'évaluation de la qualité de l'expertise à partir de référentiels discutés et validés à partir de procédures communes au sein des CTV européens.

Le Haut Conseil de la santé publique s'est auto saisi en février 2015 sur cette problématique.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectifs d'analyser la littérature sur les différents systèmes de gradation des recommandations, d'évaluer la pertinence de ces systèmes par rapport à la formulation des recommandations vaccinales, de prendre en compte l'application en pratique de la gradation des recommandations (non exclusivement en matière de vaccination), à l'échelon national et international et de proposer un référentiel de bonnes pratiques de recommandations vaccinales.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HSCP. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction de l'avis. Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Corinne Le Goaster, coordonnatrice de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

Le projet d'avis accompagné si nécessaire d'un rapport devra me parvenir pour décembre 2015. Après adoption par le CTV, il sera adressé au président de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » pour être validé par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer, Chère collègue, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Daniel FLORET
Président du Comité technique des vaccinations

Dr Elisabeth NICAND
CVI Hôpital Robert Picqué
351 Route de Toulouse
33140 VILLENAVE D'ORNON

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Brigitte AUTRAN, HCSP-CTV

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP-CTV

Yves BUISSON, Académie de Médecine

Delphine CHAVADE, HAS

Daniel FLORET, HCSP-CTV, Président du CTV

Françoise HAMERS, HAS

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Daniel LÉVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, ANSM

Elisabeth NICAND, HCSP-CTV, présidente du groupe de travail

Laura ZANETTI, HAS

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration publique d'intérêt.

Autosaisine du Comité technique de vaccinations

Hiérarchiser le niveau des recommandations vaccinales en s'appuyant sur le niveau de preuve scientifique des études est une démarche essentielle pour les bonnes pratiques cliniques et de santé publique (« Evidence Based Recommendations »).

Plusieurs approches de gradation des recommandations ont été ainsi développées. En France, dès 2000, l'Agence nationale pour l'évaluation et l'accréditation (Anaes) a publié un guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations. En 2013, la Haute Autorité de santé (HAS) a présenté une analyse de la littérature sur ce sujet et des orientations pour l'établissement de recommandations de bonnes pratiques cliniques. Depuis plusieurs années et par la loi de 2004, la formulation des recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) en termes de prise en charge thérapeutique est gradée selon le niveau de preuve scientifique et l'avis des experts.

Le principe de proposer des recommandations fondées sur le niveau de preuve scientifique a été initié dès les années 1990 par des collaborations informelles entre des personnalités impliquées en santé publique. Puis le groupe s'est formalisé aboutissant au processus GRADE. Depuis 2007, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) utilise GRADE.

Par ailleurs, la gradation des recommandations s'inscrit dans une démarche plus large d'amélioration de la qualité de l'expertise suivant des référentiels discutés et validés à partir de procédures communes au sein des comités techniques des vaccinations européens.

Les objectifs du groupe de travail ont été :

- d'analyser la littérature sur les différents systèmes de gradation des recommandations ;
- d'évaluer la pertinence de ces systèmes par rapport à la formulation des recommandations vaccinales ;
- de prendre en compte l'application en pratique de la gradation des recommandations (non exclusivement en matière de vaccination), à l'échelon national et international ;
- de proposer un référentiel de bonnes pratiques de recommandations vaccinales.

1 - Introduction au concept du processus de la médecine fondée sur les preuves

La démarche de l'« Evidence Based Medicine » (EBM) ou la médecine fondée sur les preuves est un processus systématique de recherche, d'évaluation et d'utilisation des résultats des données issues de la recherche scientifique et de la littérature biomédicale dans le but de hiérarchiser/grader la force des recommandations cliniques à partir du niveau de confiance que l'on accorde aux données existantes.

Ce processus a été créé dans les années 80 par des épidémiologistes de la Faculté des sciences de la santé McMaster (« Faculty of Health Sciences ») au Canada devant l'augmentation constante des données publiées à assimiler dans la décision clinique.

Ainsi, plusieurs systèmes de gradation de Recommandations de bonne pratique (RBP) ont été élaborés en fonction du niveau de confiance des études.

Depuis 1998, l'OMS publie des notes de synthèse sur les vaccins et les associations vaccinales aboutissant à des recommandations en termes de santé publique à l'échelon international. Ces dernières sont préparées par un groupe d'experts puis soumises à l'approbation du Groupe stratégique consultatif d'experts sur les vaccins et la vaccination (« Strategic Group of Advisory Experts » - SAGE), indépendant de l'OMS. En 2006, un groupe de travail à l'initiative du comité SAGE a été constitué afin de déterminer un processus méthodologique permettant d'évaluer le **niveau de confiance à attribuer aux données scientifiques** [1].

La méthodologie GRADE centrée sur l'évaluation systématique de la qualité des données probantes est le processus retenu par le comité SAGE pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins [2]. L'utilisation de ce processus supprime la correspondance directe parfois inappropriée entre le type d'étude (suivant le niveau de confiance des données de ces études) et la force de la recommandation. Il intègre la prise en compte d'autres critères tels que la pertinence des critères de jugement des études, la balance entre les bénéfices et les risques, les valeurs et les préférences, des aspects économiques, la faisabilité de la recommandation.

Ce processus fiable et évolutif est devenu la méthode de référence utilisée par un grand nombre de sociétés savantes, de revues scientifiques, d'agences sanitaires nationales et internationales. Parmi celles élaborant des recommandations en vaccinologie et en infectiologie à partir du système GRADE, on peut citer les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) avec l'« Advisory Committee on Immunization » (ACIP), ou la « Division of Viral Hepatitis », l'« Infectious Disease Society of America », l'OMS, la Kaiser Permanente [3].

A l'issue de l'élaboration de la recommandation, la qualité et la formulation de la RBP peut être évaluée. Pour cela, un outil faisant l'objet d'une collaboration internationale a été développé pour apprécier la qualité du processus conduisant à l'élaboration de la recommandation et la qualité de la méthodologie retenue. Il s'agit de la grille AGREE (« Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument »), disponible dans plus de vingt langues [4].

2 - Etapes du processus « Evidence Based Medicine »

Le processus de l'EBM présente les étapes successives :

- la formulation de la question ou des questions à partir du problème de santé posé : quelle est (sont) la ou les questions posées ?
- la recherche de données scientifiques pertinentes dans la littérature publiée et non publiée : quel(s) article(s) lire ?
- la détermination de la qualité de la preuve des données scientifiques (niveau de confiance des données) : comment évaluer de manière critique les résultats ?
- l'intégration de la validité des résultats scientifiques dans l'expression de la recommandation : comment exploiter sous forme de synthèse pratique l'analyse critique des données de la littérature ?
- l'élaboration de la recommandation tenant compte du niveau de confiance que l'on peut avoir dans les résultats par rapport à la pratique clinique.

3 - Démarche suivie par le Comité technique des vaccinations pour la conduite du processus d'élaboration des recommandations de bonne pratique

Afin de déterminer la méthodologie la plus adaptée pour la gradation des recommandations en pratique vaccinale, le Comité technique des vaccinations (CTV) a tout d'abord dressé un état des lieux des recommandations de bonnes pratiques.

Pour cela, il s'est appuyé sur le rapport de la HAS qui présente une revue de la littérature sur les différents systèmes développés pour la gradation des recommandations de bonne pratique en fonction du niveau de preuve [5].

Le processus GRADE a été comparé à d'autres systèmes élaborés notamment par le système du « Scottish Intercollegiate Guidelines Network » (SIGN) et le système du « National Service Framework for Long-Term Conditions » (NSF-LTC).

Le processus SIGN est fondé sur une revue systématique de la littérature associant une forte implication des membres du groupe de travail analysant la littérature basée sur une large expérience du groupe de travail.

En 2009, le SIGN a décidé de mettre en œuvre l'approche GRADE dans le processus d'élaboration des RBP.

Le système du « National Service Framework for Long-Term Conditions » (NSF-LTC) est utilisé par les autorités sanitaires britanniques dans le cadre des recommandations pour les services long séjour et non utilisé pour l'établissement des recommandations en vaccinologie.

Bien que le système GRADE soit le plus rigoureux et le plus détaillé en termes d'analyse clinique, centré sur les essais contrôlés randomisés et les méta-analyses, il requiert un entraînement des experts avant son utilisation et nécessite un certain temps pour analyser chaque article (de 30 minutes à plus de 2 heures suivant l'expérience des lecteurs) [5].

L'OMS, utilisant depuis plusieurs années le système GRADE, indique que ce processus est performant pour synthétiser et présenter les données scientifiques, mais que cela implique une revue systématique de la littérature, une formation et une certaine expérience des utilisateurs.

Pour la gradation des recommandations, la HAS prend en compte le niveau de confiance des études en fonction de leur nombre, de leur type et de la qualité des études associé à la qualité des critères de jugement, c'est-à-dire l'impact clinique en termes de bénéfices et de risques ainsi qu' à la notion de validité externe des données scientifiques [5].

L'Institut national du cancer a établi en 2011 une méthodologie d'élaboration de RBP pour les professionnels de santé [6]. La formulation des recommandations est basée sur la synthèse des données scientifiques complétées par l'expertise clinique des membres du groupe de travail.

