

**« Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité  
des soins et la régulation du système de santé,  
l'exemple du médicament »**

Rapport ministériel commandé par Mme Marisol TOURAINE, Ministre de la Santé :

**Auteurs :**

**- Professeur Bernard BEGAUD**

Université Bordeaux Segalen  
Université INSERM 657

**- Mme Dominique POLTON**

Présidente de la Commission des comptes de la santé

**- Franck VON LENNEP**

Expert ès protection sociale à la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

Rapport rendu en mai 2017, 105 pages.

Extraits permettant de mettre en doute la fiabilité de l'étude CNAMTS-ANSM-INSERM (Je souligne) :

**Page 4 :**

« On désigne sous le terme « données de vie réelle », ou « données de vraie vie », des données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais randomisés contrôlés, ECR), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc *a priori* la pratique courante. De telles données peuvent provenir de multiples sources : elles peuvent être extraites des dossiers informatisés de patients, ou constituer un sous-produit des informations utilisées pour le remboursement des soins ; elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple dans le cadre de procédures de pharmacovigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre d'études *ad hoc* ; elles peuvent également provenir du web, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc. »

**Page 5 :**

« La principale critique adressée aux études observationnelles est le **risque de biais pouvant entacher la validité des résultats** : les patients exposés et non **exposés n'étant pas – par construction – tirés au sort, les caractéristiques différentes des deux groupes peuvent expliquer, au moins en partie, les écarts observés. Et de fait, des biais de sélection ou de confusion ont été effectivement documentés dans certaines études** : c'est ainsi que les thérapies hormonales substitutives, recommandées en 2000 sur la base de résultats d'études observationnelles, ont montré dans un essai clinique publié en 2002 sur plus de 16 000 femmes des risques accrus de cardiopathie coronaire, cancer du sein, thrombose veineuse et AVC. Ces risques n'avaient pas été mis en évidence dans les études observationnelles du fait de la non prise en compte de facteurs de confusion tels que l'exercice physique, le tabac, le niveau d'éducation ou de revenu (5).

[...]

Ceci souligne l'importance des choix méthodologiques à opérer dans les études observationnelles pour optimiser leur niveau de preuve, les approches pouvant être différentes selon la question posée.

(5) Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33. »

**Page 6 :**

« Dès lors qu'un médicament est utilisé dans des conditions (âge et sexe des personnes traitées, durée de traitement,

sévérité de la maladie traitée, comorbidités, facteurs de risque, etc.) n'ayant plus grand chose à voir avec le cadre de l'évaluation initiale, la validité de l'extrapolation des données des essais cliniques vers la pratique réelle devrait être vérifiée, que ce soit en termes d'efficacité (*effectiveness*) ou/et de sécurité, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement coûteux ou d'un médicament massivement utilisé. »

### **Page 27 :**

#### **« *Transparence / publication des études***

Les études réalisées par l'ANSM et CNAMTS sont publiées sur les sites de ces institutions (rapports) et dans des articles scientifiques. Les programmes de travail des plateformes et les rapports d'études ne font pas en tant que tels l'objet de publications, mais les équipes publient les résultats des travaux sous forme d'articles dans les revues scientifiques. »

### **Page 64 :**

« En l'absence de soupçon concernant la conduite de la recherche, les conclusions des essais cliniques pré-AMM, contrairement aux études observationnelles, sont rarement contestées. Cela tient à la robustesse intrinsèque du plan expérimental vis-à-vis de l'inférence causale et au cadre très codifié des protocoles, assez semblables d'un essai à l'autre, qui leur confère un caractère rassurant. A l'inverse, pour nombre de personnes peu familiarisées avec les notions de santé publique, les études pharmaco-épidémiologiques paraissent de prime abord déroutantes. La multiplicité des méthodes et approches utilisées, pouvant parfois sembler ésotérique, les divergences d'estimation pouvant exister entre plusieurs études menées sur le même sujet et, surtout, **la possibilité de biais inhérents à l'approche observationnelle** peuvent susciter la méfiance vis-à-vis des résultats, surtout quand ils apparaissent dérangeants.

