

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2021

N° 92

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
Spécialité Innovation Pharmaceutique et Recherche
TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Amandine DUGARD, née le 26 février 1992 à Rouen

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 octobre 2021

**Essais en soins primaires versus essais en soins secondaires ou tertiaires :
Une approche méta-épidémiologique**

JURY

Président :

Dr Foucault-Fruchard Laura, Maître de Conférences Universitaire, Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours

Membres :

Pr Dibao-Dina Clarisse, Directeur de Thèse, Professeur des Universités, Médecin généraliste, Faculté de Médecine de Tours

Pr Giraudeau Bruno, Directeur de Thèse, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours

Pr Sébille Véronique, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Nantes

Dr Huon Jean-François, Maître de Conférences Associé, Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Nantes

Dr Pourrat Xavier, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 21 octobre 2021

L'étudiant

M. Amandine DUGARD

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Remerciements

A Madame le Docteur Laura Foucault-Fruchard,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma vive estime.

A Madame le Professeur Clarisse Dibao-Dina et Mr le Professeur Bruno Giraudeau,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci, pour l'immense aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de ce travail, vos conseils, votre implication, et pour la confiance que vous m'avez accordée. J'espère que vous trouverez ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Véronique Sébille,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-François Huon,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'avoir pris le temps de venir juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Xavier Pourrat,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Elsa, merci pour ton aide précieuse dans l'analyse des résultats de cette étude.

A toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail, merci.

A mes amis

A Amarande, pour avoir toujours été là. Merci pour ton amitié du début de cet internat à maintenant. Merci pour tous les moments passés ensemble et j'en suis certaine les nombreux à venir.

A Anaïs, mon amie que j'espère revoir bientôt

A tous mes amis clermontois, Yoann, Arnaud M, Arnaud V, Aurélien, Emilie, Margot, Aurélie et Laurine pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A Laurine, merci pour ton amitié depuis la P2, nos voyages, nos sessions shopping, les restaurants, et surtout les messages vocaux dont toi seule a le secret.

A mes proches

A mes parents, pour votre amour et votre soutien depuis toujours. Merci de croire en moi et de me pousser à donner le meilleur de moi-même. J'espère vous rendre fiers autant que je le suis de vous avoir. Je vous aime.

A mon frère et ma sœur, Corentin et Ludivine, pour tous les moments de bonheur passés ensemble et ceux à venir. Merci de m'avoir soutenue et aussi changé les idées dans les moments de stress (et il y en a eu un paquet !!).

A Benjamin, mon copropriétaire, merci de croire en moi et de me soutenir au quotidien. Merci pour tous ces moments de bonheur. J'ai hâte de vivre de nouvelles aventures avec toi. Je t'aime.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ANNEXES	11
1. INTRODUCTION - CONTEXTE	12
1.1. LES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE EN MEDECINE GENERALE	12
1.2. LES OBSTACLES A L'APPLICABILITE DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE	12
1.3. APPLICABILITE DES RESULTATS DES ESSAIS A LA PRATIQUE	13
1.4. ESSAIS EN SOINS PRIMAIRES VS ESSAIS EN SOINS SECONDAIRES OU TERTIAIRES	13
1.5. HYPOTHESE	14
2. MATERIEL ET METHODE	14
2.1. ÉTUDE META-EPIDEMIOLOGIQUE	14
2.2. STRATEGIE DE RECHERCHE	14
2.3. SELECTION DES META-ANALYSES ET DES ESSAIS	15
2.4. EXTRACTION DES DONNEES ET CODAGE	16
2.4.1. DONNEES RELATIVES AUX REVUES SYSTEMATIQUES	16
2.4.2. DONNEES RELATIVES AUX META-ANALYSES	16
2.4.3. DONNEES RELATIVES AUX ESSAIS	17
2.5. ANALYSE STATISTIQUE	17
2.5.1. ANALYSE META-EPIDEMIOLOGIQUE	17
2.5.2. ANALYSES DE SENSIBILITE	18
2.5.3. ANALYSES EN SOUS-GROUPE	18
3. RESULTATS	18
3.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES META-ANALYSES SELECTIONNEES	18
3.2. CARACTERISTIQUES DES ESSAIS SELECTIONNES	20
3.3. CARACTERISTIQUES DES ESSAIS REALISES EN SOINS PRIMAIRES	21
3.4. DIFFERENCE DE L'EFFET INTERVENTION ESTIME ENTRE DES ESSAIS EN SOINS PRIMAIRES ET ESSAIS EN SOINS SECONDAIRES OU TERTIAIRES	23
3.4.1. ANALYSE EN SOUS-GROUPE	25
3.4.2. ANALYSE DE SENSIBILITE	25
4. DISCUSSION	25
5. CONCLUSION	28
BIBLIOGRAPHIE	29
ANNEXES	32

Abréviations

AGREE : Appraisal of Guidelines Research and Evaluation

CISP : Classification internationale des soins primaires

ECOGEN : Eléments de consultation en médecine générale

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

GP : General Practitioners

HT : Hospital trial

IMC : Indice de masse corporelle

MA : Méta-analyse

MG : Médecin généraliste

NICE : National Health Institute for Care Excellence

OR : Odds Ratio

PCT : Primary care trial

ROB Tool : Risk of bias tool

ROR : Ratio d'Odds Ratio

RS : Revue systématique

CDSR : Cochrane Database of Systematic Reviews

Liste des figures

Figure 1: Flowchart de sélection des méta-analyses et des essais	19
Figure 2: Différence d'effet intervention entre les essais de soins primaires et les essais hospitaliers	24

Liste des tableaux

Tableau I: Caractéristiques des méta-analyses incluses	20
Tableau II: Caractéristiques des essais inclus	21
Tableau III: Caractéristiques des essais en soins primaires.....	22
Tableau IV: Analyse en sous-groupe et analyse de sensibilité	25

Liste des annexes

Annexe 1: Description des données extraites pour chaque méta-analyse et essai.....	32
Annexe 2: Etudes non incluses	33
Annexe 3: Description des 76 méta-analyses incluses	34
Annexe 4: Liste des études incluses par année de publication.....	45

1. Introduction - Contexte

1.1. Les recommandations de bonne pratique en médecine générale

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » (1). Elles ont pour objectif d'aider à la prise de décision, d'harmoniser les pratiques, de réduire les traitements et actes inutiles ou à risque et de réduire les ruptures dans le parcours de soins (2). Le but étant d'améliorer la qualité des soins prodigués aux patients. Les recommandations de bonne pratique sont fondées sur une analyse systématique et actualisée des données de la littérature scientifique et sur une évaluation des avantages et des inconvénients des différentes stratégies de soins (3). Elles sont considérées comme l'un des fondements essentiels de l'amélioration de la qualité des soins (3) mais leur impact reste variable (4) .

1.2. Les obstacles à l'applicabilité des recommandations de bonne pratique

Les médecins généralistes (MG) ne suivent pas toujours les recommandations de bonne pratique. Par exemple dans une étude publiée en 2016, moins de 20% des patients atteints de diabète de type II avaient un suivi conforme aux recommandations de bonne pratique en vigueur (5). Les MG invoquent le manque de pertinence et/ou de faisabilité des recommandations. Concernant les essais cliniques à l'origine de ces recommandations de bonne pratique ils questionnent bien souvent l'applicabilité de leurs résultats à la population de patients de soins primaires (6)(7). Un autre obstacle concerne l'utilisation croissante des recommandations de bonne pratique comme mesure de performance, ce qui peut fausser la relation entre le médecin et son patient (8). Les MG seraient ainsi plus enclins à suivre des recommandations basées sur des preuves scientifiques pertinentes et applicables et souhaiteraient plus de transparence sur les essais cliniques à l'origine de ces recommandations (9).

Il a été démontré que les recommandations de bonne pratique clinique du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) à destination des médecins généralistes ne reposaient pas toujours sur des travaux de recherche menés sur des populations de soins primaires (10) (11). Il a également été prouvé que les MG suivaient davantage les recommandations de bonne pratique lorsque les études étaient menées en médecine générale plutôt qu'à l'hôpital (12). Il a été montré que les patients de soins primaires avaient une probabilité de pathologie grave ou sévère plus faible que des patients vus en soins secondaires ou tertiaires et des problèmes de santé plus ou moins liés les uns aux autres et pour lesquels un diagnostic précis ne sera pas possible (13) et enfin qu'ils avaient des comorbidités (14). C'est

pourquoi le NICE recommande d'explorer et d'évaluer l'applicabilité des résultats de recherche aux patients dans le contexte de la médecine générale en particulier en ce qui concerne la population sélectionnée, l'intervention décrite et le critère de jugement principal (15). Cette évaluation de la généralisation des résultats de la recherche auprès de la population cible est également décrite dans l'outil AGREE II (16) et dans le manuel de recommandation du NICE (17).

1.3. Applicabilité des résultats des essais à la pratique

Les essais contrôlés randomisés sont considérés comme le gold standard en recherche clinique (18). Néanmoins pour être utiles et applicables à la pratique, les résultats de ces essais doivent être cliniquement pertinents pour un groupe de patients donnés dans un lieu de soins précis (19). Ainsi en plus de la validité interne, une importance place devrait être accordée à la validité externe des essais (19). Celle-ci étant souvent considérée par les médecins comme une limite majeure à l'applicabilité des résultats d'un essai à la pratique, notamment en ce qui concerne les caractéristiques des patients et leur lieu d'inclusion dans l'essai. De nombreux essais possèdent des critères d'inclusion et de non inclusion très stricts rendant difficile l'extrapolation des résultats. Dans une étude de 2012 cherchant à déterminer la validité externe des essais portant sur le contrôle de l'équilibre glycémique des patients atteints de diabète de type II et sur les pathologies cardiovasculaires, il a été montré que jusqu'à 39 % de la population n'aurait pas été incluse dans ces essais si l'on suivait rigoureusement tous les critères d'inclusion et d'exclusion (20). Il semble donc difficile de penser que ces essais sont extrapolables à une population de patients de soins primaires. De même une étude a montré que les patients inclus dans les essais portant sur l'hypertension différaient par de nombreux aspects des patients de médecine générale : ils sont en moyenne plus âgés, ont un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, ont plus souvent des pathologies cardiovasculaires et sont diabétiques mais fument moins (21). L'intervention étudiée et les critères de jugement sont aussi des éléments essentiels à l'applicabilité des résultats d'un essai (22). L'intervention devrait pouvoir être réalisée dans les conditions d'exercice de la médecine générale aussi bien en termes de suivi que de durée de traitement et le critère de jugement devrait permettre de répondre à une question qui soit pertinente pour la population cible.