4 - Processus de gradation de la recommandation

4.1 - Formulation des questions afin de répondre au projet d'élaboration de la recommandation

La première étape consiste à formuler de manière claire et précise la ou les questions à partir du problème clinique posé : objet de la saisine ou auto-saisine dans le cadre des activités du CTV.

Pour cela, la liste des MOTS-CLES est déterminée par le groupe de travail en charge de l'étude de la saisine. Une priorisation des questions posées peut être définie par les membres du groupe de travail suivant le niveau de criticité : par exemple : efficacité vaccinale, tolérance des vaccins, population ciblée.

Pour réaliser cette étape, il est nécessaire de décomposer la question en utilisant le processus appelé **critères PICO** :

P : Population : caractéristiques du patient, population ciblée par la saisine ;

I : Intervention envisagée : quelle méthode envisagée : vaccination ?, stratégie de vaccination d'une population, choix de vaccins, choix de schémas vaccinaux... ;

C : Comparateur : résultats comparés par rapport à une autre stratégie : autre vaccin, pas de vaccination ;

O : Outcome : critère de jugement ou indicateur sur lequel l'efficacité de l'intervention envisagée va être évaluée (par exemple réduction de la morbidité, de la mortalité, du taux d'hospitalisation, effets indésirables...).

A ce stade, ces indicateurs peuvent également être **priorisés** en différenciant par exemple ceux qui sont majeurs (bénéfices à démontrer impérativement) (exemple : la tolérance des vaccins) de ceux qui ne le sont pas.

La définition des indicateurs critiques est importante car elle a un impact sur la détermination du niveau de confiance des études dans le système GRADE.

4.2 - Définition de la stratégie de recherche d'articles pertinents dans la littérature

Cette étape est initiée par la détermination de MOTS-CLÉS à partir des critères **PICO** précédemment définis.

La façon la plus classique de mener une recherche bibliographique consiste en l'interrogation de bases de données bibliographiques en gardant à l'esprit qu'un certain nombre de données disponibles en dehors de publications référencées peuvent être consultées et prises en compte dans la gradation de la recommandation.

4.2.1 - Consultation des bases de données

Le choix de la ou des bases à interroger est fonction de la question posée (MOTS-CLÉS) en connaissant le caractère non exhaustif de chacune d'entre elles, et les limites de l'accès à ces bases (accès libre ou payant). De nouvelles bases de données de type EBM ont été développées mais cela nécessite la maîtrise de logiciels de recherche documentaire.

Sur le plan pratique, il est recommandé de consulter au moins deux bases de données en accès libre sur le web.

4.2.1.1 - Principales bases de données généralistes [7]

➤ **Medline**

Elle intègre plus de 4 600 journaux internationaux dans la plupart des domaines de la santé. Le référencement des articles repose sur l'utilisation du thésaurus MeSH. Elle est accessible en accès gratuit sur le site PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui intègre les citations référencées (Medline) et celles non encore référencées (Pre-Medline : Medline record in process), NLM Gateway, qui présente une seule interface pour recherche dans différentes bases de données (<http://gateway.nlm.nih.gov/>), BioMednet (<http://www.biomedcentral.com/>). Elle est également disponible en version payante telle que Ovid Technologies qui présente des services supplémentaires comme l'interrogation multibases (<http://library.med.cornell.edu/Faqs/eresources6.html>).

➤ **Current Contents (CC)**

Il s'agit d'une base de données regroupant plus de 8 000 revues scientifiques et 2 000 ouvrages, qui présente l'avantage d'inclure des rapports techniques, des résumés de congrès et des publications gouvernementales américaines. Les CC fournissent les sommaires de revues au fur et à mesure de leur parution. Les CC peuvent être accessibles via NLM Gateway (<http://gateway.nlm.nih.gov/>), avec l'intérêt de bénéficier d'une seule interface pour la recherche simultanée dans différentes bases.

➤ **Embase**

Il s'agit d'une base de données qui présente l'avantage par rapport à Medline de posséder une meilleure couverture des revues européennes et inclut plus rapidement les nouvelles publications. Cependant l'accès est soumis à un abonnement payant (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>).

➤ **CENTRAL**

« The Cochrane Center Register of Controlled Trials » (CENTRAL) est une base de données bibliographique qui inclut des essais contrôlés randomisés ainsi que d'autres essais contrôlés.

4.2.1.2 - Bases de données de type EMB

Ces bases de données spécialisées accessibles sur le Web fournissent directement aux utilisateurs des synthèses EBM.

Les principales bases de données sont :

- **Cochrane Library** (<http://www.cochranelibrary.com/>). qui regroupe six bases de données dont principalement :
 - « **Cochrane Database of Systematic Reviews** » (CDSR) qui rassemble des revues systématiques en texte intégral évaluées dans le cadre de la démarche de RBP (accès payant). Les revues sont indexées dans Medline.
 - « **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness** » (DARE) qui présente les résumés de revues systématiques (accès gratuit).
- **Evidence-Based Medicine** (<http://ebm.bmj.com/>). Cette base dont l'accès est payant présente l'intérêt d'éditer des résumés d'articles commentés par des experts cliniques.
- **ACP Journal Club** qui inclut plus de 130 revues avec des résumés également commentés par des experts (https://www.acponline.org/clinical_information/journals_publications/acp_journal_club/, accès payant).

- **EBM Reviews** (accès payant) est une interface donnant accès à plusieurs bases de données EBM dont la Cochrane Library.

4.2.2 - Données scientifiques non publiées

Un certain nombre de documents ne fait pas l'objet de publications dans des revues scientifiques.

Or, les données de ces documents désignés comme la « littérature grise » peuvent avoir un impact certain sur la recommandation émise par le groupe d'experts. Il peut s'agir d'informations présentées par des structures nationales (ANSM, CnamTS, Drees, HAS, InVS, Insee, INPES), des recommandations émises par des sociétés savantes, des agences internationales (ECDC, EMA, OMS, autres comités de vaccination).

Les données de la littérature grise sont importantes à prendre en compte dans la hiérarchisation des preuves scientifiques car certaines des structures ont mis en place un processus d'évaluation systématique de la qualité des éléments disponibles : c'est le cas de l'OMS pour l'élaboration des notes de synthèse, de la HAS, de la Société française d'hygiène hospitalière lors de l'édition de leurs référentiels respectifs, de l'ACIP pour les recommandations vaccinales américaines.

Par ailleurs, les sujets abordés dans la « littérature grise » peuvent être des thèmes peu ou pas traités dans les études cliniques et dans les publications en matière de vaccination. C'est le cas par exemple des questions relatives à l'acceptabilité des vaccinations par différentes populations abordés par des enquêtes conduites par la Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) [8].

Par ailleurs, la question du biais de publication doit être posée et à ce titre, il convient d'interroger le site « ClinicalTrials.gov » (<https://clinicaltrials.gov/>) qui recense l'ensemble des essais cliniques en cours ou terminés quels que soient leurs résultats (y compris les essais négatifs).

4.2.3. Critères d'éligibilité pour la sélection des études

Il s'agit ici de définir le **choix des différentes études en fonction de leur pertinence par rapport à la question posée**.

Ayant accès à des bases ou des documents permettant d'apporter des éléments de preuve en réponse à la question de santé posée, l'étape suivante du processus de gradation des recommandations est le **choix des articles les plus pertinents**.

Les articles les plus appropriés à sélectionner sont fonction du niveau de preuve propre des études, des termes de recherche (mots-clés précédemment sélectionnés), des dates définies pour la sélection des études.

Il est ainsi recommandé de rechercher les articles dans **au moins deux bases documentaires** de façon à avoir accès à une documentation la plus exhaustive possible (articles intégraux publiés, abstracts, essais cliniques terminés ou en cours, référentiels).

Des fonctions de recherche avancée sont disponibles au niveau de bases de données généralistes (Medline : Clinical Queries) et de type EBM.

La lecture critique des articles peut être facilitée par la consultation de plusieurs outils :

- **Pour les revues systématiques et les méta-analyses** : PRISMA (« Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta analysis ») : <http://www.prisma-statement.org/> (consulté le 10/10/15).
- **Pour les essais contrôlés randomisés** : CONSORT (« CONSolidated Standards Of Reporting Trials ») : <http://www.consort-statement.org/> (consulté le 10/10/15).
- **Pour les études observationnelles (études de cohortes, études cas-témoins, études transversales)** : STROBE (« STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology ») : <http://www.strobe-statement.org/> (consulté le 10/10/15).

Une sélection des articles pertinents par rapport à la question posée doit être opérée. Cette sélection doit être rendue transparente, aidée en cela par la construction de diagrammes de flux.

La recherche documentaire dans le cadre des revues systématiques et des méta-analyses (PRISMA), des essais randomisés (CONSORT), des études observationnelles (STROBE) peut être présentée selon les diagrammes suivants (Fig. 1,2 et 3) [9].

