

Evidence-Based Medicine

La médecine fondée sur les preuves

tutoriel

PLAN

1. Présentation : le paradigme

1. 1. Définition

1. 2. Historique et évolution

1.3. Le paradigme EBM

2. Critiques et limites de l'EBM

3. Les étapes

3. 1. Formuler la question clinique

3. 2. Chercher l'information pertinente dans la littérature

3. 3. Evaluer la validité de l'information

3. 4. Appliquer au patient

Annexe 1 – Définitions

Annexe 2 - Méthodologie et outils d'analyse

Annexe 3 - User's Guide

Guillemette Utard



1. Présentation : le paradigme

Le mot paradigme vient du grec

παράδειγμα / paradeigma

qui signifie "modèle" ou "exemple".

- Thomas Kuhn l'utilise pour décrire un ensemble de sciences pratiques.

La médecine fondée sur des [niveaux de] preuves est née à l'Université de McMaster dans l'Ontario (Canada) au début des années 1980. Ce fut d'abord une nouvelle méthode d'enseignement, différente des cours magistraux : la recherche de preuves était utilisée comme méthode de raisonnement et source d'information dans la formation des étudiants. Puis, dans les années 1990, l'EBM est devenue une méthodologie pour les praticiens.

- Davis, D.A., Evidence for the effectiveness of CME. A Review of Randomized Controlled Trials JAMA, 1992, 268 (9), 425-429
- Evidence-Based Medicine Working Group, The Rational Clinical Examination Evidence-Based Medicine: A new approach to teaching the practice of medicine JAMA , 268 (17), 2420-2425
- Sackett D.L.; Rosenberg W.M.; Gray J.A; Haynes R.B. ; Richardson W.S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal, 1996, 312 (7023), 71-2.

Cette méthodologie a été adoptée par la Cochrane Collaboration.

- Sackett D.L.
Cochrane Collaboration
British Medical Journal 1994, 309 (6967), 1514-5
- Sackett D.L.
The Cochrane Collaboration
ACP Journal Club 1994, 120 (suppl. 3), A-11

Aujourd'hui, l'EBM ne concerne plus seulement l'apprentissage de la médecine, mais également la pratique de la médecine en prenant en compte l'évaluation des pratiques médicales et de la qualité des soins. Elle concerne les domaines de la médecine, de la psychiatrie, de l'odontologie, de la pratique infirmière, la kinésithérapie, la santé publique...

1. 1. Définition

Dans l'expression « Evidence based medicine », le terme « evidence » signifie preuve et non pas évidence.

Comme le décrit Sackett dans l'article du BMJ de 1996 :

«La médecine fondée sur les preuves consiste à utiliser de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient.

Sa pratique implique que l'on conjugue l'expertise clinique individuelle avec les meilleures preuves cliniques externes obtenues actuellement par la recherche systématique. Par expertise clinique individuelle on entend la capacité et le jugement que chaque clinicien acquiert par son expérience et sa pratique clinique.»

Les preuves considérées comme de plus haut niveau sont issues d'études cliniques systématiques, par exemple les essais cliniques randomisés. L'EBM consiste donc à fonder les décisions cliniques sur les connaissances théoriques et sur les preuves scientifiques, tout en tenant compte des préférences des patients. En aucun cas cependant, ces preuves ne peuvent remplacer le jugement et l'expérience du médecin, ce qui explique que la médecine factuelle complète et remet en question la pratique médicale traditionnelle mais ne la remplace pas.

Par ailleurs, ce rôle très important accordé aux preuves a fait l'objet de critiques. Il est aussi important d'acquérir une formation méthodologique afin de pouvoir évaluer et critiquer la validité des preuves, que d'en déterminer les limites.

L'EBM, conçue comme une méthodologie explicite de recherche des meilleures preuves disponibles pour résoudre un problème clinique, se fait selon quatre étapes :

- 1 - la formulation du problème médical en une question claire et précise.
- 2 - la recherche dans la littérature des articles les plus pertinents en rapport avec la question posée.
- 3 - l'évaluation de la fiabilité et de l'applicabilité des conclusions extraites des articles retenus, la pertinence clinique.
- 4 - l'intégration des conclusions retenues pour répondre à la question initiale posée.

Quelques définitions de l'EBM: Voir annexe 1 : définitions

1. 2. Historique et évolution

1980 : la formalisation du concept de la médecine fondée sur les preuves est née dans les années 1980 au sein de la Faculté de médecine McMaster (Ontario, Canada).

1992 : publication par l'Evidence-Based Medicine Working Group, dont Haynes et D.L. Sackett font partie, d'un article dans le JAMA :

Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 1992, 268 (17), 2420-5

1993 : Shin JH, Haynes RB, Johnston ME. Effect of problem-based, self-directed undergraduate education on long-life learning. *Can Med Assoc J*, 1993, 148 (6), 69-76

1994 : Sackett DL. The Cochrane Collaboration [editorial]. *ACP Journal Club*, 1994, 120 (Suppl 3) A11-Jun

1995 : Création de la revue Evidence-based Medicine par le BMJ.

1996 : Publication de l'article référence de DL Sackett W.M.C. Rosenberg, J.A.M. Gray, R. B. Haynes, W. Scott Richardson

Sackett D.L. et al. Evidence-Based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-2.

1997: David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson Evidence Based Medicine How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, 1997

1997: Création du terme MeSH **Evidence-Based Medicine**

“The process of systematically finding, appraising, and using contemporaneous research findings as the basis for clinical decisions. Evidence-based medicine asks questions, finds and appraises the relevant data, and harnesses that information for everyday clinical practice.

Evidence-based medicine follows four steps: formulate a clear clinical question from a patient's problem; search the literature for relevant clinical articles; evaluate (critically appraise) the evidence for its validity and usefulness; implement useful findings in clinical practice. The term "evidence based medicine" was coined at McMaster Medical School in Canada in the 1980's to label this clinical learning strategy, which people at the school had been developing for over a decade". (From BMJ 1995;310:1122)

1999: Publication de l'article

Issacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine BMJ, 1999,319,1618.