1.4. Essais en soins primaires vs essais en soins secondaires ou tertiaires

Certaines interventions, évaluées avec le même critère de jugement, peuvent avoir été étudiées aussi bien en soins primaires qu'en soins secondaires ou tertiaires. A ce jour, à notre connaissance, aucune étude n'a comparé l'effet estimé d'une intervention selon qu'elle est évaluée en soins primaires ou bien en soins secondaires ou tertiaires.

1.5. Hypothèse

Notre hypothèse de travail est que la population incluse dans les essais, qu'elle soit originaire de soins primaires, ou secondaires/tertiaires, est associée à l'estimation de l'effet intervention. Nous faisons l'hypothèse que l'estimation de l'effet intervention sera moindre pour les essais réalisés en soins primaires, en comparaison aux essais réalisés en soins secondaires ou tertiaires.

2. Matériel et méthode

2.1. Étude méta-épidémiologique

Une étude méta-épidémiologique a pour objectif de comparer l'estimation de l'effet intervention entre des essais avec et sans une caractéristique d'intérêt dans des échantillons de méta-analyses, sans considération de la pathologie étudiée ou du critère de jugement évalué(23). La première étude méta-épidémiologique a été publiée en 1995 par *Schulz et al.* et montrait une estimation de l'effet intervention plus importante pour les essais pour lesquels la méthode pour générer une séquence de randomisation, l'assignation secrète, le double aveugle ou l'exclusion de patients de l'analyse était inadéquate ou peu clair, en comparaison aux essais pour lesquels ces éléments méthodologiques étaient mieux gérés (24). D'autres études ont par la suite confirmé ceci et ont servi de support à l'élaboration du Risk Of Bias tool (ROB tool) (25). Depuis de nombreuses études méta-épidémiologiques ont été réalisées en considérant diverses caractéristiques pouvant être associées à une modification de l'estimation de l'effet d'une intervention, comme par exemple le caractère monocentrique versus multicentrique d'un essai (26), la taille de l'essai (27), ou encore le type de pays (28). Pour notre étude, la caractéristique d'intérêt est le lieu de recrutement des patients inclus dans les essais, à savoir des essais avec un recrutement en soins primaires versus des essais avec un recrutement en soins secondaires ou tertiaires.

2.2. Stratégie de recherche

La recherche des revues systématiques (RS) a été conduite à partir de la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) le 9 juillet 2020. Pour se faire nous avons sélectionné « Advanced search » puis « all text » et nous avons utilisé les mots clés suivant : « primary care », « primary health care », « general practice », et « family practice ». Toutes les revues identifiées ont ainsi été vérifiées manuellement afin de voir dans l'intégralité du texte si celles-ci correspondaient aux critères de sélection prédéfinis.

2.3. Sélection des méta-analyses et des essais

Toutes les RS identifiées ont été analysées afin de ne sélectionner que celles comportant à la fois des essais avec inclusion de patients issus de soins primaires et des patients issus de soins secondaires ou tertiaires. Pour chaque RS, nous n'avons sélectionné qu'une seule méta-analyse (MA), celle-ci devant comporter au moins 3 essais dont au moins un essai en soins primaires et un essai en soins secondaires ou tertiaires.

Lorsque plus d'une MA était éligible, la MA portant sur le critère de jugement principal d'efficacité et binaire a été privilégiée puis la MA comportant le plus d'essais et enfin la MA dont le critère de jugement était le plus objectif au sens défini par *Savovic et al.* (29).

Les MA dont le critère de jugement principal était de survie ou évaluant la tolérance de l'intervention ou du traitement ont été exclues du fait de la direction incertaine que peut prendre le biais. Les MA avec un critère de jugement continu n'ont pas été sélectionnées.

Nous avons par la suite classé les différents essais comme étant des essais en soins primaires (PCT) ou en soins secondaires ou tertiaires selon la définition suivante. Ont été considérés comme essais en soins primaires tous les essais dont le recrutement se faisait au sein de cabinets de médecine générale, dans les centres de soins primaires, dans les pharmacies ainsi que les centres communautaires. Les essais pour lesquels le recrutement se déroulait en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou au domicile des patients n'ont pas été sélectionnés. Nous avons défini comme étant des essais en soins secondaires ou tertiaires (HT) (i.e essais hospitaliers) tous les essais pour lesquels les patients étaient recrutés à l'hôpital soit lors d'une hospitalisation soit lors de consultations médicales ayant lieu à l'hôpital. Les essais pour lesquels l'hospitalisation des patients se faisait à leur domicile n'ont pas été considérés comme étant des essais hospitaliers et ont donc été exclus de notre étude. Enfin, les essais pour lesquels des patients étaient recrutés à la fois en soins primaires et en soins secondaires ou tertiaires n'ont pas été inclus dans notre étude.

L'objectif étant de comparer l'estimation de l'effet d'une intervention entre des essais avec inclusion de patients en soins primaires et l'inclusion de patients en soins secondaires ou tertiaires nous avons écarté les essais non randomisés, les « quasi-randomized trial » et les « controlled before and after ».

Lorsqu'un même essai se trouvait en double au sein d'une MA, nous n'avons gardé que celui avec le plus grand nombre de patients et l'autre a été écarté. Enfin lorsqu'un même essai était retrouvé au sein de différentes MA, seul celui se trouvant dans la MA publiée la plus récemment a été gardé.

Toutes ces étapes ont été réalisées de façon indépendante, par deux personnes (A.D., A.H.), les discordances ont été identifiées, discutées et adjudiquées et lorsque la discordance persistait l'avis d'une troisième personne a été demandé (C.D.D).

2.4. Extraction des données et codage

Nous avons recueilli les données à l'aide de deux grilles d'extraction : une pour les revues systématiques et méta-analyses et une pour les essais (Annexe 1). Toutes les données ont été collectées à partir des revues systématiques, excepté lorsque le nombre d'événements était manquant, dans ce cas nous sommes allés chercher l'information dans la publication qui rapportait les résultats de l'essai.

2.4.1. Données relatives aux revues systématiques

Pour chaque revue systématique nous avons recueilli :

- Le domaine médical
- La pathologie étudiée
- L'intervention étudiée et sa nature pharmacologique ou non
- Son comparateur selon la classification suivante :
 - Pas d'intervention i.e. soins courants
 - Comparateur Sham
 - Placebo
 - Groupe contrôle actif
 - Autre (précisez)

2.4.2. Données relatives aux méta-analyses

Au niveau de chaque MA, nous avons recueilli le critère de jugement analysé et la nature objective ou non de celui-ci selon *Savovic et al.* (29) à savoir :

- Critères objectifs : grossesse, nombre de naissances vivantes, examens biologiques...
- Mesurés objectivement mais potentiellement influencés par le patient ou le soignant : hospitalisation, perdus de vue, césarienne, prescription d'autres traitements, arrêt du tabac...
- Critères subjectifs : au niveau du praticien (interprétation d'un examen radiologique, événement clinique, mortalité cause-spécifique), les critères rapportés par le patient (douleur, qualité de vie...) ...
- Mortalité globale

Ainsi que le nombre d'essais remplissant les critères de sélection de notre étude et leur répartition entre soins primaires et soins secondaires ou tertiaires.

2.4.3. Données relatives aux essais

Au niveau des essais nous avons recueilli quel que soit le type d'essai :

- Le lieu de recrutement à savoir soins primaires ou soins secondaires ou tertiaires
- Le nombre de centres
 - En soins primaires un centre peut correspondre à un cabinet de médecine générale ou encore à une maison de santé pluridisciplinaire
 - En soins secondaires ou tertiaires un centre correspond à un hôpital
- Le nombre de patients analysés
- Le nombre d'évènements dans chaque bras aussi bien pour le groupe interventionnel que pour le groupe contrôle
- Le risque de biais a été évalué à l'aide du Risk of Bias Tool (25)

Plus spécifiquement pour les essais en soins primaires nous avons recueilli, lorsque cela était mentionné :

- Le lieu de recrutement
- Le professionnel de santé en charge du recrutement
- L'existence d'une différence de lieu entre le recrutement, le suivi et le recueil du critère de jugement
- Le pays

2.5. Analyse statistique

Pour notre étude nous n'avons sélectionné que les essais pour lesquels le critère de jugement était binaire, tous les effets intervention s'exprimaient donc sous la forme d'un odds ratio (OR). Pour chaque essai, un OR inférieur à 1 indiquait un effet bénéfique de l'intervention à l'étude.

2.5.1. Analyse méta-épidémiologique

L'analyse a été conduite en utilisant l'approche en deux étapes de Sterne *et al.* (15)

- 1) La première étape consistait à estimer pour chaque MA le rapport entre l'effet de l'intervention estimé dans les essais en soins primaires et l'effet de l'intervention estimé dans les essais en soins secondaires ou tertiaires. Pour chaque MA, nous avons estimé ainsi un ratio d'odds ratios (ROR). Ce ROR a été estimé au moyen d'une méta-régression à effets aléatoires afin d'incorporer l'hétérogénéité inter-essais
- 2) La deuxième étape consistait à synthétiser l'information issue des différentes MA, i.e. à méta-analyser les ROR précédemment estimés. Dans cette étape, l'hétérogénéité inter-MA a été évaluée en utilisant la statistique I^2 .

Au vu du codage retenu pour l'expression des effets intervention, un ROR inférieur à 1 était synonyme d'un effet de l'intervention moindre dans les essais en soins primaires.

2.5.2. *Analyses de sensibilité*

Des analyses ajustées ont été réalisées en prenant successivement en compte les différentes dimensions évaluées par la ROB Tool (25).