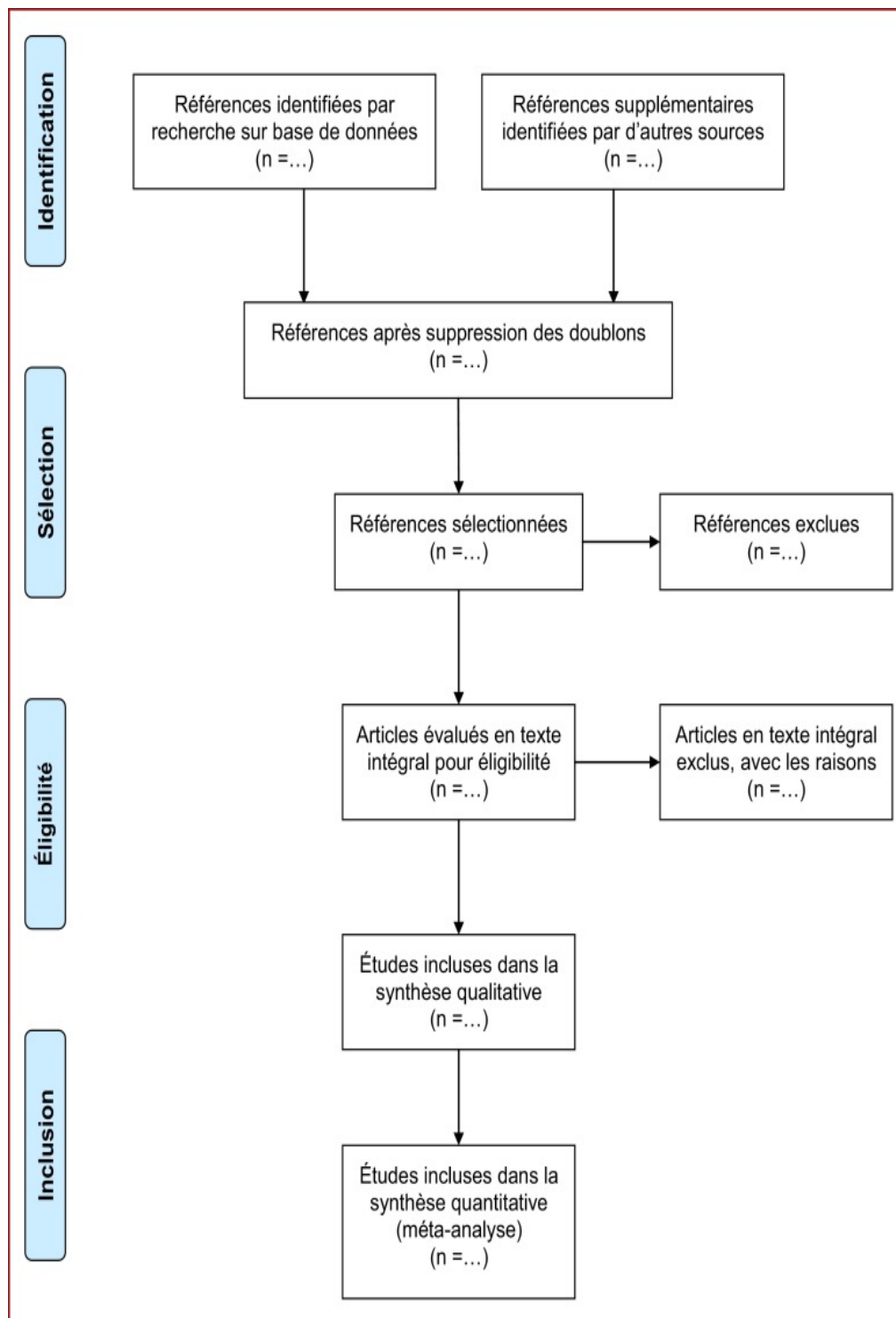


Fig. 1 - Diagramme de flux PRISMA [9]

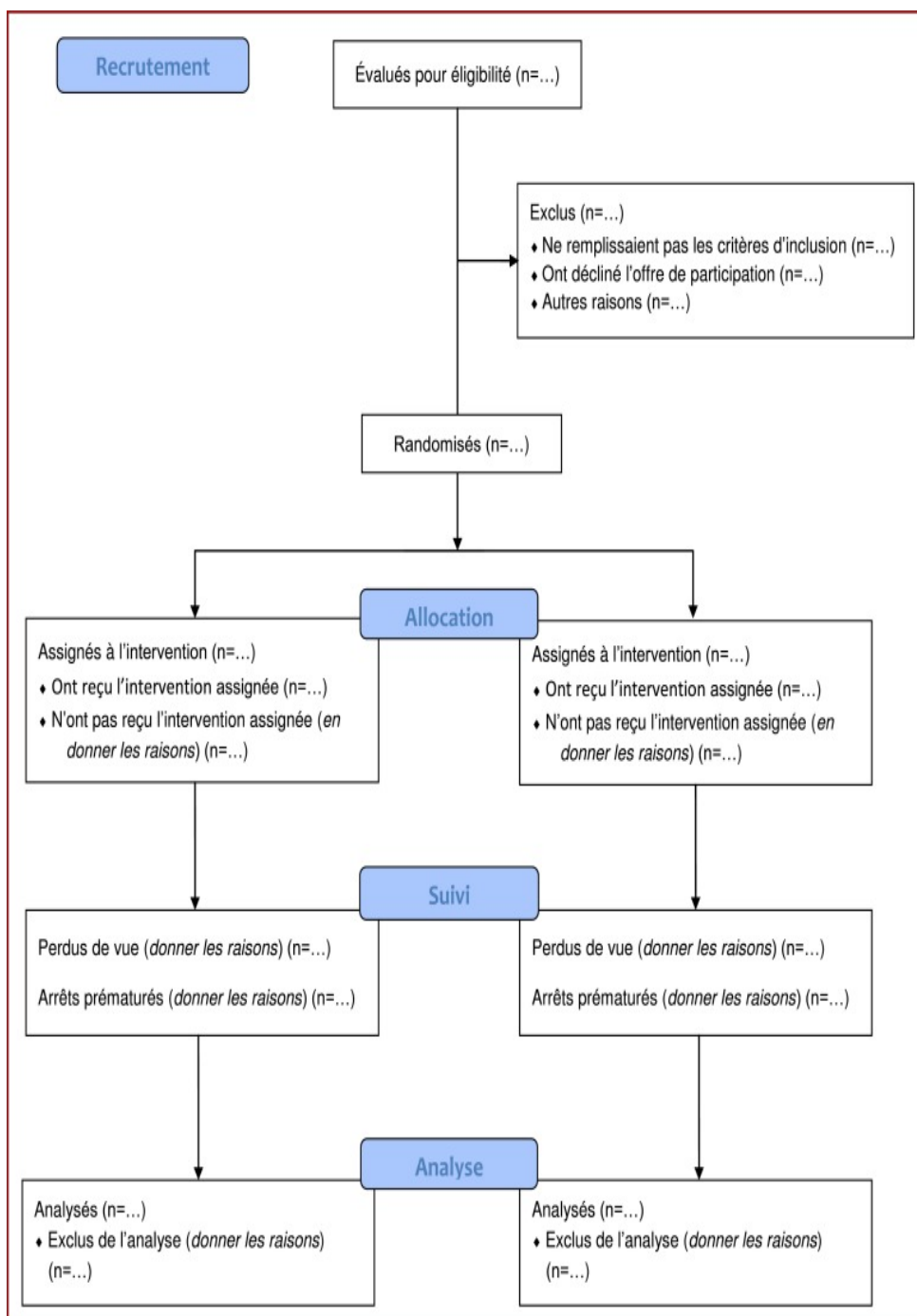


Fig. 2 - Diagramme de flux CONSORT [9]

4.3 - Niveau de confiance des données scientifiques suivant le type d'études

Il s'agit d'évaluer de manière critique le niveau de confiance à accorder aux résultats des études.

A l'issue de l'étape de la recherche documentaire, plusieurs types d'études ont été sélectionnés. Il s'agit maintenant de définir **le niveau de preuve des résultats** obtenus par l'étude (ou nommé validité interne de l'étude). Ce niveau de preuve est parfois différent selon les systèmes de gradation (Tableau 1).

A noter que les critères de jugement de la qualité de preuve des études sont applicables autant vis-à-vis des études publiées que des études non publiées (littérature grise).

Tableau 1 - Niveau de preuve des études selon différents systèmes de gradation (résumé)

Méthodologie des études	Systèmes de gradation					
	<i>HAS (2000)</i>	<i>Système GRADE Qualité des données et Cotation</i>	<i>Selon SIGN (en 2008) (NB : adoption du GRADE en 2009)</i>	<i>American Academy of Pediatrics (2004)</i>	<i>USPST (2012) Validité interne des études</i>	<i>INCa (2011)</i>
Méta-analyses	1	Elevée	1	A	I	A
Essais contrôlés randomisés		4	de 1++ à 1- si biais	B si limitations mineures	II-1 si essais contrôlés non randomisé	ou B1 si essais randomisés de qualité correcte
Revue systématique	1*	4 Selon le niveau des études intégrées dans la revue systématique	2 de 2 ++ à 2+ si revue d'études cas-témoins ou cohortes avec faible biais	A	I	A si plusieurs essais randomisés de bonne qualité
Etudes observationnelles : Etudes de cohorte	2	Intermédiaire 2	2 de 2++ à 2- si biais ou facteur de confusion	C	II-2	B2 Ou C si critiquables
Etudes cas-témoins	3				II-2	
Etudes descriptives					II-3	
Etudes de cas unique / série de cas	4	Faible 1	4	D		D
Avis d'experts					III	
Références	[5]	[10,11]	[12]	[13]	[14]	[6]

*Analyse de décision fondée sur des études bien menées

Certains systèmes de gradation des études ajustent leur système de gradation selon la qualité de l'étude : c'est le cas de la HAS, SIGN, l'USPTF et le processus GRADE. Exemple : la HAS décline les essais randomisés contrôlés de puissance faible au niveau 2.