2000 : Publication du livre Girard M. L'EBM au chevet du malade. SNFCP, 2000. Paris.

2008: Montori V.M.; Guyatt G.H., Progress in Evidenced-Based Medicine, JAMA 2008, 300 (15), 1814-1816

2009 Carretier J., Bataillard A. and Fervers B La place du patient dans la médecine factuelle. Journal de chirurgie 2009 146:6 (537-544)

2010 Molliex S. and Samama C.-M. La médecine factuelle et la «vraie vie»: pourquoi les cliniciens n'appliquent-ils pas les référentiels ? Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation 2010 29:12 (859-861)

2011 Hróbjartsson A. and Boutron,. Blinding in randomized clinical trials: Imposed impartiality, Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011 90:5 (732-736)

1. 3. Le paradigme EBM

L'EBM combine :

Les preuves (les données de la recherche)

La connaissance du médecin (l'expérience clinique)

Le choix du patient (ses préférences)

En effet, l'EBM est fondée sur :

- **les données de la recherche:** le clinicien doit consulter la littérature scientifique originale pour résoudre les problèmes cliniques et proposer une prise en charge optimale au patient.
- **l'expérience clinique:** la connaissance du médecin, son expérience clinique doit se fonder sur une analyse systématique des observations cliniques, de manière reproductible et non biaisée, en évitant toute interprétation intuitive de l'information.
- **les préférences du patient** et de son entourage.

La décision médicale se prend en prenant en compte ces trois paramètres.

cf.

- Les articles du JAMA de 1993
- L'article de Krahn M. ; Naglie G., paru dans le JAMA The next step in guideline development: incorporating patient preferences JAMA, 2008, 300(4), 436-8
- Et la réponse à l'article Murad M.H. ; Montori V.M., Guyatt G.H. Incorporating patient preferences in evidence-based medicine, JAMA, 2008, 300 (21), 2483, author reply [2483-4.]

2. Critiques et limites de l'EBM

Les deux principales objections faites à l'EBM invoquent

- le fait que dans de nombreux cas, les preuves sont absentes
- et qu'il est aussi difficile d'appliquer à un patient précis les conclusions d'une étude générale.

C'est pourquoi, il est important de séparer l'EBM au niveau institutionnel et santé publique et l'EBM pour la décision clinique individuelle.

Il existe ainsi un manque d'études et de données scientifiques, et donc de preuves, pour un certain nombre d'actes cliniques ou d'études non représentatives des malades auxquelles elles prétendent s'appliquer. Ainsi « ce qui est blanc ou noir dans une revue scientifique peut rapidement devenir gris dans la pratique clinique » : c'est ce que Naylor a défini comme les « **Grey zones** » (cf. Naylor C.D., Grey zones of clinical practice : some limits to evidence-based medicine, Lancet, 1995, 345 (8953), 840-2

Une absence de preuve d'efficacité d'un traitement ne prouve pas forcément l'inefficacité de ce traitement, surtout pour un patient donné.

Certains soins pour lesquels des preuves sont inexistantes peuvent ainsi être, à tort, qualifiés de « prouvés non efficaces ».

cf. Editorial : Preuve adaptée : reconnaître les limites de l'Evidence Based Medicine.- Minerva 2008, 7 (5), 65

<http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?vol=7&nr=5>

Cette approche factuelle, « probante », de la pathologie et du traitement s'appuie sur des modèles statistiques où la pathologie n'est pas envisagée du point de vue de l'individu, mais du point de vue d'un groupe, d'une population. Les preuves collectées proviennent presque exclusivement d'essais contrôlés randomisés et de méta-analyses.

Biais dans les études

- Les sponsors conçoivent les essais cliniques randomisés (ECR / RCT) afin d'obtenir des résultats positifs
- De nombreux ECR / RCT excluent de nombreux patients, comme les enfants, les femmes enceintes, des patients avec des comorbidités, les personnes âgées

Les résultats de ces essais cliniques randomisés et de ces méta-analyses démontrent l'efficacité comparée d'un traitement pour un patient randomisé « moyen » ou « standard ». Ce patient standard ne ressemble pas forcément au patient réel que l'on voit en pratique clinique, en particulier les patients souffrant de polyopathologies. En effet, les essais cliniques randomisés (ECR), l'outil méthodologique principal de l'EBM sont insensibles aux données contextuelles se rapportant à l'individualité des patients.

Recherche clinique / versus l'individualité des patients

- Souvent les patients inclus dans les ECR / RCT diffèrent des patients vus dans la pratique quotidienne
- L'EBM accorde plus d'importance au soin des populations qu'aux individus
- Les résultats statistiques sont focalisés sur les résultats de grands groupes de patients

Ces essais cliniques ne reflètent pas non plus les événements importants qui se produisent après randomisation et entraînent une modification du traitement.

Les informations valides et exactes aujourd'hui ne seront pas forcément valables demain, ce qui pose la question de la mise à jour de ces preuves et de l'intégration de l'innovation et de la découverte.

Enfin, cette méthodologie des preuves rencontre deux autres limites : le fait que les données publiées pour une même thérapie privilégient le traitement à la prévention et que l'information concernant les essais randomisés n'est pas toujours disponible en ce qui concerne l'étiologie, le pronostic et le diagnostic.

La recherche de données probantes ne doit donc pas remplacer la capacité de jugement du médecin ou de l'équipe soignante, et ceux-ci doivent relativiser les protocoles d'action clinique par une prise en compte contextualisée du patient.

C'est pourquoi la méthodologie de l'EBM doit intégrer ces objections et inclure une dimension critique dans son projet.