2.5.3. *Analyses en sous-groupe*

L'analyse explicitée en section précédente a été reconduite en considérant deux sous-groupes de MA selon que le critère de jugement est objectif ou non, au sens de *Savovic et al.* en regroupant dans une même modalité les critères objectifs et les critères objectifs mais potentiellement influencés par le médecin ou le patient (30). Une analyse en sous-groupe a également été effectuée en prenant en compte la nature pharmacologique ou non de l'intervention ainsi que la nature active ou inactive du groupe contrôle.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques générales des méta-analyses sélectionnées

Notre recherche nous a permis d'identifier 1765 RS parmi lesquelles 89 ont été sélectionnées correspondant à 1834 essais. Parmi ces 89 MAs, 11 ont été exclues car après extraction des données et exclusion des essais représentés dans plusieurs il s'est avéré qu'elles contenaient moins de 3 essais (Figure 1). Une autre a été exclue car le nombre d'évènements n'a pu être déterminé et enfin une dernière car nous n'avons pu identifier lequel des deux groupes était le groupe intervention. Au final 76 MA ont été analysées (Références en annexe 3 et 4) pour un total de 614 essais (Figure 1). Le nombre médian d'études incluses par MA était de 5 (avec un maximum de 32). Trente-trois (43.4%) MAs avaient une intervention de nature pharmacologique et 15 (19.7%) avaient un groupe contrôle de nature active. Enfin, près de la moitié des MAs incluses avaient un critère de jugement dit subjectif (Tableau I).

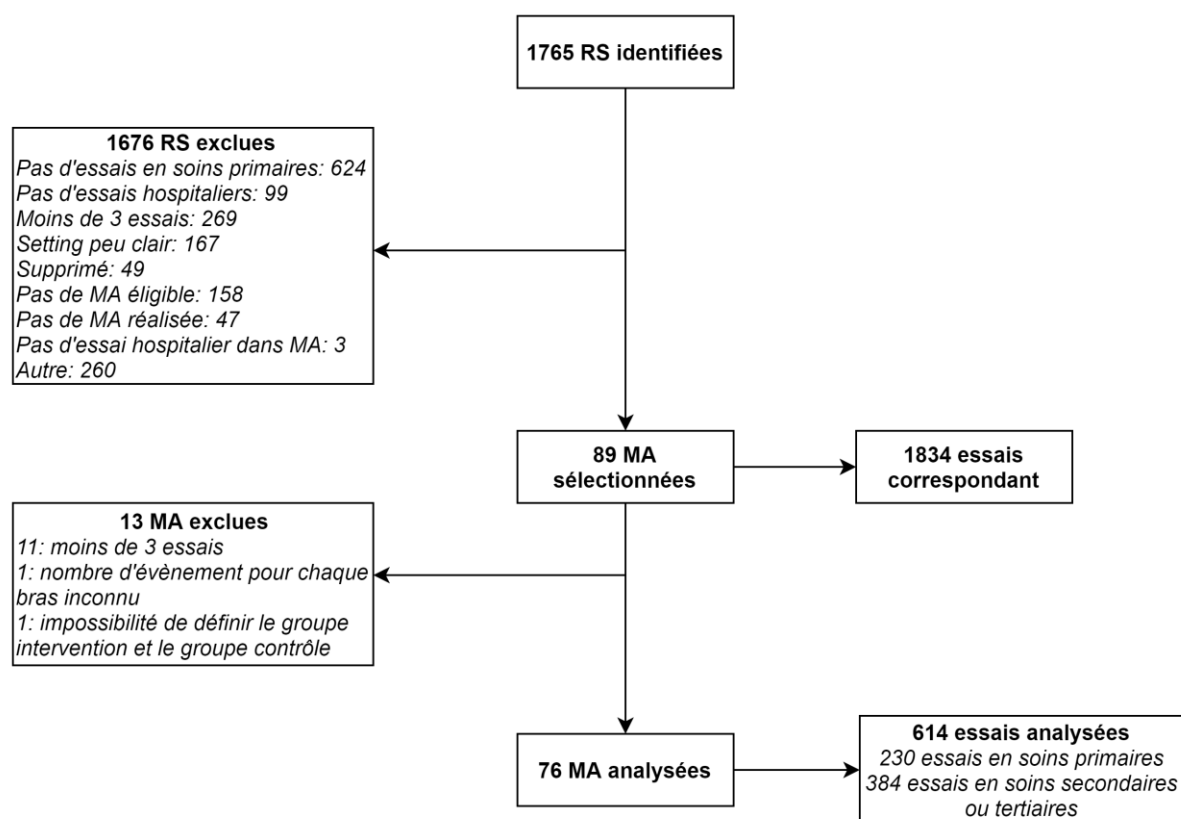


Figure 1: Flowchart de sélection des méta-analyses et des essais

Caractéristiques des MA	MA sélectionnées
	<i>n = 76 (%)</i>
Intervention, n (%)	
Pharmacologique	33 (43,4)
Non pharmacologique	43 (56,6)
Domaines médicaux n (%)	
Cardiovasculaire	4 (5,3)
Dermatologie	2 (2,6)
Endocrinologie	1 (1,3)
Gynécologie-Obstétrique	1 (1,3)
Hépto-gastroentérologie	1 (1,3)
Infectiologie	1 (1,3)
Neurologie	3 (3,9)
Ophtalmologie	1 (1,3)
ORL	4 (5,3)
Pédiatrie	3 (3,9)
Pneumologie	12 (15,8)
Psychiatrie-Addictologie	30 (39,5)
Rhumatologie	1 (1,3)
Autre	12 (15,8)
Intervention dans le groupe contrôle, n (%)	

Contrôle actif	15 (19,7)
Placebo	15 (19,7)
Pas d'intervention i.e. soins courants	33 (44,7)
Comparateur Sham	1 (1,3)
Autre	11 (14,6)
Nature objective du critère de jugement, n(%)	
Mortalité	2 (2,6)
Critères objectifs	10 (13,2)
Mesurés objectivement mais potentiellement influencés par le patient ou le soignant	31 (40,8)
Critères subjectifs	32 (42,1)
Indéterminé	1 (1,3)
Nombre d'essais, médiane (premier et troisième quartile) (rang)	
Inclus	5 (3,75 ; 10) (3 à 32)
Essais de soins primaires	2 (1 ; 3) (1 à 17)
Essais hospitaliers	3 (1,75 ; 6) (1 à 30)

Tableau I: Caractéristiques des méta-analyses incluses

3.2. Caractéristiques des essais sélectionnés

Parmi les 1834 études, 614 ont été sélectionnées : 230 en soins primaires et 384 en soins secondaires ou tertiaires. Nous pouvons voir dans le tableau II, que le nombre médian (quartiles) de patients inclus dans les essais était de 276 (146 ; 561,5) pour les soins primaires et de 139 (66 ; 284,25) pour les soins secondaires ou tertiaires. Le nombre médian de centres participant aux essais était de 13 (3 ; 40,5) pour les soins primaires et 1 (1 ; 2) pour les soins secondaires ou tertiaires.

Caractéristiques des essais	Essais en soins primaires	Essais hospitaliers
	n = 230	n = 384
Année de publication, médiane (premier et troisième quartile)	2003 (1994 ; 2010)	2005 (1996 ; 2011)
Taille de l'essai, médiane (premier et troisième quartile)	276 (146 ; 561,5)	139 (66 ; 284,25)
Nombre médian de centres (premier et troisième quartile)	13 (3 ; 40,5)	1 (1 ; 2)
Risque de biais, n (%)		
Génération de la séquence de randomisation		
Risque faible	123 (58,02)	201 (57,93)
Risque élevé	11 (5,19)	11 (3,17)
Incertain	78 (36,79)	135 (38,90)

Assignation secrète		
Risque faible	116 (50,43)	165 (42,97)
Risque élevé	21 (9,13)	26 (6,77)
Incertain	93 (40,43)	193 (50,26)
Insu des participants et du personnel		
Risque faible	68 (45,64)	74 (30,08)
Risque élevé	33 (22,15)	62 (25,20)
Incertain	48 (32,21)	110 (44,72)
Mise en insu de l'évaluation des critères de jugement		
Risque faible	61 (62,89)	83 (43,45)
Risque élevé	14 (14,43)	50 (26,18)
Incertain	22 (22,68)	58 (30,37)
Données incomplètes		
Risque faible	135 (64,29)	215 (62,68)
Risque élevé	34 (16,19)	53 (15,45)
Incertain	41 (19,52)	75 (21,87)
Rapport sélectif des critères de jugement ou des résultats		
Risque faible	85 (63,91)	144 (58,54)
Risque élevé	9 (6,77)	23 (9,35)
Incertain	39 (29,32)	79 (32,11)

Tableau II: Caractéristiques des essais inclus

3.3. Caractéristiques des essais réalisés en soins primaires

Deux cent trente essais de soins primaires ont été sélectionnés. Parmi ceux-ci, 79 (34,35%) se déroulaient en cabinet médecine générale (general practice), 21 (9,13%) en cabinet de médecine de famille (family practice) et 34 (14,78%) en cliniques de soins primaires (primary care clinic). Seul un faible nombre d'études mentionnaient le professionnel de santé qui recrutait les patients (35 soit 15,2%) mais pour 16 d'entre elles (6,52%) il s'agissait du médecin généraliste.

Presque la moitié de ceux-ci étaient menés au Royaume-Uni (49 (21,3%)) ou aux Etats-Unis (51 (22,17%)) et seulement 2 (0,9%) en France.

Pour 153 (66,5%) essais de soins primaires, il était incertain si le recrutement, le suivi des patients et le recueil du critère principal de jugement l'étude se déroulait au même endroit (tableau III).

Caractéristiques des essais en soins primaires	Total = 230
	n (%)
Lieu de recrutement	
Community pharmacy	6 (2,6)
Community health center	3 (1,3)
Family practice	21 (9,1)
General practice	79 (34,3)
Primary care	25 (10,9)
Primary care clinic	34 (14,8)
Primary care practice	20 (8,7)
Via medical record or list	3 (1,3)
Autre	39 (17,0)
Continent	
Afrique	1 (0,4)
Amérique du Nord	63 (27,4)
Asie	8 (3,5)
Europe	116 (50,4)
Royaume-Uni	49 (21,3)
France	2 (0,9)
Allemagne	9 (3,9)
Pays-Bas	16 (7,0)
Autre	40 (17,4)
Océanie	16 (7,0)
Non mentionné	26 (11,3)
Professionnel de santé	
Médecin généraliste	16 (7,0)
Pharmacien	4 (1,7)
Infirmière en pratique avancée	1 (0,4)
Autre	10 (4,3)
Non mentionné	199 (86,5)
Différence de lieu durant l'étude	
Oui	15 (6,5)
Non	62 (27,0)
Indéfini	153 (66,5)

Tableau III: Caractéristiques des essais en soins primaires

3.4. Différence de l'effet intervention estimé entre des essais en soins primaires et essais en soins secondaires ou tertiaires

Sur les 76 MA (614 essais), il n'y avait pas de différence significative dans l'effet intervention estimé entre les essais réalisés en soins primaires et les essais hospitaliers. Le ROR combiné était estimé à 0,97 (%CI 0,88 à 1,07) avec une hétérogénéité modérée au sein des MA ($I^2=45\%$, 95%CI 29% à 58%) (Figure 2).