Selon le groupe GRADE :

- les essais cliniques randomisés ont un niveau de preuve élevé de grade de 4 ;
- les études observationnelles ont un niveau de preuve intermédiaire avec un grade de 2 ;
- les études de cas ou avis isolé d'experts ont un faible niveau de preuve avec un grade de 1.

Les méta-analyses ont un niveau élevé dès lors qu'elles répondent à certains critères.

Les revues systématiques seront également gradées 4 si elles ont inclus tous les types d'études avec gradation préalable.

Le processus GRADE ne s'intéresse pas seulement à la méthodologie des études (revues systématiques, études randomisées, études observationnelles), mais il prend également en compte des facteurs qui peuvent moduler la cotation du niveau de preuve de chaque étude. Ainsi il permet de remonter le niveau de preuve d'études observationnelles de bonne qualité. En matière d'efficacité vaccinale (« Effectiveness »), de nombreux résultats sont issus d'études observationnelles. C'est une des raisons pour lesquelles le groupe SAGE de l'OMS a retenu ce processus pour la gradation des recommandations de bonne pratique vaccinale [15]. C'est donc ce processus GRADE qui est détaillé dans les paragraphes suivants.

4.3.1 - Facteurs qui diminuent le niveau de preuve des études dans le processus GRADE

- Selon le processus GRADE, les cinq facteurs qui sont susceptibles d'entacher le niveau de preuve sont le risque de biais d'une étude, l'hétérogénéité, le caractère indirect, l'imprécision des résultats et les biais de publication [16].
- **Le risque de biais** qui affecte la validité interne d'un essai randomisé peut provenir d'un défaut de randomisation, ou dans l'attribution des patients dans les bras de l'étude (ou passage d'un bras à l'autre) ; l'absence ou la rupture de double aveugle ; l'arrêt précoce de l'étude (par exemple arrêt pour raison éthique au vu des bénéfices du traitement, les auteurs stoppent l'étude ; à l'inverse arrêt pour événements indésirables graves et inattendus) ; les différences dans les profils des patients lors des études de supériorité (en « Intention de traiter ») ou dans les études de non infériorité en « per protocole ».

La taille (insuffisante) des échantillons des études observationnelles, les problèmes dans l'inclusion des cas et des témoins (sur la temporalité, la localisation, la non représentativité ou sur l'absence/présence de traitement), le sous ou sur-appariement dans les études cas-témoins sont autant des risques de biais. Dans le cas d'une étude observationnelle, le défaut de randomisation est déjà pris en compte (puisque grade 2) et l'étude ne doit pas être « dégradée » une seconde fois [15,17].

Que ce soit pour les essais randomisés ou les études observationnelles, le nombre de perdus de vue ou l'absence de suivi, les données manquantes ou le recueil incomplet de l'objet principal (ou différent selon les sous-groupes), la non prise en compte des facteurs de confusion pour l'un des bras ou dans le groupe contrôle, sont des biais qui diminuent la fiabilité des résultats de l'étude.

Pour les revues systématiques de la littérature, ces différents biais doivent avoir été pris en compte pour chacun des articles inclus. A défaut, la revue systématique sera dégradée.

Les études réalisées à partir de bases de données médico-administratives ou de registres et les données de surveillance (littérature grise) sont à considérer selon les mêmes risques de biais potentiels que ceux des études observationnelles [15,18].

Le risque de biais diminue de un à deux points le niveau de confiance dans les résultats de l'étude.

- **L'hétérogénéité des résultats** teste si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires (test d'homogénéité) [19].
Il s'agit de répondre à la question : Les études sont-elles suffisamment similaires pour être combinées ?

Quatre critères permettent d'évaluer l'hétérogénéité :

- les résultats sont très variables selon les études ou au sein d'une étude ;
- les résultats sont discordants selon les sous-groupes ;
- les intervalles de confiance des études ne se chevauchent pas ;
- l'écart entre les différents résultats obtenus est important.

L'hétérogénéité peut être évaluée de manière statistique en fonction de la valeur de p ($p \geq 0,05$: test non significatif) ou de manière visuelle (« forest plot ») qui permet de positionner les résultats de chaque essai les uns par rapport aux autres (Fig. 3).

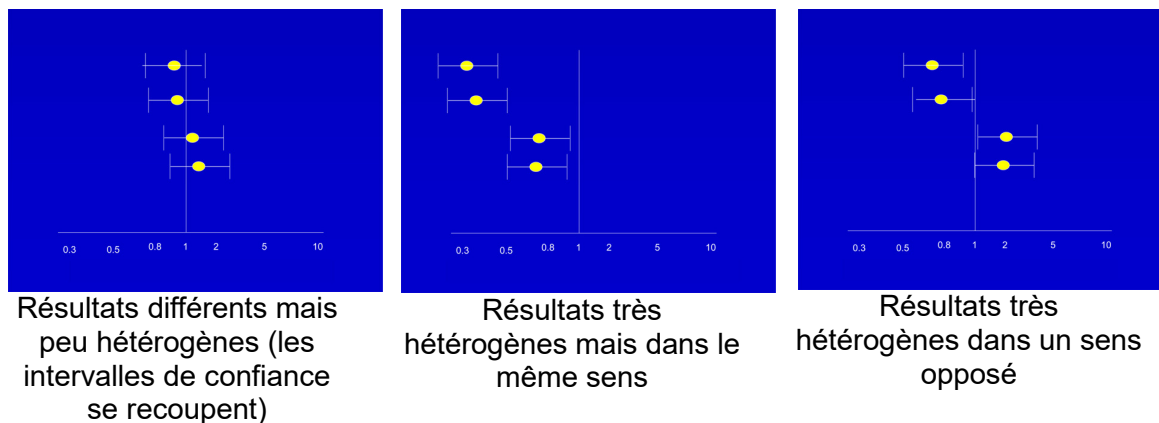


Fig. 3 - Impact de l'hétérogénéité des résultats selon le groupe GRADE

L'hétérogénéité trop importante dans les résultats de plusieurs études nécessite de chercher une cause suivant le type de population, l'intervention, les critères de jugement, la taille des échantillons, la méthodologie des études, les objectifs de l'étude.

L'hétérogénéité des résultats peut dégrader d'un ou deux points le niveau de confiance dans l'étude selon l'impact des résultats.

➤ **Le caractère indirect des résultats**

Certaines décisions sont prises à partir des résultats d'études dont l'objectif n'est pas strictement le même que celui de la décision [20].

Quatre types de différences sont relevés par le groupe GRADE, correspondant aux quatre termes du PICO :

- la population étudiée : exemples : prises de décision pour des enfants/résultats fournis pour des adultes ; exclusion des comorbidités ; animaux/humains ; etc. ;
- l'intervention : ex : vaccination ou absence de vaccination ;
- la comparaison indirecte : exemple : comparaison indirecte de deux schémas vaccinaux par comparaison de chacun des schémas vaccinaux à un schéma avec placebo ; décision de vaccination 3 doses *versus* 4 doses après comparaison à un placebo ou résultats sur des âges différents ; décision à partir d'une méta-analyse qui poole des études dont l'objectif est différent, etc. ;
- le critère de jugement de l'étude (exemple : critère indirect de la moyenne géométrique des titres pour mesurer l'efficacité vaccinale).

Le caractère indirect des résultats dégrade de un à deux points le niveau de confiance des résultats obtenus. Toutefois, si le critère de jugement est un critère de substitution validé, la dégradation sera moindre ou ne sera pas appliquée. Ce sera le cas par exemple pour les études d'immunogénicité si un corrélat de protection est établi.

➤ **L'imprécision des résultats**

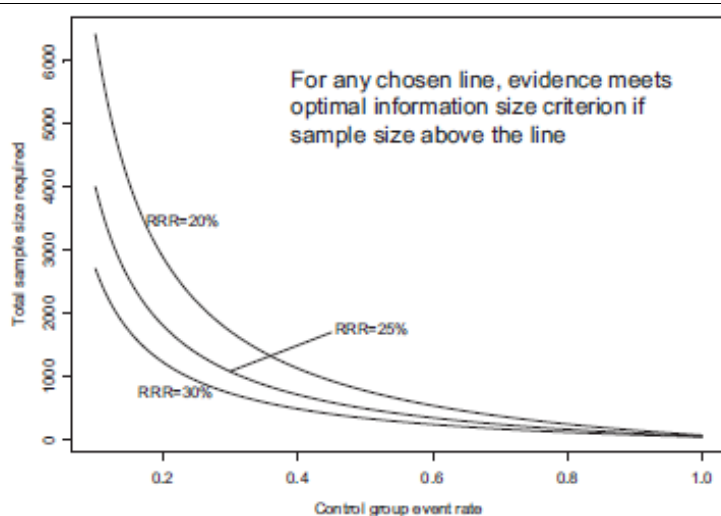
Dans une revue de la littérature, la qualité est basée sur la confiance accordée aux résultats obtenus (estimation de l'effet). Pour établir une recommandation, la qualité vient de la confiance que l'on peut accorder à l'utilisation du résultat pour permettre la prise de décision [21].