- Feinstein AR, Horwitz RI
Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine"
Am J Med, 1997, 103 (6), 529-535
- Réponse à l'article de DL Sackett
Comment in: BMJ. 1996 313(7050):169-70;
BMJ, 1996 313 (7050) 170-1: author reply

« D'une argumentation basée sur des preuves hiérarchisées vers une argumentation sur des preuves adaptées. Une argumentation basée sur des preuves hiérarchisées est à la base de la démarche systématique de l'EBM quand il s'agit d'évaluer si une intervention précise apporte ou non un bénéfice en termes de santé. L'étude randomisée contrôlée est avancée comme gold standard. Son protocole de recherche, son analyse statistique des résultats, sa structure de rapport, avec l'anglais comme support linguistique, offrent une grande standardisation permettant une diffusion internationale rapide et une implantation éventuelle des résultats

Ce type de protocole a apporté au médecin une aide inégalée dans sa pratique clinique. Notre démarche actuelle pour aborder des affections fréquentes en cardiologie, en pneumologie, en infectiologie et en oncologie serait inconcevable sans l'aide de RCTs de bonne qualité. Toutes les formes de soins ne se prêtent cependant pas à cette méthode de recherche. Ces limites peuvent être de nature méthodologique, financière, culturelle comme éthique et forcent les chercheurs à se rabattre sur des protocoles d'étude situés plus bas sur l'échelle hiérarchique des niveaux de preuves sans pour autant être des études moins importantes. Les exemples sont légion dans ce domaine : interventions chirurgicales, maladies très rares, différences trop importantes entre les groupes de patients ne permettant pas d'obtenir des résultats univoques, interventions préventives nécessitant l'inclusion d'échantillons numériquement fort importants de patients et des années pour mettre en lumière un bénéfice au point de vue santé.

Dans plusieurs domaines, certainement en première ligne de soins, il n'y a pas ou peu de données d'études disponibles et il faut faire appel aux meilleures preuves disponibles, extrapolations sur base de considérations physiologiques ou consensus professionnel. Menace, dans ce cas, le piège d'une différence devenue impossible à faire entre « absence de preuve d'efficacité » et « preuve d'absence d'efficacité ».

Certains soins pour lesquels des preuves sont inexistantes peuvent être, à tort, qualifiés de « prouvés non efficaces ». Certaines formes de dispensation d'aide consistant essentiellement en soins, tels les soins palliatifs ou les soins aux personnes très âgées, ne peuvent être évaluées que dans des études qualitatives de données narratives. Ce serait une perte

importante que de ne pas prendre en considération l'attention, l'implication, le soin et le temps investi en l'absence de preuve forte d'efficacité. Une preuve forte est un argument fascinant, mais se limiter à ce qui est nécessaire parce que prouvé est un appauvrissement inhumain du champ des soins de santé ».

- Editorial: Preuve adaptée : reconnaître les limites de l'Evidence Based Medicine
Minerva 2008; 7(5), 65

- SAVARD G.
Enjeux et limites de la médecine factuelle (Evidence-based medicine)
Mémoire de DEA en éthique médicale et biologique : Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Necker : 2003.

- LEMIENGRE M.
Editorial: Preuve adaptée : reconnaître les limites de l'Evidence Based Medicine
Minerva, 2008; 7(5), 65-65

- KINNAERT P.- La chirurgie factuelle : aspects éthiques et méthodologiques
Revue Médicale de Bruxelles, 2006, 27 , 451-8
<http://www.amub.be/rmb/article.php?id=283>

- LESAGE A. D., STIP E., GRUNBERG Fr.- « What's up, doc? » Le contexte, les limites et les enjeux de la médecine fondée sur des données probantes pour les cliniciens (Evidence-Based Medicine)
Canadian journal of psychiatry, 2001, 46 (5), 396-402
<https://ww1.cpa-apc.org/Publications/Archives/CJP/2001/June/June2001.asp>

- MASQUELET A.C.
Evidence based medecine (EBM) : quelle preuve a-t-on que la médecine basée sur la preuve apporte un réel bénéfice ? What proof do we have EBM has brings a true benefit?
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2010, 9 (3) : 27-31
http://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2010_9_3_027x031.pdf

Résultats contradictoires

- Il arrive que les différents essais cliniques et méta-analyses conduisent à des résultats contradictoires.

- wine is good for health versus wine is dangerous for health

<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/alcool>

2 Drouet L. Journal des Maladies Vasculaires 2009 34:4 (249-252)

Can evidence-based medicine lead to two contradictory opinions? Wine, a toxin? Or is there a beneficial effect, particularly a cardiovascular effect, with regular moderate consumption? L'Evidence-based medicine peut conduire à des opinions contradictoires? Vin, une toxine? Ou y a-t-il un effet bénéfique, en particulier un effet cardio-vasculaire, avec une consommation modérée régulière?

L'EBM ne va pas dans le sens de l'innovation

- La chirurgie actuelle et la chirurgie de l'avenir progresse surtout avec les nouvelles technologies. Les techniques chirurgicales évoluent plus vite que le temps nécessaire à réaliser un essai clinique.

L'environnement clinique

- Un chirurgien travaille avec une équipe, dont les membres doivent être compétents.
- Les RCT n'étudient pas et ne contrôlent pas l'environnement clinique.
- Les traitements psychiatriques ne donnent pas les mêmes résultats dans des environnements différents.

3. Les étapes

La démarche EBM est une démarche systématique.

1. Formuler la question clinique de façon claire et précise
2. Chercher l'information pertinente dans la littérature
3. Evaluer la validité de l'information
4. Appliquer au patient

3. 1. Formuler la question clinique

La question se formule selon le modèle PICO. Modèle élaboré par la Cochrane Collaboration. Les questions posées concernent le diagnostic, l'étiologie, le traitement, le pronostic.