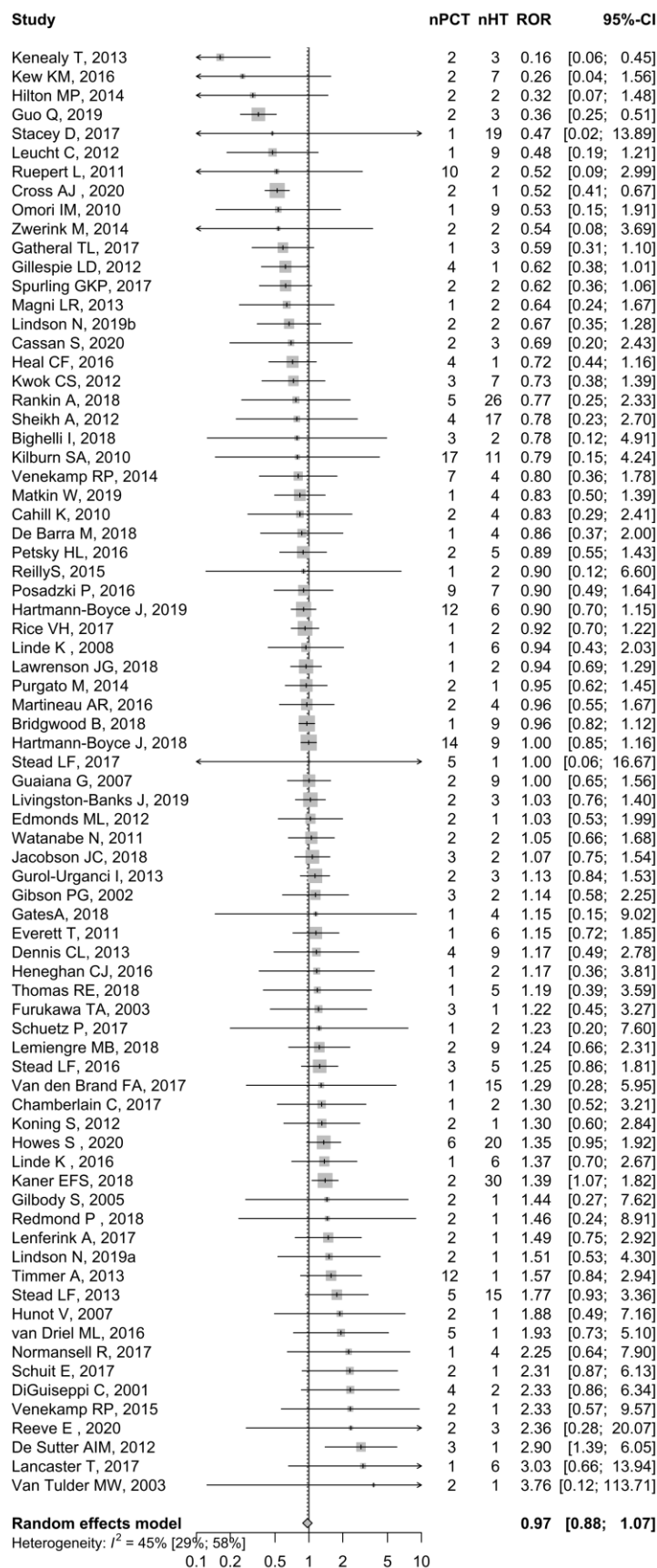


Figure 2: Différence d'effet intervention entre les essais de soins primaires et les essais hospitaliers

3.4.1. Analyse en sous-groupe

Sur 63 MA, il n'y avait pas de différence dans l'effet intervention estimé pour les MAs dont le critère de jugement était subjectif avec un ROR = 0,98 (95%CI 0,88 à 1,09) et une hétérogénéité modérée au sein des MAs ($I^2 = 40\%$, 95%CI 18% à 56%). Le même résultat a été retrouvé pour les autres analyses en sous-groupe (tableau IV).

	n	ROR		Hétérogénéité	
		Estimé	95%IC	I^2 (%)	95%CI
Global	76	0,97	0,88 à 1,07	45	29% à 58%
Analyse en sous-groupe					
Intervention					
Pharmacologique	33	0,90	0,71 à 1,15	53	30% à 68%
Non pharmacologique	43	1,01	0,90 à 1,14	39	11% à 58%
Objectivité du critère de jugement					
Objectif	12	0,90	0,71 à 1,15	64	34% à 81%
Subjectif	63	0,98	0,88 à 1,09	40	18% à 56%
Groupe contrôle					
Actif	15	0,91	0,78 à 1,05	0	0% à 54%
Inactif	61	0,99	0,88 à 1,11	53	37% à 65%
Ajusté sur le risque de biais					
Génération d'une séquence de randomisation	12	0,91	0,74 à 1,12	71	48% à 84%
Allocation secrète	13	0,89	0,72 à 1,08	73	53% à 85%
Insu des participants et du personnel	7	0,90	0,64 à 1,25	80	59% à 90%
Mise en insu de l'évaluation du critère de jugement	9	0,85	0,69 à 1,04	19	0% à 60%
Données incomplètes	9	0,90	0,70 à 1,15	76	53% à 87%
Report sélectifs des critères de jugement ou des résultats	7	0,66	0,36 à 1,21	69	19% à 88%

Tableau IV: Analyse en sous-groupe et analyse de sensibilité

3.4.2. Analyse de sensibilité

Dans le tableau IV, on peut voir qu'il n'y a aucune différence dans l'effet intervention entre les essais en soins primaires et les essais en soins secondaires ou tertiaires en ce qui concerne le risque de biais quelque soit le domaine considéré du RoB tool (25).

4. Discussion

Soixante-seize MAs avec 230 essais en soins primaires et 384 essais hospitaliers ont été incluses dans cette étude méta-épidémiologique comparant l'effet intervention estimé entre des essais incluant des patients issus de soins primaires et des essais incluant des patients issus de soins secondaires ou tertiaires. Aucune différence concernant l'effet de

l'intervention estimé n'a été mis en évidence entre ces deux types d'essais. Les analyses en sous-groupe ainsi que les analyses de sensibilité réalisées n'ont pas non plus mis en évidence de différence dans l'effet de l'intervention estimé.

A notre connaissance, notre étude est la première à comparer l'effet intervention estimé entre des essais avec inclusion de patients issus de soins primaires et des essais avec inclusion de patients issus de soins secondaires ou tertiaires.

Une des forces de cette étude tient au fait qu'un large échantillon de MAs a été sélectionné en comparaison à de nombreuses études méta-épidémiologiques puisque dans une revue systématique publiée en 2016, il était noté que le nombre médian de MAs incluses par étude méta-épidémiologique était de 29 (31) contre 76 pour la nôtre. Cependant nous n'avons réalisé notre recherche qu'à partir de la CDSR ce qui pourrait entraîner un manque de généralisabilité de nos résultats. Néanmoins, il a été montré que les revues Cochrane, en comparaison avec les revues non Cochrane, avaient tendance à être de meilleure qualité méthodologique (32), à mieux rapporter les résultats des études et à être moins sensibles aux biais (33).

Une des limites de notre étude vient du fait que nous ne nous sommes intéressés qu'aux MA pour lesquelles le critère de jugement était binaire. Les études dont le critère de jugement est continu ne correspondent pas au même type de pathologie, au même type de critère de jugement ni aux mêmes méthodes d'évaluation du critère de jugement (31). De même, une étude avait montré que les essais pour lesquels le critère de jugement était continu avaient une plus grande hétérogénéité (34). C'est pourquoi les résultats de notre étude ne peuvent pas être extrapolés à des études dont le critère de jugement serait continu.

Enfin une autre limite à notre étude pourrait venir de la définition du terme de soins primaires. En effet, ce terme est souvent mal défini et peut englober un certain nombre de professions et de professionnels incluant notamment les médecins généralistes et les pharmaciens mais également des pédiatres, des opticiens ou encore des kinésithérapeutes (35). Dans le descriptif des études incluses dans les revues systématiques Cochrane, le professionnel de santé en charge du recrutement ou intervenant n'est pas toujours mentionné ou le terme utilisé n'est pas toujours très précis. Il est donc possible que certaines études prennent en compte d'autres professionnels que des médecins généralistes, des infirmières en pratiques avancées ou encore des pharmaciens comme cela était attendu pour notre étude et de ce fait que cela ne corresponde pas totalement à des patients de soins primaires tels que nous l'attendions dans notre étude. De même certaines études ont pu être écartées car le lieu où les patients étaient vus pouvait correspondre aussi bien à des professionnels de santé comme les médecins généralistes mais également à d'autres professionnels. C'est le cas notamment pour les Etablissements Hospitaliers pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ou « nursing home » pour lesquels, en France, les patients peuvent être vus aussi bien par des médecins généralistes que des gériatres. Cependant la sélection ainsi que l'extraction des données des études ont été réalisées par 3

personnes travaillant dans le soin : une interne en pharmacie, une interne de médecine générale et une professeure de médecine générale ce qui a permis de limiter les problèmes de compréhension de certains termes et ainsi de diminuer le risque d'erreur.

Nous avons inclus dans notre étude 76 MAs portant sur différents types d'interventions et de pathologies. Cependant, certains domaines médicaux sont davantage représentés comme la psychiatrie ou l'addictologie avec des pathologies comme la dépression ou encore le sevrage tabagique pour 30 (39,5%) études, suivi par la pneumologie avec l'asthme ou la BPCO pour 12 (15,8%). Au contraire seules 4 (5,3%) études concernaient le domaine cardiovasculaire ou encore l'endocrinologie avec une seule étude (1,3%). Notre sélection de MA ne reflète donc pas la population de patients pris en charge en soin primaire. En effet, l'étude ECOGEN (étude des éléments de consultation en médecine générale), avait pour objectif de décrire la distribution des motifs de consultation associés aux principaux problèmes de santé pris en charge en médecine générale en France selon la classification internationale des soins primaires (CISP-2) (36). Elle montrait qu'en dehors du chapitre général (16,6% des consultations), les principaux domaines médicaux rencontrés en consultations correspondaient au cardiovasculaire pour 13,6%, suivi de l'appareil musculosquelettique pour 12,6% ainsi que de l'appareil respiratoire pour 12,5%. Les problèmes psychologiques ne représentaient quant à eux que 8,5% des consultations. Ainsi nous pouvons voir que les domaines retrouvés dans notre étude ne correspondent que très peu aux principaux motifs de consultations rencontrés par les médecins généralistes en consultations et de ce fait aux recommandations de bonne pratique considérées comme n'étant pas applicable ce qui pourrait expliquer l'absence de différence dans l'effet intervention estimé dans notre étude.