Lorsque l'intervalle de confiance (à 95 %) qui encadre le résultat est large, la qualité de la preuve est dégradée d'un point (de deux points si très large). Dans le cas d'une recommandation, d'autres facteurs tels que les effets indésirables, la gravité de l'évènement, etc., seront pris en compte avant de dégrader la confiance dans un résultat.

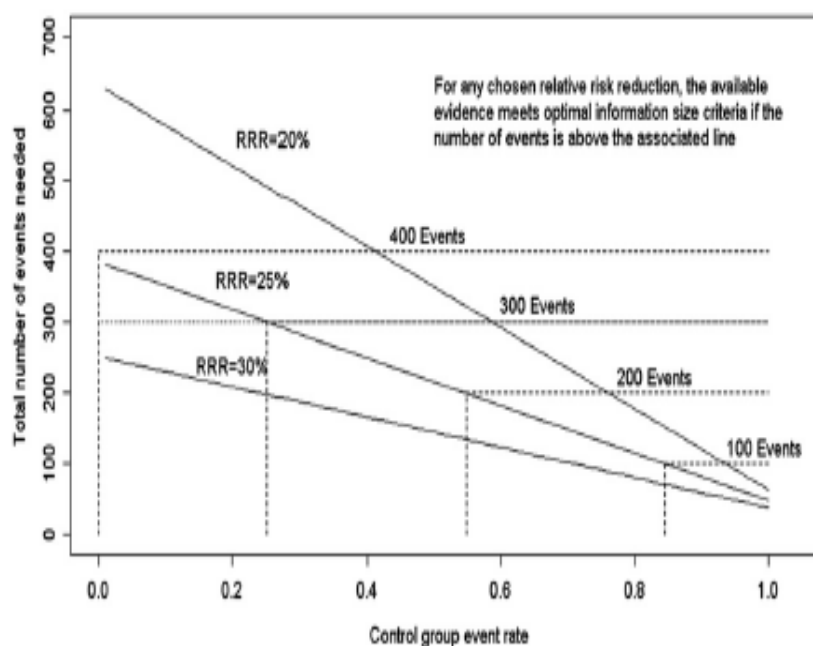
Un résultat fragile, basé sur un petit nombre de cas, d'évènements ou d'effets peut également altérer la confiance dans ce résultat.

La taille des échantillons devra être suffisante pour démontrer une différence d'effet escomptée. La figure 4 présente le nombre de sujets nécessaire (1^{ère} figure) et le nombre d'évènements nécessaire (2^e figure) pour démontrer le résultat avec une puissance statistique suffisante. Pour un évènement qui concerne 10 % du groupe contrôle, afin d'obtenir une réduction du risque de 25 % (donc passer à 7,5 %), le nombre de sujets à inclure doit être supérieur à 4 000 (1^{ère} figure) ou 400 évènements (2^e figure).

Si l'étude est arrêtée en raison d'un effet positif, la confiance est également dégradée.



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



5. Optimal information size presented as number of events given α of 0.05 and β of 0.20 for varying control event rates and RRR of 20%, 25% and 30%. Abbreviation: RRR, relative risk reduction.

Fig. 4 - Taille optimale du nombre de sujets inclus dans une étude, selon le groupe GRADE.

➤ **Le biais de publication**

Les revues publient plus facilement les effets positifs que négatifs et de même, les résultats significatifs que non significatifs. Les auteurs vont privilégier, pour l'efficacité, les revues de langue anglaise (ou les revues à fort « Impact Factor ») et, pour la sécurité, les revues de leur langue native (ou sans comité de lecture). Les études financées par l'industrie seront examinées avec prudence, surtout si la taille des échantillons est faible et les effets peu importants. Une même étude sera publiée plusieurs fois avec des auteurs différents. L'enregistrement préalable de tous les essais cliniques randomisés est un moyen de repérer toutes les études quels que soient leurs résultats. Le biais de publication est probablement plus élevé pour les études observationnelles. Les revues de la littérature vont surestimer les résultats.

Lors de la préparation de recommandations, il est important de repérer toutes les études [22]. La figure 5 présente la répartition des résultats des études autour d'un axe ; en l'absence de biais de publication les études sont représentées en entonnoir inversé (1^{ère} figure).

Les études suspectées de biais de publication seront dégradées d'un point, et celles présentant un fort biais de publication seront dégradées de deux points.

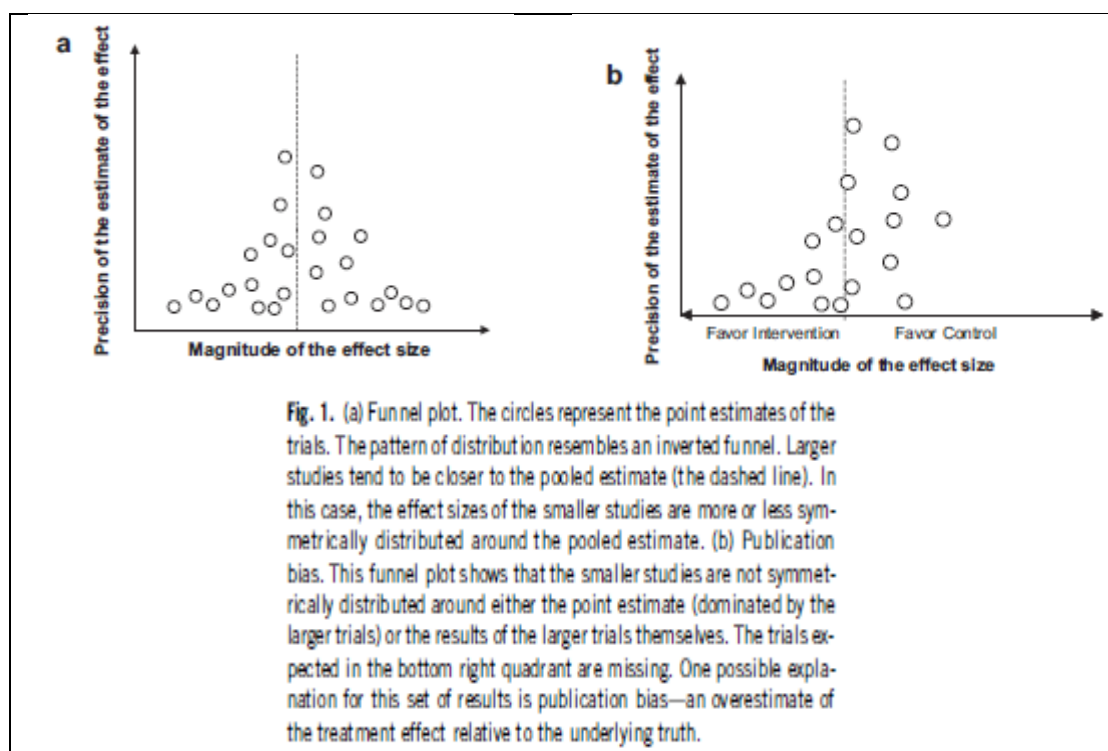


Fig. 5 - Biais de publication selon le groupe GRADE

4.3.2 - Facteurs qui augmentent le niveau de preuve des études dans le processus GRADE

Lors de la prise de décision ou pour établir une recommandation, il peut être décidé d'augmenter le niveau de qualité de certaines études selon plusieurs critères : l'effet montré est de grande ampleur, il existe un gradient dose-réponse, de possibles facteurs de confusion (ou biais) ont été pris en compte [23]. C'est le cas, particulièrement pour les études observationnelles, pour lesquelles le niveau de confiance est généralement classé faible, ou les études de cas, classées en très faible, mais dont les résultats sont substantiels et la conduite est de bonne qualité.

Cette augmentation d'un ou deux points de la qualité de la preuve ne pourra être établie que dans un deuxième temps. La première étape reste la validation de la ou des études avec la possible dégradation de la confiance dans les résultats, telle que présentée dans le chapitre ci-dessus.

➤ **La force de l'association**

Un risque relatif (RR)=2 à 5 (ou =0,5 à 0,2) ou une efficacité vaccinale à 50 % avec un intervalle de confiance étroit, en l'absence de facteurs de confusion ou de risque de biais tels que définis plus haut, avec des données épidémiologiques évidentes, permettent d'augmenter la confiance dans les résultats de l'étude de un point.

Si il y a un $RR > 5$ (ou $RR < 0,2$), ou une efficacité vaccinale à 80 %, l'augmentation est de deux points.

L'odds ratio (OR), peut être une approximation du RR, si l'incidence de la maladie ou le risque mesuré est faible. Quand le risque ou l'incidence sont élevés, l'odds ratio ne peut remplacer sans biais le risque relatif.

Remarque : le groupe GRADE admet l'utilisation de l'OR comme estimation du RR pour une incidence inférieure à 20 % alors qu'il est admis en épidémiologie que l'odds ratio surestime le RR dès que l'incidence est supérieure à 10 % [24]. Certaines résultats issus d'études observationnelles qui montrent un fort impact peuvent également relever le niveau de confiance dans l'étude si un essai clinique randomisé n'est pas possible (pour des raisons éthiques par exemple) ou lorsque le risque cherché dans l'étude n'existe pas dans la population générale (comparaison d'une incidence dans l'échantillon à un risque nul dans la population : exemple : incidence de perforation de l'intestin suite à une colonoscopie même en l'absence de groupe témoin).