**Si, du fait de la relative facilité de mise en oeuvre, un nombre non négligeable d'études observationnelles de faible qualité sont publiées ou rendues publiques [...] »**

### **Page 65 :**

« Les approches observationnelles évaluent en « vraie vie », décrivent la réalité telle qu'elle est, sans intervenir en aucune manière ; en contrepartie, la robustesse des conclusions **est limitée par la possibilité de biais**, en particulier de confusion.

**La sensibilité des études observationnelles à ces biais et le fait que leurs résultats puissent influencer sur le niveau de prescription ou justifier des décisions sanitaires imposent donc des exigences particulières de rigueur et de transparence.»**

### **Page 65 toujours :**

« La mission considère que plusieurs éléments sont de nature à garantir la qualité des études observationnelles, pour que l'on puisse utiliser leurs résultats avec confiance.

- La première question, majeure, est celle de l'expertise : comme cela a été souligné ci-dessus, si on veut des études d'une qualité scientifique indiscutable, il faut des compétences. C'est vrai pour tous les acteurs, mais cela risque de l'être de manière cruciale pour les acteurs publics. Car les compétences de haut niveau en pharmaco-épidémiologie sont une ressource rare dans notre pays, et l'ouverture des bases de données médico-administratives risque d'accroître les tensions sur ces ressources. Si les pouvoirs publics veulent pouvoir garder une capacité de jugement propre, mener des études de manière indépendante sur certains sujets, se faire leur opinion en réutilisant les données source des études réalisées par d'autres, ils doivent non seulement garder mais même renforcer l'expertise dont ils disposent. C'est un enjeu de la mutualisation proposée précédemment.

- Il faut instaurer des procédures qui assurent la transparence, la rigueur scientifique, l'indépendance des résultats. De telles procédures existent dont on peut s'inspirer, car la France n'est pas la seule à être confrontée à ces questions (4.3.1).

- Enfin, une appropriation plus large des méthodes, notamment par ceux qui ont vocation à utiliser les résultats de ces études, et une diffusion de connaissances générales sur les types de protocoles utilisés, les biais possibles, les moyens de les contrôler, est sans doute de nature à favoriser le développement des études en vie réelle (4.3.2). »

### **Page 66 :**

« La première règle à respecter est que les informations contenues dans le rapport ou la publication soient suffisamment complètes, claires et détaillées pour permettre à tout expert extérieur de comprendre (1) la ou les hypothèse(s) testée(s) et leur justification, (2) les raisons du choix du protocole et des différentes options méthodologiques, et (3) les différentes étapes du plan d'analyse statistique. »

### **Page 69 :**

**« Les méthodes utilisées dans les études observationnelles apparaissent moins cadrées que celles des essais**

**cliniques et suscitent, de ce fait, une certaine défiance vis-à-vis des résultats obtenus.** »

### **Page 95:**

« En termes de niveau de preuve, les études observationnelles proprement dites se situent entre les deux extrêmes que constituent le plan expérimental, demeurant la référence, et l'approche écologique. »

### **Page 101 :**

« **Minimisation des biais dans les études observationnelles**

Tout biais, ou erreur systématique (c'est à dire affectant le résultat toujours dans la même direction), est susceptible, si il n'est pas pris en compte et neutralisé, de fausser, parfois grandement, les conclusions d'une recherche.

**Les biais ne sont certes pas l'apanage des études observationnelles mais,** du fait que le chercheur, « prenant les choses comme elles sont », ne peut imposer des conditions identiques aux groupes comparés, **ils sont particulièrement à redouter dans ce contexte.**

Cela dit, contrairement à une idée répandue, ce prix à payer pour les études en vie réelle, ne doit pas miner automatiquement la confiance dans leurs conclusions. Une étude observationnelle bien conçue peut générer des conclusions robustes ayant l'intérêt d'être fondées sur des situations réelles. Ceci suppose (i) de systématiquement discuter, un à un, tous les biais possibles dans le contexte, (ii) d'indiquer ceux qu'il convient de prendre en compte, quelle méthode a été adoptée pour les contrôler et dans quelle mesure ce contrôle peut être estimé satisfaisant, et (iii) si ce contrôle s'avère difficile ou impossible, d'estimer au moyen d'une analyse de sensibilité (par exemple, du type scénario du pire) dans quel sens et dans quelle mesure ce biais peut avoir dévié les résultats et les conclusions. »