Dans cette étude, la sous-représentation de certains domaines médicaux et pathologies tels que les pathologies cardiovasculaires ou le diabète fréquemment retrouvés en médecine générale peut s'expliquer par le fait que dans les essais portant sur ces thématiques les critères de jugements dits importants pour le patient tels que la mortalité, les événements cardiovasculaires avec les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, l'admission à l'hôpital ou encore le changement de pression artérielle ne sont que peu retrouvés comme critère de jugement principal. En effet, il a été montré que dans les essais portant sur le diabète, plus de 60% des critères de jugement principal étaient des critères de substitution ou des critères intermédiaires et correspondaient ainsi davantage à des valeurs biologiques ou physiologiques tels que la pression artérielle, la fonction ventriculaire, l'HbA1c ou encore le taux de cholestérol et que seuls 18% des essais avaient un critère de jugement dit important pour le patient (37). Les mêmes résultats ont été retrouvés pour les essais portant sur les pathologies cardiovasculaires avec 55% de critères de jugement intermédiaires de type critères biologiques utilisés comme critère principal de jugement (38). Ainsi ces critères de jugement étant majoritairement des critères de jugement continus cela peut expliquer la sous-représentation de ces pathologies et donc l'absence de

différence dans l'effet intervention estimé entre les essais en soins primaires et les essais en soins secondaires ou tertiaires.

5. Conclusion

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence dans l'effet intervention estimé entre des essais en soins primaires et des essais en soins secondaires ou tertiaires. Cependant beaucoup d'études incluses ne correspondaient pas à des pathologies associées à des recommandations de bonne pratique de médecine générale. C'est pourquoi d'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'absence d'association entre le lieu dont sont issus les patients recrutés dans les essais (i.e. soins primaires ou soins secondaires ou tertiaires) et l'estimation de l'effet intervention.

Bibliographie

1. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/13058>
2. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf.
3. Great Britain, Department of Health. Liberating the NHS. Norwich: TSO; 2010.
4. Carlsen B, Glenton C, Pope C. Thou shalt versus thou shalt not: a meta-synthesis of GPs' attitudes to clinical practice guidelines. *Br J Gen Pract*. 1 déc 2007;57(545):971-8.
5. Jameson K, D'Oca K, Leigh P, Murray-Thomas T. Adherence to NICE guidance on glucagon-like peptide-1 receptor agonists among patients with type 2 diabetes mellitus: an evaluation using the Clinical Practice Research Datalink. *Curr Med Res Opin*. 2 janv 2016;32(1):49-60.
6. Cranney M, Warren E, Barton S, Gardner K, Walley T. Why do GPs not implement evidence-based guidelines? A descriptive study. *Fam Pract*. 1 août 2001;18(4):359-63.
7. Carlsen B, Norheim OF. « What lies beneath it all? » – an interview study of GPs' attitudes to the use of guidelines. *BMC Health Serv Res*. déc 2008;8(1):218.
8. Maisey S, Steel N, Marsh R, Gillam S, Fleetcroft R, Howe A. Effects of payment for performance in primary care: Qualitative interview study. *J Health Serv Res Policy*. juill 2008;13(3):133-9.
9. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C i.'t, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*. 26 sept 1998;317(7162):858-61.
10. Scullard P, Abdelhamid A, Steel N, Qureshi N. Does the evidence referenced in NICE guidelines reflect a primary care population? *Br J Gen Pract*. 1 mars 2011;61(584):e112-7.
11. Steel N, Abdelhamid A, Stokes T, Edwards H, Fleetcroft R, Howe A, et al. A review of clinical practice guidelines found that they were often based on evidence of uncertain relevance to primary care patients. *J Clin Epidemiol*. nov 2014;67(11):1251-7.
12. Abdelhamid A, Howe A, Stokes T, Qureshi N, Steel N. Primary care evidence in clinical guidelines: a mixed methods study of practitioners' views. *Br J Gen Pract*. nov 2014;64(628):e719-27.
13. Sonis J. Applicability of Clinical Trial Results to Primary Care. *JAMA J Am Med Assoc*. 25 nov 1998;280(20):1746-a-1746.
14. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*. juill 2012;380(9836):37-43.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol*. déc 2011;64(12):1303-10.
16. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J*. 14 déc 2010;182(18):E839-42.
17. 1 Introduction | The guidelines manual | Guidance | NICE [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/introduction>
18. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *The*

Lancet. janv 2002;359(9300):57-61.

19. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" The Lancet. janv 2005;365(9453):82-93.

20. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B, Lindsay RS, McKnight JA, Philip S, et al. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? Diabet Med. mars 2013;30(3):300-8.

21. Uijen AA, Bakx JC, Mookink HGA, van Weel C. Hypertension patients participating in trials differ in many aspects from patients treated in general practices. J Clin Epidemiol. 2007;6.

22. Malmivaara A, Koes BW, Bouter LM, van Tulder MW. Applicability and Clinical Relevance of Results in Randomized Controlled Trials: The Cochrane Review on Exercise Therapy for Low Back Pain as an Example. Spine. juin 2006;31(13):1405-9.

23. Sterne JAC, Jüni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M. Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in « meta-epidemiological » research. Stat Med. 15 juin 2002;21(11):1513-24.

24. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical Evidence of Bias: Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials. JAMA. 1 févr 1995;273(5):408-12.

25. Cochrane Bias Methods Group Cochrane Statistical Methods Group, Higgins Julian P T, Altman Douglas G, Gøtzsche Peter C, Jüni Peter, Moher David, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 29 oct 2011;343(7829):889-93.

26. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P. Single-Center Trials Show Larger Treatment Effects Than Multicenter Trials: Evidence From a Meta-epidemiologic Study. Ann Intern Med [Internet]. 5 juill 2011 [cité 18 août 2021]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00006>

27. Dechartres A, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P. Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. BMJ. 24 avr 2013;346(apr24 14):f2304-f2304.

28. Panagiotou OA, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Comparative effect sizes in randomised trials from less developed and more developed countries: a meta-epidemiological assessment. Lancet Glob Health. mai 2014;2:S10.

29. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 18 sept 2012;157(6):429-38.

30. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of Reported Study Design Characteristics on Intervention Effect Estimates From Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med. 18 sept 2012;157(6):429.

31. Dechartres A, Trinquart L, Faber T, Ravaud P. Empirical evaluation of which trial characteristics are associated with treatment effect estimates. J Clin Epidemiol. sept 2016;77:24-37.

32. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. Low N, éditeur. PLOS Med. 24 mai 2016;13(5):e1002028.

33. Petticrew M, Wilson P, Wright K, Song F. Quality of Cochrane reviews. BMJ. 2 mars 2002;324(7336):545.

34. Alba AC, Alexander PE, Chang J, MacIsaac J, DeFry S, Guyatt GH. High statistical

heterogeneity is more frequent in meta-analysis of continuous than binary outcomes. J Clin Epidemiol. févr 2016;70:129-35.

35. Afonso MM, Bénard A, Chapron A, Chau K, Doussiet E, Guillemin F, et al. Les soins primaires : une définition du champ pour développer la recherche. Epidemiol Public Health Rev Epidemiologie Santé Publique. mars 2018;66(2):157-62.

36. ECOGEN : étude des Éléments de la COnsultation en médecine GENérale - PDF Free Download [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/69803274-Ecogen-etude-des-elements-de-la-consultation-en-medecine-generale.html>

37. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, et al. Patient-Important Outcomes in Registered Diabetes Trials. JAMA. 4 juin 2008;299(21):2543-9.

38. Rahimi K, Malhotra A, Banning AP, Jenkinson C. Outcome selection and role of patient reported outcomes in contemporary cardiovascular trials: systematic review. The BMJ. 1 nov 2010;341:c5707.

Annexes

Annexe 1: Description des données extraites pour chaque méta-analyse et essai

Level	Collected data	Values
Meta-analysis	Year of publication	1997 - 2020
	Studied condition	Any
	Intervention in the experimental group	Any but further categorised as: <ul style="list-style-type: none"> - pharmacological - non-pharmacological
	Intervention in the control group	Any but further categorised as: <ul style="list-style-type: none"> - active control - no added intervention i.e. usual care - placebo - sham control - other
	Outcome definition	Any but further categorised as: <ul style="list-style-type: none"> - all-cause mortality - objectively assessed (e.g. laboratory results, pregnancy) - objectively assessed but potentially influenced by a clinician or patient (e.g. treatment administration, smoking cessation) - subjectively assessed (e.g. pain, symptom scores)
	Number of included trials	Any but reported separately : <ul style="list-style-type: none"> - primary care trials - hospital trials
Trial	Year of publication	Any
	Type of trial	<ul style="list-style-type: none"> - primary care trial - hospital trial
	Number of center	Any
	For primary care only	<ul style="list-style-type: none"> - recrutement setting - healthcare professional who recruited - difference in study setting progress - the country
	Item of the risk of bias tool : <ul style="list-style-type: none"> - <i>random sequence</i> - <i>allocation concealment</i> - <i>blinding of participants and personnel</i> - <i>blinding of outcome assessment</i> - <i>incomplete outcome data</i> - <i>selective reporting</i> 	Each item rated by the systematic review authors as: <ul style="list-style-type: none"> - low risk - high risk - unclear risk

Annexe 2: Etudes non incluses

Etudes non incluses	Revue systématique
	n (%) N = 1689
Pas d'essai en soins primaires	624 (36,9)
Pas d'essai hospitalier	99 (5,9)
Moins de 3 essais	269 (15,9)
Supprimé	49 (2,9)
Autre	252 (14,9)
Indéfini	167 (9,9)
NA	7 (0,4)
RS avec soins primaires et hospitaliers mais :	
Pas d'essai en soins primaires dans la MA	3 (0,2)
Pas de MA réalisée	47 (2,8)
Pas de MA éligible	158 (9,4)
Autre	1 (0)
Sélectionnées mais non incluses dans l'analyse finale	
	13 (0,8)