Modèle PICO :

1. **P** : Patient (âge, sexe...) et problème qu'il pose
Who is affected ?
2. **I** : Intervention : qu'est-ce qui est envisagé ? Qu'est-ce qui est fait ?
What is being done ?
L'intervention envisagée peut-être une méthode de diagnostic ou de traitement.
3. **C** : Comparaison par rapport à une autre intervention
How effective are different interventions?
4. **O** : "Clinical Outcome of interest" : ou issue clinique recherchée
Does it work?

Un exemple d'utilisation de la méthode PICO : les Standard Options et Recommandations (SOR)

La Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) a élaboré un modèle de recherche bibliographique fondé sur la méthode PICO et appliqué au cancer :

La typologie des modules de recherche SOR construit un enchaînement logique des questions que le médecin doit se poser :

1. "Pathologie" est composé de:
 - a. "site de la tumeur", ex: *peau*, ou "autre pathologie", ex *douleur, anémie*.
 - b. "type histologique ", ex : *adénocarcinome, mélanome*
2. "Stade de la Tumeur", ex: *in situ, métastatique*
3. "Population", ex: *personne âgée, enfant, femme*
4. "Etape d'intervention", ex: *diagnostic, classification, stade, traitement, suivi*
5. "Intervention", ex: *traitement endocrine, letrozole, chimiothérapie*

6. “Les filtres méthodologiques” combinent
 - a. “type d’étude”, ex: *controlled clinical trial*
 - b. “autre aspect méthodologique de l’étude”, ex: *essai étude en double aveugle, sensibilité ou spécificité d’un test diagnostique*
 - c. “filtre d’exclusion” permet d’exclure l’information non pertinente, ex : *étude de cas, lettre*

Exemple d’application de ces modules pour l’élaboration d’une stratégie de recherche concrète :

Il faut formuler la question en utilisant l’adaptation du modèle PICO. L’information minimale requise est celle de la pathologie (site de la tumeur pour un cancer) et, soit celle du type d’intervention, soit celle du test d’intervention. La question doit aboutir à une équation de recherche logique.

Exemple : Efficacité de la radiothérapie dans les cancers du sein non métastatique.

Pathologie: **breast carcinoma**

Stade de la Tumeur: **non metastatic**

Intervention testée: Meilleur type d’étude : **randomised controlled trial**

➤ **breast carcinoma AND non metastatic AND radiotherapy AND randomised controlled trial**

Les bases de données doivent alors être interrogées selon cette équation de recherche.

Les différents champs (zones) que l’on peut interroger sont:

- pathology
- tumour stage
- population
- management step
- intervention
- methodological filter

Site : <http://www.e-cancer.fr/>

3. 2. Chercher l’information pertinente dans la littérature

La deuxième étape de l’EBM consiste à chercher dans la littérature les articles les plus pertinents qui permettent de répondre à la question posée.

Chercher d’abord dans les bases de données : ne pas oublier que Pubmed n’offre qu’une partie des références de la littérature mondiale, et qu’il est donc nécessaire d’interroger d’autres bases de données, rechercher dans la littérature grise, par exemple les guidelines, les recommandations pour la pratique clinique (RPC).

Utilisez les mots clefs et le langage naturel pour interroger les bases de données. A partir de la question posée au départ, il faut élaborer une stratégie de recherche.

Les glossaires donnent une définition des termes utilisés en épidémiologie et en Médecine fondée sur les niveaux de preuves.

Glossaires électroniques :

- Bandolier : <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/glossary.html>
- Cochrane <http://www.cochrane.org/glossary>
- Clinical Epidemiology & Evidence-based Medicine Glossary <http://www.cebm.utoronto.ca/glossary/>
- Center for Evidence Based Emergency Medicine <http://ebem.org/definitions.html>
- EBM Glossary <http://www.vetmed.wsu.edu/courses-jmgay/GlossClinEpiEBM.htm>

Glossaires imprimés :

- Van Driel M., Chevalier P. Glossaire Evidence-Based Medicine : Principaux termes épidémiologiques et statistiques utilisés en Evidence-Based Medicine Minerva, 2008, 96 p.
(Pour le commander : <http://www.minerva-ebm.be/fr/lexicon.asp>)
- Sharon E.S., Richardson W.S., Glasziou P. et al. Médecine fondée sur les faits, 3^{ème} édition Masson, 2007.- Annexe 2 : Glossaire pp. 269-276

3.2.1. Les bases de données

▪ **BMJ Clinical Evidence**

Synthèse, guide et répertoire sur les effets des interventions et traitements cliniques communs et les stratégies de prévention, à partir des revues méthodiques et des essais cliniques contrôlés. Produite par le BMJ Publishing Group.

▪ **Cochrane**

La Cochrane Library est la base de données d'Evidence Based Medicine la plus pertinente. Créée en 1993, la Cochrane Library est produite par la Cochrane Collaboration. Son objectif est d'assurer la dissémination des résultats des essais cliniques et des méta-analyses par la création d'une base de données évaluant l'efficacité des thérapeutiques et des stratégies thérapeutiques dans les différents domaines de la médecine. La Cochrane Library est composée de six bases, dont la plus importante est The Cochrane Database of systematic Reviews. La mise à jour est mensuelle.

▪ **Current Contents :**

Les Current Contents est une base de données multidisciplinaire de sommaires de revues, la mise à jour est quotidienne. La base de données n'a pas de thésaurus, la recherche se fait en langage naturel.

La base Clinical Medicine et la base Life Sciences indexent des revues et des livres, des comptes-rendus de congrès.

▪ **Embase :**

La base de données EMBASE.com produite par Elsevier indexe 7 500 périodiques de 70 pays, référence de nombreux articles de la littérature européenne et japonaise, cette base de données référence des articles de périodiques (95%) et de la littérature grise (5%) depuis 1974.

Elle offre plus de 24 millions de références. Mise à jour quotidienne dans le domaine biomédical, possède deux spécificités : la pharmacologie et la toxicologie.