➤ **Le gradient dose-réponse**

L'existence d'un effet dose-réponse augmente la confiance dans les résultats d'une étude. Dans les revues de la littérature, lorsque les résultats des études sont également marqués par un effet-dose, la preuve est augmentée de un point. Pour le groupe SAGE [15], utilisant la méthode GRADE, l'impact favorable d'un vaccin sur une population (ou dans une tranche d'âge) non couverte directement par le vaccin augmente également d'un point la confiance dans le vaccin (immunité de groupe par exemple). La diminution ou la disparition de la maladie prévenue par un vaccin et sa réapparition lorsque la couverture vaccinale diminue augmente de deux points le niveau de preuve.

➤ **Les facteurs de confusion**

Dans les études observationnelles bien conduites, les facteurs de confusion ont été pris en compte dans le protocole et dans l'analyse après ajustement. Le recrutement des cas et des témoins s'il est correctement réalisé peut permettre de réduire ces facteurs. Cependant, les résultats d'une étude observationnelle montrent un résultat peu important mais qu'il existe un probable facteur de confusion (par exemple un biais de mémorisation) qui a diminué cet effet, alors la confiance dans ce résultat peut être augmentée de un point.

Dans les revues systématiques, des facteurs de confusion peuvent exister car cette méthode d'étude inclut des études issues de populations très différentes (exemple : recrutement hospitalier *versus* recrutement privé). Dans ce cas, le niveau de confiance dans les résultats peut être augmenté de un point.

4.3.3 - Synthèse des facteurs influençant le niveau de confiance des résultats des études

Les effets des facteurs qui peuvent augmenter ou diminuer le niveau de qualités des études sont cumulatifs (Tableau 2).

Pour établir un niveau de confiance sur des résultats d'une ou plusieurs études, le groupe GRADE a une approche complète et complexe. Dans chaque étude, il pourra être possible d'augmenter ou de diminuer le niveau de preuve et les évaluateurs pourront avoir des avis différents [25]. La prise de décision à partir de plusieurs études dont les résultats sont différents, voire s'opposent, nécessite d'avoir bien défini au préalable l'objectif de cette prise

de décision (le PICO). Au total, une étude ne pourra pas avoir une cotation supérieure à 4, ni inférieure à 1.

Tableau 2 – Facteurs qui influencent le niveau de confiance des résultats des études

Méthodes d'études	Grade initial de la qualité des résultats	Facteurs diminuant le niveau de qualité des études	Facteurs augmentant le niveau de qualité des études i	Niveau final de confiance des résultats des études
Essais randomisés	Elevé	Risque de biais : -1 si sérieux -2 si très sérieux	Force de l'association: +1 si élevée +2 si très élevée	Elevé : 4+
		Hétérogénéité des résultats : -1 si sérieux -2 si très sérieux	Gradient dose-réponse : +1 si évidence d'un gradient	Modéré : 3+
Etudes observationnelles, (et données de surveillance, études de post-marketing selon SAGE)	Faible	Résultats indirects : -1 si sérieux -2 si très sérieux	Possibles facteurs de confusion : - peuvent avoir diminué l'effet démontré : +1 - ou suggèrent un effet potentiel non démontré : +1	Bas : 2+
		Imprécision des résultats : -1 si sérieux -2 si très sérieux		Très bas : 1+
		Biais de publication : -1 si sérieux -2 si très sérieux		

4.3.4 - Niveau de preuve des méta-analyses

L'étape préalable à la conduite d'une méta-analyse est la réalisation d'une **revue systématique**. En effet, la revue systématique est une démarche permettant d'identifier, de sélectionner, de critiquer et de recueillir les données scientifiques de **toutes les études pertinentes** permettant de répondre à UNE question.

Une méta-analyse met en commun les études de mêmes objectifs (essais randomisés, études observationnelles cas-témoins, etc.) incluses dans la revue systématique et combine leurs résultats afin d'obtenir un résultat statistiquement plus robuste.

Cette méthode conduit à produire une **synthèse quantifiée des données**, en augmentant la puissance statistique pour détecter un effet (augmentation des effectifs), en estimant l'amplitude de l'effet (bénéfique ou délétère), en évaluant l'hétérogénéité des études, en analysant l'effet de l'intervention (exemple : bénéfice d'une vaccination *versus* absence de vaccination) dans un sous-groupe de la population de l'étude.

La méthodologie de la méta-analyse doit être précise, reproductible et lorsque des experts vont examiner une méta-analyse afin de proposer une recommandation, il sera nécessaire de vérifier certains points (à partir de la « PRISMA checklist », cf. chapitre 4.2.3) :

- il s'agit bien d'une méta-analyse et non pas d'une revue systématique de la littérature ;
- l'objectif de la méta-analyse doit être clairement défini, suivant LA question de recherche initialement défini (PICO) ;

- à partir des critères d'inclusion et d'exclusion des études qui permettent de répondre au PICO, les éléments de la recherche documentaire mise en œuvre doivent être précisés et détaillés :
 - les bases recensées ;
 - la recherche manuelle des études non publiées (littérature grise, colloques, congrès, thèses) ;
 - la période de réalisation des études ;
 - quels articles rencontrant les critères de définition des études ont été sélectionnés (à partir de quels mots-clés et selon quels critères de sélection (langue, méthode d'étude) ;
 - la recherche bibliographique doit être exhaustive avec prise en compte de toutes les études, quelle que soit la nature de leurs résultats.
- la population étudiée dans les études recensées doit correspondre à celle définie par le PICO. Les études doivent être homogènes. A défaut, les sous-groupes de population doivent être définis ;
- le processus d'extraction des données doit être précisé :
 - respect des critères de sélection ;
 - liste des études exclues ;
 - date de consultation des données des études.
- l'évaluation du risque de biais des études incluses doit être indiquée. Le risque de surestimation d'un résultat est d'autant plus fort en cas d'arrêt précoce d'une étude au vue des résultats favorables ;
- l'analyse des données doit indiquer pour la (les) variable(s) principale(s) : valeur statistique dans chaque étude (RR, OR), moyennes, résultats avec les intervalles de confiance ;
- la qualité et le nombre des évaluateurs analysant la qualité des études (y compris les données manquantes) doivent être indiqués :
 - la gestion des discordances lors de l'analyse des données entre les évaluateurs doit être notée.
- la méthode statistique combinant les résultats de l'ensemble des études sélectionnées doit être mentionnée. Les résultats de plusieurs études peuvent être pondérés en se basant sur deux hypothèses : l'effet fixe (« Fixed Effect Mode ») et l'effet aléatoire (« Random Effect Model »). Le modèle fixe repose sur le fait que l'intervention est identique entre les études et que ces études sont donc semblables. Le modèle aléatoire prend en compte le fait que la variation des résultats est secondaire à des différences dans les populations étudiées ou à l'intervention qui est évaluée. Ces différences se traduisent par l'hétérogénéité des résultats. Sur le plan pratique, quand les résultats des études et les populations sont identiques, le modèle fixe est la technique de choix. Quand les résultats des études ou les populations sont différents, le modèle aléatoire est préféré. Des programmes informatiques permettent de calculer les résultats sommaires pour les méta-analyses tels que le programme REVMAN distribué gratuitement par le groupe Cochrane(<http://tech.cochrane.org/revman>).

En prenant en compte les différents facteurs mentionnés plus haut, le niveau de preuve d'une méta-analyse sera minoré [1,16,26,27,28] si :

- une étude incluse présente un biais, la méta-analyse également ;
- la méta-analyse a inclus essentiellement des études avec effet positif et a exclu celles avec un effet non significatif, car la méta-analyse va accentuer le biais de sélection ;
- la méta-analyse n'inclut que des essais publiés au détriment des non publiés (et donc probablement négatifs ou non significatifs) car le biais de publication a un impact encore plus important dans une méta-analyse car cela surestime beaucoup les effets positifs ;
- les études sont trop hétérogènes (test d'hétérogénéité significatif), avec des objectifs ou des populations ou des critères différents ;

- une même étude est incluse plusieurs fois (exemple : durée longue et publications à plusieurs reprises) ;
- l'objectif de la méta-analyse est différent de l'objet des études rassemblées (caractère indirect du résultat).

4.4 - Synthèse des niveaux de confiance des résultats

Pour une meilleure exploitation de l'ensemble des résultats des études, les niveaux de confiance dans des données scientifiques sont présentés dans un tableau de synthèse qui peut également être généré par des algorithmes (<http://gradepro.org/>) (Fig. 6).

GRADE

Thermoplasty

▼ Should bronchial thermoplasty vs sham thermoplasty or usual care be used for patients with severe asthma?