Annexe 3: Description des 76 méta-analyses incluses

Name	Condition studied	Intervention in experimental arm	Intervention in the control arm	Outcome	Number of trials Total (PCT/HT)	Number of patients Total, median [min-max]	Combined OR [95% CI]	Heterogeneity I ² (%)
Cross AJ, 2020	Prescribed multiple medication	Mixed educational and behavioural interventions	No added intervention i.e. “usual care”	Adherence	10 (1/9)	2517, 120 (4-1340)	0.48 [0.31;0.75]	71
Cassan S, 2020	Sore throat	Corticosteroids	Placebo	Complete resolution of pain at 24h	5 (2/3)	851, 77 (57-565)	0.3 [0.13;0.7]	67
Reeve E, 2020	Hypertensive drugs withdrawal	Discontinuation treatment	No added intervention i.e. “usual care”	All cause of mortality	3 (1/2)	568, 106 (77-385)	2.6 [0.86;7.83]	0
Howes S, 2020	Smoking cessation	Bupropion	Placebo/no pharmacy control	Smoking cessation	7 (2/5)	1785, 251 (47-593)	0.711.64 [0.53;0.94]	20
Matkin W, 2019	Smoking cessation	Telephone counselling	Active comparator	Cessation at longest follow-up	13 (4/9)	5930, 290 (40 – 1368)	0.7 [0.51;0.98]	65
Livingston-Banks J, 2019	Smoking cessation	No contact/face to face/ advice	No added intervention i.e. “usual care”	Long term abstinence	5 (3/2)	6651, 1253 (397-2465)	0.9 [0.75;1.09]	0
Lindson N, 2019	Smoking cessation	Motivational intervention	Active comparator	Cessation	5 (3/2)	1304, 210 (85-536)	0.95 [0.55;1.65]	73
Lindson N, 2019	Smoking cessation	Reduction to quit	Active comparator	Abstinence	5 (2/3)	1376, 185 (70-697)	0.54 [0.26;1.11]	54
Hartmann-Boyce J, 2019	Smoking cessation	Increasing behavioural	Active comparator	Abstinence at longest follow up	11 (7/4)	4586, 376	0.97 [0.82;1.14]	0

		support				(64-925)		
Guo Q, 2019	Pediatric antibiotic-associated diarrhea	Probiotics	Active control/placebo/no treatment	Incidence of diarrhea	21 (4/17)	4181 112 (15-616)	0.35 [0.24;0.51]	58
Kaner EFS, 2018	Brief alcohol intervention	Brief intervention	Minimal/no intervention	Heavy drinkers at 12 months	18 (12/6)	7623 366,5 (64-907)	0.68 [0.55;0.83]	73
De Barra M, 2018	Pharmacist services	Pharmacist intervention	No added intervention i.e. "usual care"	% outside blood pressure range	12 (10/2)	3069 228 (55-730)	0.39 [0.26;0.6]	85
Rankin A, 2018	Polypharmacy for older people	Pharmaceutical care	No added intervention i.e. "usual care"	The proportion of patients with one or more potentially inappropriate medications	8 (3/5)	2347 265,5 (22-697)	0.6 [0.31;1.19]	90
Thomas RE, 2018	Vaccination in older people	Reminder and recall	No added intervention i.e. "usual care"	Uptake of vaccination against influenza in those aged 60 years or older	6 (5/1)	2639 301 (95-900)	0.82 [0.51 ;1.32]	83
Gates A, 2018	Croup in children	DXM	Active comparator	Return visits or (re)admissions or both by inpatient/outpatient	3 (1/2)	306 87 (86-133)	0.32 [0.14;0.74]	12
Lemiengre MB, 2018	Rhinosinusitis in adults	Antibiotics	Placebo	Cure	6 (5/1)	1306 197,5 (127-384)	0.78 [0.57;1.08]	44

Lawrenson JG, 2018	Diabetic retinopathy screening	Any QI intervention	No added intervention i.e. "usual care"	Proportion of participants attending screening	23 (14/9)	200902 336 (72-188169)	0.51 [0.41;0.64]	91
Redmond P, 2018	Medication reconciliation for improving transition of care	Medication reconciliation	No added intervention i.e. "usual care"	At least 1 medication discrepancy per participant	16 (1/15)	4312 246 (29-851)	0.23 [0.12;0.43]	93
Jacobson JC, 2018	Recall intervention to improve vaccination	Patient reminder	No added intervention i.e. "usual care"	Immunized	16 (9/7)	16176 432 (112-6106)	0.52 [0.41;0.65]	84
Bridgwood B, 2018	Stroke prevention	Organisational intervention	No added intervention i.e. "usual care"	Blood pressure target achievement	9 (2/7)	19554 303 (36-17511)	0.83 [0.79;0.88]	0
Hartmann-Boyce J, 2018	Smoking cessation	NRT	Placebo/no NRT	Smoking cessation at 6+ months follow up	28 (17/11)	14582 295 (81-1843)	0.67 [0.6;0.75]	0
Bighelli I, 2018	Panic disorder in adults	SSRIs (antidepressant)	Placebo	Failure to respond	5 (2/3)	357 56 (29-169)	0.25 [0.08;0.75]	74
van den Brand FA, 2017	Smoking cessation	Full coverage	No added intervention i.e. "usual care"	Abstinence from smoking	3 (2/1)	338 70 (48-220)	0.29 [0.11;0.79]	0
Rice VH, 2017	Smoking	All nursing	No added	Smoking cessation	26 (20/6)	13486	0.71	38

	cessation	intervention	intervention i.e. “usual care”	at longest follow-up		280,5 (25-1942)	[0.61;0.82]	
Spurling GKP, 2017	Respiratory infection	Delayed antibiotic	Active comparator	Number of participants with pain on Days 3 to 6	3 (2/1)	596 212 (119-265)	1.28 [0.77 ;2.13]	39
Lenferink A, 2017	COPD	Self- management	No added intervention i.e. “usual care”	Respiratory-related hospital admissions (number of patients with at least one admission)	11 (2/9)	2564 172 (38-743)	0.71 [0.51;0.98]	51
Lancaster T, 2017	Smoking cessation	Counselling	Minimal contact control	Smoking cessation at longest follow-up	10 (1/9)	2185 163 (39-615)	0.62 [0.47;0.83]	0
Stead LF, 2017	Smoking cessation	Group	Active comparator	Smoking cessation	3 (2/1)	1379 273 (64-1042)	0.83 [0.5;1.37]	0
Schuetz P, 2017	Acute respiratory tract infections	Procalcitonin algorithm	No added intervention i.e. “usual care”	Mortality at day 30	32 (2/30)	10046 185,5 (27-1546)	0.89 [0.78;1.01]	0
Gatheral TL, 2017	Asthma	PAAP	No added intervention i.e. “usual care”	Number of participants reporting at least 1 exacerbation requiring emergency department visit or	4 (2/2)	1260 140 (74-906)	0.72 [0.47;1.11]	4

hospitalisation.								
Normansell R, 2017	Asthma	Electronic trackers or reminders	No added intervention i.e. "usual care"	Exacerbations requiring OCS (people with at least 1)	3 (1/2)	307 73 (26-208)	0.86 [0.38;1.95]	17
Chamberlain C, 2017	Smoking cessation (pregnant women)	All experimental intervention	No added intervention i.e. "usual care"	Abstinence in late pregnancy: self-reported and biochemically validated	20 (1/19)	6664 143,5 (60-1090)	0.59 [0.44;0.8]	63
Stacey D, 2017	Decision aids	Decision aid	No added intervention i.e. "usual care"	Accurate risk perceptions	3 (2/1)	704 204 (170-330)	0.07 [0.01;0.51]	90
Schuit E, 2017	Smoking cessation	Active NRT	Active comparator	Six-Month Abstinence	3 (2/1)	552 193 (58-301)	0.9 [0.39;2.08]	48
van Driel ML, 2016	Lipid-lowering medication adherence	Intensified	No added intervention i.e. "usual care"	Medication adherence at ≤ 6 months	6 (4/2)	5988 198 (30-4548)	0.51 [0.29;0.89]	82
Linde K, 2016	Prevention of tension type headache	Acupuncture	Sham comparator	Response	4 (2/2)	703 132 (30-409)	0.63 [0.46;-0.85]	0
Heal CF, 2016	Preventing surgical site infection	Topical antibiotic	Placebo/no treatment	Surgical site infection	5 (1/4)	2310 327	0.46 [0.33;0.65]	0

(92-972)								
Heneghan CJ, 2016	Self-management of oral anticoagulation	Self-management	No added intervention i.e. "usual care"	Major haemorrhage	6 (2/4)	2233 317,5 (49-737)	0.68 [0.42;1.08]	0
Stead LF, 2016	Smoking cessation	Combined intervention	Usual care/active control	Cessation at longest follow up	20 (5/15)	7186 205 (64-1207)	0.46 [0.36;0.6]	51
Posadzki P, 2016	Management of long term conditions	ATSC	Other/no call/usual care	Smoking abstinence	3 (1/2)	2145 725 (397-1023)	0.75 [0.57;0.98]	34
Martineau AR, 2016	Asthma	Vitamine D	Placebo	People with one or more exacerbations requiring systemic corticosteroids	7 (1/6)	933 89 (22-408)	0.76 [0.52;1.13]	0
Petsky HL, 2016	Asthma	FeNO strategy	No added intervention i.e. "usual care"	Number of participants who had ≥ 1 exacerbations over study period	4 (3/1)	911 200,5 (118-392)	0.54 [0.4;0.73]	0
Kew KM, 2016	Asthma	Telemonitoring + feedback	No added intervention i.e. "usual care"	Exacerbations requiring hospital admission	7 (1/6)	795 78 (44-281)	0.57 [0.23;1.43]	26
Venekamp RP, 2015	Acute otitis media in children	ATB	Placebo	Pain	4 (3/1)	947 232,5	0.92 [0.45;1.87]	57