Dans la base de données Embase : Lorsque vous interrogez avec le mot clef « evidence based medicine », vous obtenez également les articles indexés avec les mots-clés « consensus development », « meta analysis », « outcomes research », « randomized controlled trial », « systematic review ».

- **Pubmed :**

- **Infobanque AMC :**

http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/2.htm

L'Infobanque AMC est une banque de données contenant les guides de pratique clinique (GPC) factuels. L'Association médicale canadienne en assure la mise à jour. La banque de données contient actuellement plus de 1200 GPC rédigés ou adoptés par une organisation médicale ou de santé faisant autorité au Canada.

- **National Guidelines Clearinghouse :**

<http://www.guideline.gov/>

Site américain qui offre les recommandations de bonne pratique clinique. Le site est subventionné par l'Agency for Healthcare Research and Quality, en partenariat avec l'American Medical Association and l' American Association of Health Plans.

- **Pedro :**

<http://www.pedro.org.au/>

Pedro est la base de données de la kinésithérapie fondée sur les preuves. Elle a été développée pour donner un accès rapide aux références bibliographiques et aux résumés des études contrôlées randomisées et des revues de synthèse de kinésithérapie. Les références les plus anciennes datent de 1929. La base de données est mise à jour chaque quinzaine.

3.2.2. Les revues

Pour faire des recherches dans les revues: utilisez le langage naturel

Voici la liste des principales revues d'EBM

- ACP Journal Club <http://www.acponline.org/>
- EBM online Evidence Based Medicine for Primary care and Internal Medicine <http://ebm.bmj.com/>
- Evidence Based Dentistry <http://www.nature.com/ebd/archive/index.html>
- Evidence Based Mental Health <http://ebmh.bmj.com/>
- Evidence Based Nursing <http://ebn.bmj.com/>
- Journal of Evidence-Based Health Care <http://www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=1744-1595>
- Minerva <http://www.minerva-ebm.be/fr/home.asp>
- BMJ British Medical Journal <http://www.bmj.com/>
- Lancet <http://www.thelancet.com/>
- New England Journal of Medicine <http://content.nejm.org/>

3.2.3. Les sites Internet

Pour faire des recherches dans les sites Internet : utilisez le langage naturel

Sélection de sites Internet :

Sites francophones :

- Institut National du cancer INCA (France) : <http://www.e-cancer.fr>

- CEBAM Centre belge de la Cochrane collaboration (Belgique) :
<http://www.cebam.be/fr/pages/default.aspx>

Le CEBAM a pour but premier de former les soignants et les patients à la démarche de l'EBM (la médecine basée sur les preuves) : consulter et analyser les informations médicales qui sont scientifiques, pertinentes et validées, et les intégrer dans les décisions qui concernent les soins de santé.

En tant que branche belge de la COCHRANE Collaboration, le CEBAM est aussi responsable de diffuser les revues systématiques existantes (il en existe déjà plus de 2.000), et de contribuer à en créer de nouvelles.

- Evidence Based Medicine MINERVA (Belgique) :
<http://www.minerva-ebm.be/fr/home.asp>

Le site donne accès à une revue, Publication soutenue par les Centres académiques de médecine générale et la Société scientifique de médecine générale, des liens.

- CEPIC Centre d'Epidémiologie clinique (Suisse) :
<http://www.chuv.ch/ceplic/>

Les missions du Centre d'épidémiologie clinique (CepiC) comprennent des activités de service, d'enseignement et de recherche et développement. Fournir un appui aux collaborateurs quant aux méthodes de la recherche clinique appliquée. Conduire des travaux de recherche et développement relatifs à l'évaluation, l'élaboration, l'adaptation, l'appropriation, la diffusion et la mise en œuvre des recommandations pour la pratique clinique. Conduire des revues systématiques.

- OMS Réseau de bases factuelles en santé :
<http://www.euro.who.int/HEN?language=French>

Le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe a instauré le Réseau des bases factuelles en santé afin de permettre un accès rapide à des informations et des connaissances sanitaires indépendantes et fiables. Le Réseau offre les services suivants: des réponses aux questions de politique sanitaire sous forme de rapports de synthèse et de résumés fondés sur des bases factuelles ; un accès facile aux sources de bases factuelles et d'informations (sites Web, bases de données et documents) ; conjointement avec l'Observatoire européen des systèmes et des politiques de santé, des synthèses axées sur les systèmes de santé et pertinentes pour les États membres de la Région européenne.

Sites anglophones :

- CBEM OXFORD (UK) :
<http://www.cebm.net/>

Le Centre for Evidence-Based Medicine à Oxford au Royaume Uni a pour but de promouvoir une aide et des ressources gratuites aux médecins, cliniciens, enseignants intéressés d'apprendre l'EBM.

- National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) :
<http://www.nice.org.uk/>

NICE une organisation indépendante qui a la responsabilité de fournir des « national guidances » nationaux pour promouvoir la bonne santé, prévenir et traiter les maladies.

- Centre for Evidence-Based Child Health :
http://www.ich.ucl.ac.uk/ich/academicunits/Centre_for_evidence_based_child_health/Homepage

Le Centre pour l’Evidence-Based Child Health est situé dans le Centre d’épidémiologie et de Biostatistiques pédiatriques. Il a été créé en 1995, et fait partie du réseau national des Centres for Evidence-Based Health Care.

- Center for Evidence Based Mental health (UK) :
<http://www.cebmh.com/>

Le CEBMH est situé à Oxford, et fait partie du réseau national des Centres for Evidence-Based Health Care. Le CEBMH participe à la diffusion des bonnes pratiques cliniques à travers un programme de travail qui coordonne la formation, les publications et la recherche.

- Center for Reviews and Dissemination (UK) :
www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/

Le Centre for Health Evidence a été créé pour aider les patients, les médecins et les décisionnaires.