### **Page 102, 103, 104 :**

« **Les nombreux biais décrits** (en ne rappelant que les plus à craindre dans les études menées en vie réelle) se regroupent en trois catégories :

- **Les biais de sélection, quand (au moins) l'un des échantillons étudiés ne peut pas être assimilé à un tirage aléatoire à partir de la population source et peut donc différer de celle-ci vis-à-vis de caractéristiques influant sur la mesure ou les conclusions.** Le biais d'hospitalisation, le biais de diagnostic, le biais de notoriété, le biais de survie sélective, la déplétion des sujets les plus à risque entrent dans cette catégorie.

- Dans **le biais d'information**, la distorsion de la mesure est induite par une faille (allant systématiquement dans le même sens) dans le recueil ou l'enregistrement de l'information d'une, ou plusieurs, variable(s) d'intérêt. On peut citer, entre autres, le biais lié à l'enquêteur, les biais liés au mode de recueil et de saisie des données, le biais de mémorisation.

- **Les biais d'interprétation, essentiellement représentés par le biais de confusion (confounding) comprennent également le biais de rémanence, le biais d'indication, le biais protopathique et le biais de causalité inversée. Les deux premiers (biais de sélection et d'information) altèrent d'emblée la validité des données recueillies et ne peuvent de ce fait, et contrairement au biais de confusion, être neutralisés de manière satisfaisante lors de l'analyse statistique.**

Parmi les biais les plus problématiques et/ou fréquemment rencontrés en pharmaco-épidémiologie, on peut citer :

- *Le biais de confusion (confounding)*, propre aux études observationnelles puisque le statut exposé/non-exposé ne découle pas d'une assignation par un processus aléatoire, mais d'une décision thérapeutique pouvant être motivée par de nombreux facteurs, rationnels ou non et souvent inconnus. Il y a confusion quand on explique une association trouvée entre une exposition et un événement par une relation directe, possiblement causale, alors qu'elle résulte, en fait, d'une relation indirecte via un tiers facteur dit de confusion. Par exemple, une association entre prise de psychotropes et risque de démence peut, en partie au moins, s'expliquer par l'effet confondant de l'âge, jouant à la fois sur la probabilité d'être traité et sur celle de devenir dément. Certains facteurs de confusion sont nettement plus difficiles à identifier, d'autres demeurent probablement inconnus et peuvent être à l'origine d'une confusion résiduelle, possiblement importante, quoique non mesurable.

Classiquement, l'identification des facteurs de confusion potentiels repose sur une recherche systématique, statistique et/ou par le bon sens médical, des variables pouvant être associées *à la fois* à l'exposition et à l'événement.

[...]

Un autre problème, commun à toutes les méthodes de contrôle de la confusion, est d'assurer une efficacité maximale sur ce plan sans entamer les chances de mettre en évidence une différence si elle existe ce qui ferait basculer dans le sur-appariement (*overmatching*) ou le sur-ajustement (*overadjustment*). Ce risque est à prendre en compte chaque fois que l'on intègre dans les modèles des variables ne pouvant *a priori* être confondantes car liées uniquement à l'une des extrémités de la chaîne (l'exposition ou l'événement). Ainsi, en cas-témoins ajuster sur anxiété, troubles du sommeil et dépression diminue singulièrement les chances

d'observer une différence si l'on recherche une association entre prise de benzodiazépines et chute avec fracture. En cas de doute, il est recommandé d'indiquer, en analyse complémentaire, le résultat ajusté et non ajusté sur les variables dont on n'est pas sûr du rôle potentiellement confondant

- Le *biais d'indication (confounding by indication)*, assez spécifique à la pharmaco-épidémiologie, revient à surestimer le risque associé à un médicament quand ce dernier est, pour une raison quelconque, prescrit préférentiellement à des personnes ayant un risque élevé de présenter l'événement. Ce biais a été évoqué lors de la polémique concernant les contraceptifs oraux dits de troisième génération : ces médicaments, plus récents, auraient pu être préférentiellement prescrits à des femmes débutant une contraception, le risque d'accident thrombo-embolique étant plus élevé au cours de la première année.