(165-317)								
Reilly S, 2015	People with dementia	Case management	No added intervention i.e. "usual care"	Institutionalised	3 (2/1)	317 102 (81-134)	2.49 [0.66;9.49]	0
Hilton MP, 2014	Benign paroxysmal positional vertigo	Epley	Placebo	Complete resolution of vertigo symptoms (subjective report)	5 (1/4)	273 50 33 (79-273)	0.2 [0.07;0.57]	71
Zwerink M, 2014	COPD	Self management	No added intervention i.e. "usual care"	Respiratory-related hospital admissions	3 (2/1)	189 75 (38-76)	0.99 [0.36;2.73]	0
Purgato M, 2014	Depression	Paroxetine	Active comparator	Failure to respond at endpoint	11 (2/9)	1093 90 (40-217)	1.03 [0.81;1.31]	0
Venekamp RP, 2014	Acute sinusitis	Oral corticosteroids	Placebo/active comparator	Proportion of patients with resolution or improved symptoms at days 3 to 7	5 (2/3)	1043 203 (42-417)	0.48 [0.3;0.78]	66
Stead LF, 2013	Smoking cessation	Physician advice	No added intervention i.e. "usual care"	smoking cessation at longest follow up	13 (12/1)	11870 530 (191-3128)	0.5 [0.36;0.68]	51
Kenealy T, 2013	Common cold and acute	Antibiotic	Placebo	Persisting symptoms 1 to 7 days	3 (1/2)	637	2.16 [0.51;9.09]	83

	purulent rhinitis					261 (88-288)		
Gurol - Urganci I, 2013	Attendance at healthcare appointments	SMS reminders	No added intervention i.e. "usual care"	Attendance rate at healthcare appointments	5(3/2)	3609 664 (415-1234)	0.69 [0.56;0.84]	33
Timmer A, 2013	Acute respiratory tract infections	p. sidoides	Placebo	Failure to resolve key symptom by day seven: sputum	5 (1/4)	746 135 (124-217)	0.37 [0.26;0.54]	15
Dennis CL, 2013	Post-partum depression	All psychosocial and psychological interventions	No added intervention i.e. "usual care"	Depressive symptomatology at final study assessment	10 (1/9)	5378 353 (103-1401)	0.62 [0.42;0.92]	79
Magni LR, 2013	Depression	Fluoxetine	Active comparator	Failure to respond – HDRS (-50%).	5 (1/4)	446 84 (26-157)	1.09 [0.62;1.9]	44
Koning S, 2012	Impetigo	Topical antibiotic	Placebo	Cure/improvement	3 (2/1)	293 102 (35-156)	0.15 [0.09;0.26]	0
Gillespie LD, 2012	Prevention of falls in older people	Multifactorial intervention	No added intervention i.e. "usual care"	Number of fallers	10 (3/7)	2890 272,5 (92-650)	0.94 [0.67;1.32]	69
Sheikh A, 2012	Acute bacterial conjunctivitis	Antibiotic	Placebo	Microbiological remission (late)	3 (2/1)	443 143	0.41 [0.21;0.8]	55

(50-250)								
De Sutter AIM, 2012	Common cold	Antihistamine-decongestant	Placebo/active comparator	Global evaluation	3 (2/1)	403 116 (83-204)	3.41 [1.35;8.6]	76
Leucht C, 2012	Major depressive disorder	Amytriptiline	Placebo	Response	5 (2/3)	251 47 (20-100)	0.28 [0.16;0.5]	0
Kwok CS, 2012	Cutaneous warts	Topical salicylic acid	Placebo/no treatment	Cure rate all studies all sites	6 (2/4)	486 56,5 (20-164)	0.35 [0.22;0.54]	4
Edmonds ML, 2012	Asthma	ICS	Active comparator	Asthma relapse at 7-10 days	4 (1/3)	684 129,5 (22-403)	1 [0.66;1.52]	0
Ruepert L, 2011	Irritation bowel syndrom	Antidepressant	Placebo	Comparing nr (%) of successfully treated patients with IBS	7 (1/6)	870 103 (68-233)	0.2 [0.09;0.47]	62
Watanabe N, 2011	Depression	Mirtazapine	Active comparator	Response at the end of the acute phase treatment	7 (1/6)	1226 197 (40-251)	0.91 [0.72;1.14]	0
Everett T, 2011	Cervical screening	Invitation	No added intervention i.e. "usual care"	Uptake of screening	5 (4/1)	3004 354 (196-1794)	0.54 [0.44;0.67]	0

						1794		
Cahill K, 2010	Smoking cessation	Any staged intervention	No added intervention i.e. "usual care"	Abstinence at longest follow up	4 (2/2)	2629 518,5 (93-1499)	0.48 [0.26;0.89]	53
Omori IM, 2010	Depression	Fluvoxamine	Active comparator	Response (acute phase)	6 (1/5)	345 63,5 (23-86)	0.88 [0.55;1.39]	0
Kilburn SA, 2010	Cellulitis and erysipelas	Newer cephalosporin	Active comparator	Symptom free/reduced at the end of treatment	3 (1/2)	153 45 (34-74)	1.22 [0.37;3.99]	0
Linde K, 2008	Depression	Hypericum	Placebo	Responder	3 (2/1)	338 97 (88-153)	0.47 [0.29;0.74]	0
Hunot V, 2007	Generalised anxiety disorders	Psychological therapies	No added intervention i.e. "usual care"	Clinical response at post-treatment	3 (1/2)	159 49 (30-80)	5.47 [2.36;12.68]	0
Guaiana G, 2007	Depression	Amytriptiline	Active comparator	Responders (ITT)	31 (5/26)	2050 48 (14-365)	0.77 [0.6;1]	31
Gilbody S, 2005	Depression	Management of depression following feedback	No added intervention i.e. "usual care"	Any intervention for depression	5 (4/1)	1208 221 (88-454)	0.58 [0.25;1.33]	89

Furukawa TA, 2003	Depression	Low dosage TCA	Placebo	Depression improved	4 (2/2)	151 37,5 (22-54)	0.66 [0.33;1.3]	0
van Tulder MW, 2003	Low back pain	Muscle relaxant (non BZD)	Placebo	Pain	3 (2/1)	254 108 (30-116)	0.51 [0.13;2.05]	61
Gibson PG, 2002	Asthma	Self management	No added intervention i.e. “usual care”	ER Visits	5 (2/3)	1551 211 (56-593)	0.95 [0.71;1.26]	0
DiGuseppi C, 2001	Smoking cessation	Smoke alarm	No added intervention i.e. “usual care”	Final smoke alarm ownership	4 (2/2)	1783 358 (123-944)	0.82 [0.38;1.79]	68

Annexe 4: Liste des études incluses par année de publication

1. Cross AJ, Elliott, RA, Petrie, K, Kuruvilla, L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012419.pub2>
2. Cassan S, Thompson, MJ, Perera, R, Glasziou, PP, Del Mar, CB, Heneghan, CJ, Hayward G. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008268.pub3>
3. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [cité 4 août 2021];(6). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD012572.pub2>
4. Howes S, Hartmann-Boyce, J, Livingstone-Banks, J, Hong, B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub5>
5. Matkin W, Ordóñez-Mena, JM, Hartmann-Boyce J. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002850.pub4>
6. Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena, JM, Hartmann-Boyce J. Print-based self-help interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(1). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001118.pub4>
7. Lindson N, Thompson, TP, Ferrey, A, Lambert, JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(7). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006936.pub4>
8. Lindson N, Klemperer, E, Hong, B, Ordóñez-Mena, JM, Aveyard P. Smoking reduction interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013183.pub2>
9. Hartmann-Boyce J, Hong, B, Livingstone-Banks, J, Wheat, H, Fanshawe T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(6). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009670.pub4>

10. Guo Q, Goldenberg, JZ, Humphrey, C, El Dib, R, Johnston B. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub5>
11. Kaner EFS, Beyer, FR, Muirhead, C, Campbell, F, Pienaar, ED, Bertholet, N, Daeppen, JB, Saunders, JB, Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(2). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004148.pub4>
12. de Barra M, Scott, CL, Scott, NW, Johnston, M, de Bruin, M, Nkansah, N, Bond, CM, Matheson, CI, Rackow, P, Williams, AJ, Watson M. Pharmacist services for non-hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013102>
13. Rankin A, Cadogan, CA, Patterson, SM, Kerse, N, Cardwell, CR, Bradley, MC, Ryan, C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>
14. Thomas RE, Lorenzetti D. Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005188.pub4>
15. Gates A, Gates, M, Vandermeer, B, Johnson, C, Hartling, L, Johnson, DW, Klassen T. Glucocorticoids for croup in children. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(8). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001955.pub4>
16. Lemienegre MB, van Driel, ML, Merenstein, D, Liira, H, Mäkelä, M, De Sutter A. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006089.pub5>
17. Lawrenson JG, Graham-Rowe, E, Lorencatto, F, Burr, J, Bunce, C, Francis, JJ, Aluko, P, Rice, S, Vale, L, Peto, T, Presseau, J, Ivers, N, Grimshaw J. Interventions to increase attendance for diabetic retinopathy screening. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(1). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012054.pub2>
18. Redmond P, Grimes, TC, McDonnell, R, Boland, F, Hughes, C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(8). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010791.pub2>

19. Jacobson Vann JC, Jacobson, RM, Coyne-Beasley, T, Asafu-Adjei, JK, Szilagyi P. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(1). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003941.pub3>
20. Bridgwood B, Lager, KE, Mistri, AK, Khunti, K, Wilson, AD, Modi P. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009103.pub3>
21. Hartmann-Boyce J, Chepkin, SC, Ye, W, Bullen, C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>
22. Bighelli I, Castellazzi, M, Cipriani, A, Girlanda, F, Guaiana, G, Koesters, M, Turrini, G, Furukawa, TA, Barbui C. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010676.pub2>
23. van den Brand FA, Nagelhout, GE, Reda, AA, Winkens, B, Evers, SMAA, Kotz, D, van Schayck O. Healthcare financing systems for increasing the use of tobacco dependence treatment. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004305.pub5>
24. Rice VH, Heath, L, Livingstone-Banks, J, Hartmann-Boyce J. Nursing interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001188.pub5>
25. Spurling GKP, Del Mar, CB, Dooley, L, Foxlee, R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub5>
26. Lenferink A, Brusse-Keizer, M, van der Valk, PDLPM, Frith, PA, Zwerink, M, Monninkhof, EM, van der Palen, J, Effing T. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(8). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011682.pub2>
27. Lancaster T, Stead L. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001292.pub3>