Le Centre for Reviews and Dissemination est un département de l’ Université d’York et fait partie du National Institute for Health Research ; il réalise des revues systématiques qui évaluent les effets des traitements et l’organisation des services de santé.

- Evidence Based Neurology (Canada) :
<http://www.cnsuwo.ca/ebn/>

Le site de l’University of Western Ontario enrichit et améliore l’information disponible pour les professionnels et les patients en s’appuyant sur les preuves de la pratique en neurologie.

- Evidence Based Emergency Medicine (USA) :
<http://ebem.org/index.php>

Le groupe de travail EBEM s’investit pour développer les ressources en médecine d’urgence, et pour enseigner l’enseignement de la médecine fondée sur les preuves dans cette spécialité.

- National Guideline Clearinghouse (USA) :
<http://www.guideline.gov/>

Les National Guideline Clearinghouse™ (NGC) est une ressource publique de guides de bonne pratique fondée sur les preuves. Le NGC a été créé par l’ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services. Le NGC a été créé en partenariat avec l’American Medical Association.

- Pediatric Critical Care :
<http://pedscm.org/>

Le site est une ressource multidisciplinaire et pratique pour la pédiatrie fondée sur les preuves.

3. 3. Evaluer la validité de l'information

Hiérarchie des preuves:

- **RCT gold standard: haut niveau de preuve**
- **Case report: bas niveau de preuve**

L'analyse critique de la littérature médicale peut être définie comme une méthode standardisée d'analyse de l'objectif, de la méthode, des résultats et de la pertinence d'une étude, publiée ou non, dans le but d'en évaluer la qualité et de pouvoir en définir le niveau de preuve.

La sélection et l'évaluation des articles se font d'abord en fonction du niveau de preuves. Tous les articles ne sont pas au même niveau : une méta-analyse ou une revue systématique apportent des niveaux de preuves supérieurs à ceux obtenus dans des études de cas ou des études transversales.

Pyramide des preuves :

Littérature de synthèse : Méta-analyses, Revues systématiques

Etudes individuelles : Essais contrôlés randomisés, Etudes de cohortes, Etudes de cas-témoins, Etudes transversales, Séries de cas

La Haute Autorité de Santé classe les articles selon trois grades A, B ou C. Voir ci-dessous.

Mais une seconde évaluation critique doit porter sur le contenu des articles, même si ceux-ci relèvent d'un niveau supérieur de preuves. Pour cela il faut pouvoir porter un regard critique sur les essais cliniques et les méta-analyses.

Les articles publiés peuvent manquer de rigueur méthodologique. Y a-t-il eu une analyse statistique ? Ou l'article est-il simplement descriptif ? L'article peut comporter des biais statistiques. Y a-t-il un biais dans la constitution des échantillons, dans le suivi des patients ? Quels sont les critères d'inclusion et d'exclusion, y a-t-il eu une distribution aléatoire des patients ?

Michel Cucherat, professeur à l'Université de Lyon1, a écrit plusieurs documents méthodologiques sur la lecture critique :

Cucherat M. : La lecture critique des essais cliniques

<http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/>

Cucherat M. : L'évaluation thérapeutique et le niveau de preuve

Revue du Praticien, 2008, 58 (7), 789-793

Cucherat M. : Lecture critique des méta-analyses.

<http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/metaanalyse/frame1.htm>

Cucherat M., Leizorovicz A. : Bienvenue dans MF-Calc, la calculette de la médecine factuelle

<http://www.spc.univ-lyon1.fr/mfcalc/>

Il existe plusieurs guides pour apprendre à évaluer :

Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

Le guide de la Haute Autorité de Santé :

- Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique Avril 2013

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

- Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations 2000 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

L'objectif de ce guide méthodologique est de présenter les principes permettant :

1. de trouver et sélectionner les informations utiles pour la réalisation d'une revue systématique en santé,
2. d'analyser de manière critique les articles sélectionnés et définir leur niveau de preuve,
3. de rédiger une synthèse de la littérature médicale ainsi que des recommandations professionnelles,
4. d'attribuer une gradation aux recommandations professionnelles produites.

Dans ce guide vous trouverez plusieurs d'analyses. En voici un exemple :

| GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHESE | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Titre et auteur de l'article: _____ | | | |
| Rev/Année/Vol/Pages _____ | | | |
| Thème de l'article : | | | |
| | Totalement | Partiellement | Pas du tout |
| 1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Méthodologie | | | |
| 2.1. Procédures de sélection | | | |
| • L'auteur décrit ses sources de données | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les critères de sélection des études sont pertinents | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Les études non publiées sont prises en compte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.2. Méthode d'analyse | | | |
| • Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Résultats | | | |
| • L'auteur décrit les résultats | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • L'auteur commente la validité des études choisies | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Ses conclusions s'appuient sur des données | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

fiables dont les sources sont citées

4. Applicabilité clinique

- La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée

Commentaires :

Ce guide propose un certain nombre d'outils (grilles d'analyse d'articles, médicaux ou économiques, échelles de gradation du niveau de preuve des articles, échelles de gradation des recommandations) utiles pour les professionnels de santé et pour toute personne souhaitant lire de manière critique des articles médicaux, dans le but notamment d'élaborer des recommandations professionnelles. Ces outils sont couramment utilisés par la HAS dans ses propres travaux.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve : par exemple, essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve par exemple, études cas-témoin, séries de cas.

Autres guides :

- o Guide publié dans le JAMA de I à XXV de 1993 à 2000
- o Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)
<http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreeinstrumentfinal.pdf>
- o Prisma PRISMA stands for Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.
<http://mc.libguides.com/content.php?pid=253694&sid=2094354>
- o BMJ series
<http://www.bmj.com/bmj-series/bmj-series>
- o Cochrane Tutoriel: Fiches de lecture critique
<http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr/fiches-de-lecture-critique>
- o CEBM oxford
<http://www.cebm.net/>
- o HAS
<http://www.has-sante.fr/>

Voir annexe 2

Voir annexe 3

3. 4. Appliquer au patient

La médecine factuelle a pour but d'améliorer la prise en charge des patients.