Add footnote

TASKS

TEAM

SCOPE

DOCUMENT SECTIONS

COMPARISONS

OUTCOMES

SEARCHING

SCREENING

DATA EXTRACTION

RISK OF BIAS

ANALYSES

EVIDENCE TABLE

RECOMMENDATIONS

DOCUMENT REVIEW

Quality assessment							Summary of findings					Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	bronchial thermoplasty	sham thermoplasty or usual care	Relative (95% CI)	Effect Absolute (95% CI)			
Hospitalization (follow up: median 4 months)													
3	randomised trials	serious $\downarrow$	not serious	not serious	not serious	not serious	40/260 (15.4%)	14/169 (8.3%)	RR 2.27 (1.31 to 3.94)	105 more per 1000 (from 26 more to 244 more)	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ MODERATE	CRITICAL	
Death (follow up: median 4 months)													
3	randomised trials	serious $\downarrow$	not serious	serious $\downarrow$	not serious	not serious	0/260 (0.0%)	0/169 (0.0%)	not estimable	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ LOW	IMPORTANT	
Admission to ICU (follow up: median 4 months)													
2	randomised trials	serious $\downarrow$	not serious	serious $\downarrow$	serious $\downarrow$	not serious	0/205 (0.0%)	1/115 (0.9%)	RR 0.38 (0.02 to 8.57)	5 fewer per 1000 (from 9 fewer to 66 more)	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ VERY LOW	CRITICAL	
Add outcome													

Footnotes

Fig. 6 - Exemple de présentation de synthèse de niveaux de confiance des résultats des données scientifiques (pour des essais randomisés)

4.5 - Force de la recommandation

La force de la recommandation reflète le niveau de confiance et donc la qualité de la preuve globale scientifique, mais pas seulement.

Selon le processus GRADE, d'autres facteurs doivent être pris en compte pour la détermination de la force de recommandation. Il s'agit du rapport entre les bénéfices (l'efficacité vaccinale et sa durée dans le temps) et les inconvénients à recommander ou à ne pas recommander une vaccination, et la capacité à vacciner les personnes les plus à risque. On pourrait citer ici la recommandation du HCSP à propos de la vaccination contre le zona par le vaccin Zostavax® des personnes non immunodéprimées âgées de 65 à 75 ans, avec rattrapage jusqu'à l'âge de 79 ans au cours de la 1^{ère} année de commercialisation du vaccin [29]. Les études cliniques de phase III ont montré une diminution de l'efficacité vaccinale avec le temps, en particulier au-delà de cinq ans après la vaccination, les difficultés pour apprécier le retentissement de cette vaccination sur l'amélioration des activités de la vie quotidienne des personnes vaccinées.

L'autre facteur est représenté par les incertitudes des stratégies alternatives de prise en charge en cas de non recommandation, ce qui est défini selon le processus GRADE par l'incertitude sur les valeurs et les préférences. Car ces stratégies alternatives présentent également des avantages et des inconvénients et donc leur poids aura un impact majeur sur la force de la recommandation.

Enfin, le dernier facteur pris en compte dans le niveau de la force d'une recommandation est l'estimation du ratio coût-efficacité. Les coûts élevés d'une recommandation obèrent probablement sa mise en œuvre. Dans les avis du HCSP, lors de l'introduction d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal, ce facteur est pris en compte. C'est le cas de la recommandation vaccinale par Bexsero® vis-à-vis des infections invasives à méningocoque B [30] ou de la recommandation vaccinale par Zostavax® vis-à-vis du zona [29].

Ainsi, en prenant en compte le niveau de confiance dans les résultats des études et les différents facteurs cités ci-dessus, la force des recommandations peut être catégorisée en plusieurs niveaux, exprimés en lettres ou en chiffres, selon les différents systèmes de gradation (Tableau 3).

Au total, la force de la recommandation repose sur :

- le niveau de preuve scientifique des études ;
- l'interprétation des experts ;
- l'acceptabilité par la population.

Une recommandation de grade élevée (ou A) est fondée sur un fort niveau de preuve scientifique.

Une recommandation de grade intermédiaire (ou B) repose sur des preuves scientifiques de niveau intermédiaire.

Une recommandation de grade faible (ou C) prend en compte des études de faible niveau scientifique.

Une recommandation de grade D correspond à un avis d'experts.

Pour des recommandations de grade faible (ou C) ou de grade D, cela peut se traduire en pratique par des recommandations à discuter ou à envisager.

Tableau 3 - Force des recommandations selon le niveau de confiance des données scientifiques

Système de gradation selon GRADE, AAP	Système de gradation selon HAS, INCa	Niveau de preuve scientifique
Elevée	A	• Essais comparatifs randomisés • Méta-analyses sans biais • Etudes observationnelles avec niveau de confiance élevé • Rapports de structures d'expertise (OMS, CDC, ECDC, EMA, etc.)
Intermédiaire (ou Modérée)	B	• Essais randomisés avec biais • Méta-analyses avec biais • Etudes observationnelles • Etudes de cohorte • Rapports de structures d'expertise (OMS, CDC, ECDC, EMA, etc.)
Faible	C	• Etudes cas-témoins • Etudes comparatives avec des biais importants • Etudes rétrospectives, séries de cas
	D (pour l'INCa uniquement)	• Absence de données scientifiques • Forte incertitude sur l'effet estimé

Selon certains systèmes, la classification des recommandations s'adresse aux professionnels destinataires des recommandations, que ce soit les professionnels de santé, les décideurs (cas des RBP émises par la HAS). Pour d'autres systèmes, dont GRADE, la gradation des recommandations contribue à fournir des informations claires pour les professionnels de santé et les décideurs, mais également pour le public.

4.6. Formulation de la recommandation

La dernière étape pour juger de la qualité de la recommandation en pratique clinique est d'évaluer la formulation de celle-ci.

Plusieurs outils ont été développés dont la grille AGREE (« Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation », http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/agree_user_manual_23_item_instrument.pdf) qui fournit un cadre pour :

- évaluer la qualité de la recommandation ;
- élaborer une stratégie méthodologique pour l'élaboration des RBP ;
- évaluer les facteurs liés à leur mise en application (quelle information intégrer dans la RBP).

La grille AGREE présente 23 critères organisés en six domaines [4] :

- ✓ **Domaine 1.** Champ et objectifs : la recommandation répond-elle à tous les items de la saisine (population, questions) ?
- ✓ **Domaine 2.** Participation des groupes concernés : composition du groupe de travail d'experts regroupant toutes les compétences nécessaires, prise en compte des critères d'acceptabilité de la population à qui est destinée cette recommandation.
- ✓ **Domaine 3.** Rigueur d'élaboration de la recommandation pour la pratique clinique : méthodologie pour la recherche documentaire (mention des mots-clés, mention des bases documentaires et autres sources consultées, dates de la recherche documentaire et périodes des études consultées, niveau de preuve scientifique).
- ✓ **Domaine 4.** Clarté et présentation de la recommandation : la disponibilité d'outils pour l'application à destination du public ou des professionnels de santé n'est pas dans les missions du Comité technique des vaccinations.
- ✓ **Domaine 5.** Applicabilité : les barrières organisationnelles, la définition de critères permettant d'assurer le suivi de la recommandation ne sont pas dans les domaines du Comité technique des vaccinations.
- ✓ **Domaine 6.** Indépendance éditoriale : documentation des conflits d'intérêts.

L'avantage de la grille AGREE est sa large utilisation auprès de nombreux organismes en santé, la facilité de sa mise en pratique (disponibilités de manuels pour les utilisateurs) et sa lisibilité. Chaque critère est accompagné de définitions et d'explications aidant à évaluer la satisfaction du critère considéré.

5. Mise en œuvre du processus d'élaboration des recommandations selon EBM par le Comité technique des vaccinations

Après avoir détaillé les différentes étapes du processus d'élaboration des recommandations selon EBM, il convient maintenant de déterminer **la faisabilité de la mise en œuvre de ce processus** dans le cadre des activités du Comité technique des vaccinations.

Pour chaque étape du processus, les facteurs de satisfaction et les limites sont présentés (Tableau 4).

Tableau 4 - Faisabilité de la mise en œuvre des étapes du processus d'élaboration des recommandations selon EBM par le CTV

Etapes du processus d'élaboration des recommandations selon EBM	Domaine d'application	Validation des étapes du processus EBM	Faisabilité	Limites	Perspectives d'amélioration
Eligibilité de la saisine au processus EBM	• Nouvelle recommandation • Actualisation de recommandation existante	Bureau du CTV	OUI	En dehors des urgences sanitaires	
Groupe de travail pour traiter la saisine (coordinateur du GT)		- Président du CTV - Coordinateur CSMT-HCSP	OUI		
Gestion des liens d'intérêt des membres du CTV dont les membres du GT		Secrétariat du HCSP	OUI		
Formulation de la question posée dans la saisine	PICO pour chaque critère de la question de la saisine	Membres du GT	OUI		
Recherche documentaire	Mention des bases documentaires consultées (au moins 1 base généraliste et 1 base spécialisée) Autres sources de recherche scientifique	Membres du GT Personnes extérieures au GT	+/-	• Ressources humaines (temps et compétence) • Coût de consultation des bases payantes • Temps	• Mutualisation de l'accès aux bases documentaires par accès des membres du CTV à celles d'autres agences (ANSM, INPES, HAS, etc.) • Externalisation de la démarche de recherche documentaire (mutualisation avec la HAS par exemple, ou au sein du HCSP entre les différents comités, ou bases de données de l'Inserm) • Collaboration avec le Département de santé publique de l'Université de Genève (aide à la recherche documentaire)

					• Mutualisation des revues systématiques et des méthodologies d'études médico-économiques (plateforme des CTV européens gérée par l'Agence de médecine préventive (AMP))
Analyse critique des études	Gradation du niveau de confiance des résultats	Membres du GT	+/-	• Ressources humaines • Temps • Compétence*	• Formation et expérience des experts du CTV • Utilisation d'outils informatiques qui aident à réaliser cette étape (GRADE pro, Cochrane Library)
Interprétation globale des données scientifiques	Synthèse des résultats	Membres du GT	+/-	• Ressources humaines • Temps • Compétence*	Tableau de synthèse des résultats à inclure dans le rapport ou l'avis du HCSP
Elaboration de la recommandation	Gradation de la force de la recommandation	Membres du GT et les experts du CTV	+/-		A inclure dans l'avis et le rapport du HCSP
Formulation de la recommandation	Grille AGREE	Membres du GT et les experts du CTV	OUI		Acquérir l'expérience
Applicabilité de la recommandation		Pas dans les missions du CTV			

* Selon l'expérience des utilisateurs, avec le système GRADE : de 30 à 60 minutes à près de 2 heures pour grader un article par une personne ayant respectivement l'habitude et sans expérience.