28. Stead LF, Carroll, AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001007.pub3>
29. Schuetz P, Wirz, Y, Sager, R, Christ-Crain, M, Stolz, D, Tamm, M, Bouadma, L, Luyt, CE, Wolff, M, Chastre, J, Tubach, F, Kristoffersen, KB, Burkhardt, O, Welte, T, Schroeder, S, Nobre, V, Wei, L, Bucher, HCC, Bhatnagar, N, Annane, D, Reinhart, K, Branche, A, Damas, P, Nijsten, M, de Lange, DW, Deliberato, RO, Lima, SSS, Maravić-Stojković, V, Verduri, A, Cao, B, Shehabi, Y, Beishuizen, A, Jensen, JUS, Corti, C, Van Oers, JA, Falsey, AR, de Jong, E, Oliveira, CF, Beghe, B, Briel, M, Mueller B. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(10). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub3>
30. Gatheral TL, Rushton, A, Evans, DJW, Mulvaney, CA, Halcovitch, NR, Whiteley, G, Eccles, FJR, Spencer S. Personalised asthma action plans for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011859.pub2>
31. Normansell R, Kew, KM, Mathioudakis A. Interventions to improve inhaler technique for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012286.pub2>
32. Chamberlain C, O'Mara-Eves, A, Porter, J, Coleman, T, Perlen, SM, Thomas, J, McKenzie J. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(2). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001055.pub5>
33. Stacey D, Légaré, F, Lewis, K, Barry, MJ, Bennett, CL, Eden, KB, Holmes-Rovner, M, Llewellyn-Thomas, H, Lyddiatt, A, Thomson, R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub5>
34. Schuit E, Panagiotou, OA, Munafò, MR, Bennett, DA, Bergen, AW, David S. Pharmacotherapy for smoking cessation: effects by subgroup defined by genetically informed biomarkers. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011823.pub2>
35. van Driel ML, Morledge, MD, Ulep, R, Shaffer, JP, Davies, P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004371.pub4>

36. Linde K, Allais, G, Brinkhaus, B, Fei, Y, Mehring, M, Shin, BC, Vickers, A, White A. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007587.pub2>
37. Heal CF, Banks, JL, Lepper, PD, Kontopantelis, E, van Driel M. Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(11). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011426.pub2>
38. Heneghan CJ, Garcia-Alamino, JM, Spencer, EA, Ward, AM, Perera, R, Bankhead, C, Alonso-Coello, P, Fitzmaurice, D, Mahtani, KR, Onakpoya I. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(7). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003839.pub3>
39. Stead LF, Koilpillai, P, Fanshawe, TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008286.pub3>
40. Posadzki P, Mastellos, N, Ryan, R, Gunn, LH, Felix, LM, Pappas, Y, Gagnon, MP, Julious, SA, Xiang, L, Oldenburg, B, Car J. Automated telephone communication systems for preventive healthcare and management of long-term conditions. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009921.pub2>
41. Martineau AR, Cates, CJ, Urashima, M, Jensen, M, Griffiths, AP, Nurmatov, U, Sheikh, A, Griffiths C. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2>
42. Petsky HL, Kew, KM, Chang A. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(11). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011439.pub2>
43. Kew KM, Cates C. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(8). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011714.pub2>
44. Venekamp RP, Sanders, SL, Glasziou, PP, Del Mar, CB, Rovers M. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;(6). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000219.pub4>
45. Reilly S, Miranda-Castillo, C, Malouf, R, Hoe, J, Toot, S, Challis, D, Orrell M. Case management approaches to home support for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;(1). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008345.pub2>

46. Hilton MP, Pinder D. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014;(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003162.pub3>
47. Zwerink M, Brusse-Keizer, M, van der Valk, PDLPM, Zielhuis, GA, Monninkhof, EM, van der Palen, J, Frith, PA, Effing T. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002990.pub3>
48. Purgato M, Papola, D, Gastaldon, C, Trespidi, C, Magni, LR, Rizzo, C, Furukawa, TA, Watanabe, N, Cipriani, A, Barbui C. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006531.pub2>
49. Venekamp RP, Thompson, MJ, Hayward, G, Heneghan, CJ, Del Mar, CB, Perera, R, Glasziou, PP, Rovers M. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008115.pub3>
50. Stead LF, Buitrago, D, Preciado, N, Sanchez, G, Hartmann-Boyce, J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
51. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(6). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000247.pub3>
52. Gurol-Urganci I, de Jongh, T, Vodopivec-Jamsek, V, Car, J, Atun R. Mobile phone messaging for communicating results of medical investigations. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(6). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007456.pub2>
53. Timmer A, Günther, J, Motschall, E, Rücker, G, Antes, G, Kern W. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(10). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006323.pub3>
54. Dennis CL, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(2). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001134.pub3>
55. Magni LR, Purgato, M, Gastaldon, C, Papola, D, Furukawa, TA, Cipriani, A, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(7). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004185.pub3>

56. Koning S, van der Sande, R, Verhagen, AP, van Suijlekom-Smit, LWA, Morris, AD, Butler, CC, Berger, M, van der Wouden J. Interventions for impetigo. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(1). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003261.pub3>
57. Gillespie LD, Robertson, MC, Gillespie, WJ, Sherrington, C, Gates, S, Clemson, LM, Lamb S. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>
58. Sheikh A, Hurwitz, B, van Schayck, CP, McLean, S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001211.pub3>
59. De Sutter AIM, van Driel, ML, Kumar, AA, Lesslar, O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(2). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004976.pub3>
60. Leucht C, Huhn, M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009138.pub2>
61. Kwok CS, Gibbs, S, Bennett, C, Holland, R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(9). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001781.pub3>
62. Edmonds ML, Milan, SJ, Brenner, BE, Camargo Jr, CA, Rowe B. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012;(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002316.pub2>
63. Ruepert L, Quartero, AO, de Wit, NJ, van der Heijden, GJ, Rubin, G, Muris J. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011;(8). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>
64. Watanabe N, Omori, IM, Nakagawa, A, Cipriani, A, Barbui, C, Churchill, R, Furukawa T. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011;(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006528.pub2>
65. Everett T, Bryant, A, Griffin, MF, Martin-Hirsch, PPL, Forbes, CA, Jepson R. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011;(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002834.pub2>

66. Cahill K, Lancaster, T, Green N. Stage-based interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010;(11). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004492.pub4>
67. Omori IM, Watanabe, N, Nakagawa, A, Cipriani, A, Barbui, C, McGuire, H, Churchill, R, Furukawa T. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006114.pub2>
68. Kilburn SA, Featherstone, P, Higgins, B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010;(6). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004299.pub2>
69. Linde K, Berner, MM, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2008;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000448.pub3>
70. Hunot V, Churchill, R, Teixeira, V, Silva de Lima M. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2007;(1). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001848.pub4>
71. Guaiana G, Barbui, C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2007;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004186.pub2>
72. Gilbody S, House, A, Sheldon T. Screening and case finding instruments for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2005;(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002792.pub2>
73. Furukawa TA, McGuire, H, Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2003;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003197>
74. van Tulder MW, Touray, T, Furlan, AD, Solway, S, Bouter L. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2003;(2). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004252>
75. Gibson PG, Powell, H, Wilson, A, Abramson, MJ, Haywood, P, Bauman, A, Hensley, MJ, Walters, EH, Roberts J. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2002;(3). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001117>

76. DiGuseppi C, Goss, CW, Higgins J. Interventions for promoting smoke alarm ownership and function. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2001;(2). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002246>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Amandine DUGARD

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21809686

N° Thèse : 92

Nom et Prénom : DUGARD Amandine

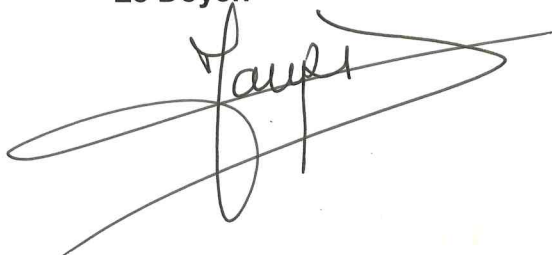
Sujet : Essais en soins primaires versus essais en soins secondaires ou tertiaires : une
approche méta-épidémiologique.....
.....

Tours, le : 03/11/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



DUGARD Amandine	N° 92
<p style="text-align: center;">TITRE DE LA THÈSE</p> <p>Essais en soins primaires versus essais en soins secondaires ou tertiaires : Une approche méta-épidémiologique</p>	
<p style="text-align: center;">RESUME</p> <p>Introduction: Les recommandations de bonne pratique destinées aux médecins généralistes sont très souvent établies à partir d'essais réalisés à l'hôpital. Aucune étude n'a comparé l'effet intervention estimé entre des essais réalisés en soins primaires et des essais réalisés en soins secondaires ou tertiaires.</p> <p>Objectif: Comparer l'effet intervention estimé entre des essais avec inclusion de patients issus de soins primaires et des essais avec inclusion de patients issus de soins secondaires ou tertiaires par une approche méta-épidémiologique.</p> <p>Méthode: L'étude a été réalisée à partir de la Cochrane Database of Systematic Reviews. Toutes les méta-analyses (MA) avec un critère de jugement binaire comportant au moins un essai en soins primaires et un essai en soins secondaires ou tertiaires ont été incluses. Pour chaque MA nous avons estimé un ratio d'odds ratio (ROR). Un ROR < 1 indiquait un effet bénéfique de l'intervention en faveur des essais hospitaliers.</p> <p>Résultats: Parmi les 1765 revues identifiées, nous avons inclus 76 MAs avec 230 essais en soins primaires et 384 essais hospitaliers. Aucune différence dans l'effet intervention estimé n'a été mis en évidence entre ces 2 types d'essais avec un ROR = 0,97 (95%CI 0,88 – 1,07). Les analyses en sous-groupes ont conclu aux mêmes résultats.</p> <p>Conclusion: Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence dans l'effet intervention estimé entre des essais en soins primaires et des essais en soins secondaires ou tertiaires. Cependant d'autres études semblent nécessaires pour confirmer ce résultat avec des pathologies plus fréquemment retrouvées en médecine générale.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Soins primaires – Recommandations de bonne pratique – Etude méta-épidémiologique</p>	
<p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>Président : Dr Foucault-Fruchard Laura, Maître de Conférences Universitaire, Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours</p> <p>Membres : Pr Dibao-Dina Clarisse, Directeur de Thèse, Professeur des Universités, Médecin généraliste, Faculté de Médecine de Tours Pr Giraudeau Bruno, Directeur de Thèse, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours Pr Sébille Véronique, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Nantes Dr Huon Jean-François, Maître de Conférences Associé, Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHRU de Nantes Dr Pourrat Xavier, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Tours</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 21 octobre 2021 à Tours</p>	