Le plus important n'est pas de pratiquer une médecine fondée sur les preuves, mais de savoir dans sa pratique jusqu'à quel point ce qu'on fait est conforté par la science, voire contredit les preuves.

Le choix du patient Qu'est-ce que le consentement éclairé?

Pourquoi le médecin accepte d'inclure un patient dans le protocole d'un essai clinique randomisé

- Attraction scientifique, avancement de la science, attraction pour la publication scientifique, avancer dans la carrière.

2 Pourquoi le patient d'être inclus dans un protocole?

- Confiance dans le médecin, desir de plaire au médecin, desir de contribuer à l'avancement de la science, le goût du risque.....

EBM : Paradigme du choix du patient

- Le choix du patient.
Le consentement droit nouveau du patient ou imposture ? / sous la direction de Jean-Paul Caverni et Roland Gori. Paris : In Press 2005
- Aujourd'hui avec Internet les patients ont accès à différentes informations
- Rôle des associations de patients
- Souvent le « choix thérapeutique » est une illusion
Jouet J.-P. Hematologie 2010 16:4 (316-317) L'illusion du choix thérapeutique choice
- Le médecin doit garder la responsabilité envers les patients et ne pas lui laisser l'illusion d'un choix qu'il n'a pas.
cf. Hassan M. M.; Montori V. M. ; Guyatt G. H.
Incorporating Patient Preferences in Evidence-Based Medicine
JAMA, 2008, 300(21), 2483

Les preuves d'une étude ne sont applicables à un patient donné que si celui-ci est semblable aux patients inclus dans l'étude. Quels sont les bénéfices et les risques à appliquer à ce patient le traitement de l'étude ?

Décider sur quelles preuves, "évidence" ? Qui va décider? Le choix du patient est souvent le choix du médecin.

Voir aussi les articles parus dans la revue « Médecine » :

- 1. S. Taïeb, P Vennin, P. Carpentier
Première partie : décider, sur quelle « evidence » ? Concepts et outils
Médecine, 2005, 1 (2), 90-2

« L'expérience clinique doit être basée sur l'analyse systématique des observations cliniques, de manière reproductible et non biaisée, en évitant toute interprétation intuitive de l'information. »

La compréhension des règles méthodologiques permettant l'évaluation des niveaux de preuves est indispensable pour interpréter correctement la littérature sur la causalité, le pronostic, les tests diagnostiques et la stratégie thérapeutique.

Ces deux premières données ne sont en aucun cas suffisantes pour permettre une prise de décision. La discussion sur les préférences du patient fait partie intégrante du processus. »

- 2. Taïeb S. ; Vennin P. ; Carpentier P.
Deuxième partie : EBM et pratiques médicales. Concepts et outils
Médecine, 2005, 1 (3), 135-6

« La méthodologie statistique utilisée pour estimer l'intérêt d'un traitement ou d'un examen diagnostique est la base d'une pratique fondée sur les preuves. Mais elle ne saurait tenir lieu ni de démonstration, ni de preuve.

Le médecin a besoin de *recommandations claires et synthétiques*, ces synthèses sont *nécessaires*. La pratique montre qu'elles ne sont en aucun cas *suffisantes*.

La décision médicale repose sur l'addition de faits (les conséquences des choix) et de préférences (les valeurs de l'individu par rapport accès choix). Dans ce contexte, *incertitude* et *variabilité* permettent de définir le degré de *flexibilité* des choix envisagés. »

- 3. Taïeb S. ; Vennin P. ; Carpentier P.
EBM et choix du patient (3) : avec quelle information ? Concepts et outils
Médecine, 2006, 2 (1), 36-7

« Pour le médecin qui délivre l'information, il paraît important d'évaluer son propre mode de fonctionnement, au mieux de type « délibératif », qui variera en fonction des patients, des situations cliniques, des alternatives thérapeutiques.

La jurisprudence exige un consentement « *libre, éclairé et conscient* ». Le consentement doit être éclairé par une « *information simple, approximative, intelligible et loyale* ».

Au-delà des aspects légaux et moraux, le but est de permettre une participation active du patient à l'élaboration du plan de soins qui le concerne. »

« Le rapport de l'ANAES sur l'information des patients dissocie une conception défensive de l'information dans le but de se prémunir contre un procès, d'une conception positive dans le but de mettre le patient en situation de comprendre ce qui lui est proposé.

- ANAES. Information des patients Recommandations destinées aux médecins.
Service des recommandations professionnelles. Paris ; 2000

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272040/informations-des-patients-recommandations-destinees-aux-medecins

- 4. Taïeb S. ; Vennin P. ; Carpentier P.
EBM et choix du patient : pour quelle décision ? Concepts et outils
Médecine, 2006, 2 (2), 80-3

« Le besoin de participation à la décision médicale varie selon les patients, le moment, le stade de la maladie.

Ni le type de traitement, ni l'âge, ni le milieu socio-économique, ni même le stade de la maladie ne sont réellement significatifs pour expliquer cette grande variabilité.

Les obstacles réels semblent principalement liés à l'attitude du médecin confronté aux incertitudes de sa pratique.

Le partenariat est à construire entre preuves, incertitudes et préférences du patient. »

- 5. Taïeb S. ; Vennin P. ; Carpentier P. ;
EBM et choix du patient (5) Evidence-based medicine : la valeur de l'incertitude.
Concepts et outils
Médecine, 2006, 2 (3), 132-3

« L'EBM tente de mesurer la valeur de « l'incertitude » scientifique au lieu de l'évacuer ou de l'attribuer à l'incompétence.