6 - Conclusion

- La démarche de gradation des recommandations selon l'« Evidence Based Medicine » est un processus relativement complexe et long. Il est essentiel car il participe à mieux définir les objectifs de toute recommandation en intégrant les résultats de l'évaluation critique des données scientifiques dans la pratique clinique. Pour les activités du CTV, ceci implique d'exprimer la force d'une recommandation selon les bénéfices et les risques de la vaccination.
- Sur le plan pratique, cela nécessite un **apprentissage** et donc l'investissement dans des actions de formation pour les experts du CTV, **une évaluation de l'impact de coût** de cette démarche avec la nécessité de **mutualisation des moyens humains et matériels** : accès facilité aux bases documentaires, espace de travail collaboratif dédié et partagé facilement accessible pour les experts du CTV, optimisation des moyens pour la recherche documentaire (collaboration nationale avec autres agences sanitaires, collaboration internationale avec les autres CTV, ECDC).
- L'intérêt de grader les recommandations vaccinales doit être accompagné d'un effort de lisibilité de ces recommandations pour faciliter leur application. Tout avis du HCSP ciblant sur **une nouvelle recommandation vaccinale** devrait être accompagné d'argumentaires à visée des praticiens et du public mais également des autorités sanitaires dont les agences régionales de santé, qui sont souvent sollicités par le public et les médecins. Cependant, les argumentaires présentant la vaccination recommandée ou non au public et aux praticiens ne sont pas dans les missions du Comité technique des vaccinations.

Références

- [1] OMS. Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations, Version 4 du 9 février 2015.
Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf?ua=1 (consulté le 01/09/15).
- [2] OMS. Processus d'élaboration des notes de synthèse.
Disponible sur http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf (consulté le 01/09/15).
- [3] Démarche GRADE OMS.
Disponible sur <http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm> (consulté le 02/09/15).
- [4] Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique : AGREE, janvier 2002.
Disponible sur http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_Instrument_French.pdf (consulté le 02/09/15).
- [5] Haute Autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, avril 2013.
Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf (consulté le 02/09/15).
- [6] Institut national du cancer. Méthodologie d'élaboration de recommandations de bonnes pratiques pour les professionnels de santé. Mars 2011.
Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Recommandations> (consulté le 02/09/15).
- [7] Delvenne C, Pasleau F. Comment résoudre en pratique un problème diagnostique ou thérapeutique en suivant une démarche EBM ? Rev Med Liege 2000; 4: 226-32.
- [8] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Vaccination : attitudes et pratiques des médecins généralistes, mars 2015.
Disponible sur <http://www.drees.sante.gouv.fr/vaccinations-attitudes-et-pratiques-des-medecins,11422.html> (consulté le 10/10/15).
- [9] Gedda M. Amélioration de la qualité de la recherche en Kinésithérapie. Utilisation obligatoire des lignes directrices. Kinésithérapie, la Revue. 2015; 15.
Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1779012314004306> (consulté le 10/10/15).
- [10] Guyatt G, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction -GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383-94.
- [11] Balshem H, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64: 401-6.
- [12] SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014.
- [13] American Academy of Pediatrics. Steering Committee on Quality Improvement and Management : Classifying Recommendations for Clinical Practice Guidelines. Pediatrics 2004; 114(3).
- [14] US Preventive Services Task Force: Procedure Manual - Section 4. December 2013.
- [15] Duclos P, Okwo-Bele JM, Salisbury D. Establishing global policy recommendations and achieving global goals: the Strategic Advisory Group of Experts on immunization. Expert Review of Vaccines, 2011; 10(2):163-73.

- [16] Démarche GRADE.
Disponible sur http://gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm (consulté le 07/07/15).
- [17] Guyatt GH, *et al.* GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. *J Clin Epidemiol.* 2011 Jan 20.
Disponible sur [http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(10\)00413-0/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00413-0/fulltext) (consulté le 07/07/15).
- [18] Balshem H, *et al.* GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. *J Clin Epidemiol.* 2011 Jan 6.
- [19] Guyatt GH, *et al.* The GRADE Working Group: GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1294-302.
- [20] Guyatt GH, *et al.* The GRADE Working Group: GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence- indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1303-310.
- [21] Guyatt GH, *et al.* GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 1283-293.
- [22] Guyatt GH, *et al.* GRADE SERIES - SHARON STRAUS, RACHEL CHURCHILL AND SASHA SHEPPERD, GUEST EDITORS GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J ClinEpidemiol*2011; 64: 1277-82.
- [23] Guyatt GH, *et al.* The GRADE Working Group: GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1311-16.
- [24] Rothman KJ, Greenland S, Thimothey LL. *Modern epidemiology.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins, 2008.
- [25] Guyatt GH, *et al.* GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 151-57.
- [26] Cucherat M. La méta-analyse des essais thérapeutiques. UPCL Université Lyon.
Disponible sur http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/home/ISM/docs/20110325104459/UERC_metaanalyse_cucherat.pdf (consulté le 07/07/15).
- [27] Liberati A, *et al.* The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine* 2009; 6(7).
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707010/pdf/pmed.1000100.pdf> (consulté le 07/07/15).
- [28] Cochrane. Handbook for systematic reviews and interventions, 2011.
Disponible sur <http://handbook.cochrane.org/> (Chapters 8-9, 12) (consulté le 07/07/15).
- [29] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®. 23 octobre 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389> (consulté le 20/10/15).
- [30] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques B par Bexsero®. Rapport : analyse coût-efficacité. 25 octobre 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=388>, (consulté le 20/10/15)

GLOSSAIRE

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization</i>
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CnamTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CSMT	Commission spécialisée des maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECDC	<i>European Centre of Disease Control</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE	<i>Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
INCa	Institut national du cancer
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
NSF-LTC	<i>National Service Framework for Long-Term Conditions (NSF-LTC).</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
PICO	<i>Population/Intervention/Comparative intervention/Outcome</i>
RBP	Recommandations de bonne pratique
RR	Risque relatif
SAGE	<i>Strategic Group of Advisory Experts</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
USPTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>

TABLE DES MATIÈRES

MANDAT	4
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Introduction au concept du processus de la médecine fondée sur les preuves	8
2 - Etapes du processus de la médecine fondée sur les preuves	9
3 - Démarches suivies par le CTV pour la conduite du processus d'élaboration des recommandations de bonne pratique	9
4 - Processus de gradation de la recommandation	10
4.1 - Formulation des questions afin de répondre au projet d'élaboration de la recommandation	10
4.2 - Définition de la stratégie de recherche d'articles pertinents dans la littérature	10
4.2.1 - Consultation des bases de données	10
4.2.1.1 - Principales bases de données généralistes	11
4.2.1.2 - Bases de données de type EMB	11
4.2.2 - Données scientifiques non publiées	12
4.2.3 - Critères d'éligibilité pour la sélection des études	12
4.3 - Niveau de confiance des données scientifiques suivant le type d'études	14
4.3.1 - Facteurs qui diminuent le niveau de preuve des études dans le processus GRADE	16
4.3.2 - Facteurs qui augmentent le niveau de preuve des études dans le processus GRADE	19
4.3.3 - Synthèse des facteurs influençant le niveau de confiance des résultats des études	20
4.3.4 - Niveau de preuve des méta-analyses	21
4.4 - Synthèse des niveaux de confiance des résultats	23
4.5 - Force de la recommandation	23
4.6 - Formulation de la recommandation	25
5 - Mise en œuvre du processus d'élaboration des recommandations selon EBM par le CTV	25
6 - Conclusion	28
RÉFÉRENCES	29
GLOSSAIRE	31
TABLE DES MATIÈRES	32
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1 - Niveau de preuve des études selon différents systèmes de gradation	15
Tableau 2 - Facteurs qui influencent le niveau de confiance des résultats des études	21
Tableau 3 - Force des recommandations selon le niveau de confiance des données scientifiques	24

Tableau 4 - Faisabilité de la mise en œuvre des étapes du processus d'élaboration des recommandations selon EBM par le CTV	26
Fig. 1 - Diagramme de flux PRISMA	13
Fig. 2 - Diagramme de flux CONSORT	14
Fig. 3 - Impact de l'hétérogénéité des résultats selon le groupe GRADE	17
Fig. 4 - Taille optimale du nombre de sujets inclus dans une étude, selon le groupe GRADE	18
Fig. 5 - Biais de publication selon le groupe GRADE	19
Fig. 6 - Exemple de présentation de synthèse de niveaux de confiance des résultats des données scientifiques	23