- Dans le *biais protopathique (protopathic bias)*, forme particulière de la causalité inversée, la survenue de l'événement est en réalité postérieure au début de l'exposition ce qui exclut de fait la responsabilité de cette dernière. Ceci peut se produire quand le début de la maladie est insidieux (ex : longue latence infraclinique) ou quand les données recueillies ne sont pas assez précises pour permettre une datation. Dans une forme plus restrictive de ce biais, le traitement peut même avoir été motivé par les premiers symptômes, non identifiés comme tels, de la maladie.

- La déplétion des sujets les plus à risque (*depletion of susceptibles*) est une forme particulière d'un biais classique en épidémiologie (biais du travailleur en bonne santé, *healthy worker effect*) à redouter dans les études incluant des exposés prévalents. Ceux-ci peuvent avoir un risque de présenter l'événement très différent de ceux qui débutent le traitement ou de celui qu'ils avaient eux mêmes à son initiation. A l'extrême, ils représentent un sous-groupe de survivants, ayant passé la période exposée à risque et chez lesquels le traitement a été maintenu, justement parce qu'il était bien toléré. Ce biais, fréquent et pouvant fausser les résultats de manière importante, devrait être systématiquement discuté dans les études en vie réelle incluant des exposés prévalents.

*Biais lié au choix de la fenêtre de temps (time-window bias)*. La fenêtre, utilisée pour rechercher l'événement (études prospectives) ou l'exposition (études rétrospectives), doit être positionnée en fonction du mécanisme supposé de la relation exposition/événement ; ceci de manière à inclure, en bonne part, la période correspondant au risque en excès associé à l'exposition. Une fenêtre n'englobant pas ou trop peu la période à risque sous-estime grandement le risque associé à l'exposition tandis qu'une fenêtre trop longue a toutes chances de diluer le risque en excès dans le bruit de fond du risque de base. En cas de doute sur le mécanisme supposé et, donc, sur la période à considérer, il est sage de présenter des analyses de sensibilité prenant en compte différentes fenêtres de temps.

- Le cas particulier des « blancs » liés aux hospitalisations, quand l'étude est menée sur une base de données n'intégrant pas les données hospitalières doit, le cas échéant, être discuté et justifier des analyses de sensibilité.

- Le *biais du temps immortel (immortal time bias)* revient à « forcer » une partie des sujets à « survivre » (c'est à dire à ne pas présenter l'événement d'intérêt durant une période de temps donnée) pour satisfaire à la définition de l'exposition ou de l'événement d'intérêt. Cette pratique, fréquente dans les études menées sur des bases de données déjà enregistrées, peut aboutir à sous-estimer la survenue de l'événement d'intérêt de manière importante, donnant l'illusion d'un traitement plus efficace ou mieux toléré qu'il ne l'est. C'est, par exemple, le cas si l'on considère comme temps exposé le temps écoulé entre l'inclusion dans le groupe traité et la date du début effectif du traitement (la période entre les deux dates est par définition immortelle), quand la définition de l'exposition impose au moins deux délivrances ou celle de l'événement au moins deux occurrences ou quand l'analyse prévoit de ne considérer que les sujets pour lesquels on dispose d'une durée longue de suivi.

- Les *données manquantes*, quand elles concernent une variable importante pour l'analyse statistique, constituent, si leur pourcentage n'est pas négligeable, une limite devant impérativement être discutée. La

105  
crainte est que leur distribution ne soit pas aléatoire et affecte préférentiellement l'un des groupes comparés ce qui ferait entrer dans le cadre d'un biais. Aucune des méthodes proposées pour leur gestion (imputation probabiliste, analyse de sensibilité du type scénario du pire, constitution d'un groupe de sujets avec valeurs manquantes analysé séparément) n'est, de fait, entièrement satisfaisante. Il est donc sage, ainsi que le recommande l'ENCePP, de présenter les résultats obtenus *via* deux approches différentes dès que la variable considérée peut influencer de façon notable sur les résultats.