Elle permet et suppose une autre relation médecin-patient : la mesure « quantitative » des avantages et des inconvénients du traitement exige de prendre en compte le « poids » que lui donnera le patient.

Le patient est nécessairement face à des choix thérapeutiques, d'autant plus qu'il s'agit de traitements aux bénéfices revus à la baisse et lourds de conséquences. Il est de notre devoir qu'il n'y soit pas seul. »

L'information francophone des patients

- o HAS espace grand public
Guides à destination des patients, alertes e-mail
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5071/grand-public?cid=c_5071
- o L' OHRI / IRHO outils d'aide à la décision pour les patients
<http://decisionaid.ohri.ca/francais/gpdo.html>

L'information anglophone des patients

- o Le NHS National Institute for Health and Clinical Excellence
NHS choices
NICE guidance for patients and the public
<http://www.nice.org.uk/patientsandpublic/>
- o L' American College of physicians
<http://www.acponline.org/>
- o Centre Cochrane Français Cochrane
<http://www.cochrane.fr/>

Annexe 1 – Définitions

* BMJ Editorials Evidence based medicine: what it is and what it isn't Sackett et al.
BMJ.1996; 312: 71-72

* CBEM (UK) Centre for Evidence Based Medicine <http://www.cebm.net/?o=1014>

* EBM Journal : Ecole de médecine McMaster à Hamilton (Canada) http://www.ebm-journal.presse.fr/EBM/atfolder.2006-03-07.5825788211/premiers_def/terme.php

* S. Taïeb Médecine 2005, 1 n°2 pp,90-92 concepts et outils Première partie: décider sur quelle 'evidence'? (France)
<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/med/e-docs/00/04/12/AA/article.md?type=text.html>

Annexe 2 - Méthodologie et outils d'analyse

- ADAPTE Adapte collabotation
<http://www.adapte.org/>
- CHEVALIER P. Concepts et outils en EBM: Lecture critique d'une méta-analyse
Minerva 2008 7(5); P80-80
<http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=1483>
- CHEVALIER P. Van DRIEL M. VERMEIRE E.
Evaluation de la qualité méthodologique des méta-analyses
<http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=1404>
- COCHRANE Collaboration Analysing data and undertaking meta-analyses
Statistical algorithms in Review Manager 5
http://www.cochrane.org/resources/handbook/Statistical_Methods_in_RevMan5.pdf
- COCHRANE Collaboration Presenting results and 'Summary of findings' tables
Considerations and recommendations for figures in Cochrane reviews: graphs of statistical data
http://www.cochrane.org/resources/handbook/Graph_recommendations9.pdf
- COCHRANE Collaboration Non-randomized studies
Data collection form for non-randomized studies
http://www.cochrane.org/resources/handbook/data_extraction.doc
Newcastle-Ottawa scale for assessing quality of a cohort study
http://www.cochrane.org/resources/handbook/NOS_cohort.doc
- CUCHERAT M. La lecture critique des essais cliniques
Service de Biostatistique et Service de
Faculté de médecine Laennec & CHU Lyon
<http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/>
- CUCHERAT M. MF-Calc, la calculette de la médecine factuelle
<http://www.spc.univ-lyon1.fr/mfcalc/>
- HAS ANAES Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations 2000
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf

Annexe 3 - User's Guide

- Oxman A.D., Sackett D.L., Guyatt G.H.
Users' guides to the medical literature: I. How to get started
JAMA, 1993, 270(17), 2093-2095
- Guyatt G.H., Rennie D.
Users' guides to the medical literature
JAMA, 1993, 270(17), 2096-2097
- Guyatt G.H., Sackett D.L. and Cook D.J.
- McGinn T.G. ; Guyatt G.H.; Wyer P. C.; Naylor C.D. ; Stiell I.G. ; Richardson W.S.; for the Evidence-Based Medicine Working Group
Users' Guides to the Medical Literature: XXII: How to Use Articles About Clinical Decision Rules
JAMA, 2000, 284 (1), 79-84
- Giacomini Mita K; Cook D.J.; for the Evidence-Based Medicine Working Group
Users' Guides to the Medical Literature: XXIII. Qualitative Research in Health Care B. What Are the Results and How Do They Help Me Care for My Patients?
JAMA, 2000, 284 (4), 478-482
- Richardson W. S.; Wilson M.C. ; Williams J.W. Jr ; Moyer V. A.; David N. C. ; for the Evidence-Based Medicine Working Group
Users' Guides to the Medical Literature: XXIV. How to Use an Article on the Clinical Manifestations of Disease
JAMA, 2000, 284 (7), 869-875
- Giacomini M. K.; Cook D. J.; for the Evidence-Based Medicine Working Group
Users' Guides to the Medical Literature: XXIII. Qualitative Research in Health Care A. Are the Results of the Study Valid?
JAMA, 2000, 284 (3), 357-362.
- Giacomini M. K.; Cook D. J.; for the Evidence-Based Medicine Working Group
Users' Guides to the Medical Literature: XXIII. Qualitative Research in Health Care B. What Are the Results and How Do They Help Me Care for My Patients?
JAMA, 2000, 284 (4), 478-482
- Richardson W. Scott; Mark C. Wilson; Williams J. W. Jr; Moyer V. A. ; Naylor C. D. , for the Evidence-Based Medicine Working Group
Users' Guides to the Medical Literature: XXIV. How to Use an Article on the Clinical Manifestations of Disease
JAMA, 2000, 284 (7), 869-875
- Guyatt G.H., Haynes R.B., Jaeschke R.Z., Cook D.J., Green L., Naylor C.D., Wilson M.C. and Richardson W.S.
Users' guides to the medical literature: XXV. Evidence-based medicine: Principles for applying the users' guides to patient care
JAMA, 2000 284 (10), 1290-1296



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/fr>

Sont autorisées la diffusion et la réutilisation de ce fichier sous réserve d'en citer l'auteur et uniquement à des fins non commerciales.