

Lecture critique, évaluation, valorisation, information sur les résultats des grands essais cliniques

Marie Fouchard,¹ Faiez Zannad² et les participants à la Table Ronde n° 4 de Giens XIX[†]

1 Laboratoires MSD, Paris, France

2 Centre d'Investigation Clinique, INSERM CHU de Nancy, Nancy, France

Résumé

La table ronde a choisi d'orienter sa discussion sur les essais qui, par leur importance, sont susceptibles de modifier les pratiques médicales et les comportements. Ces essais peuvent être pré- ou post-AMM (autorisation de mise sur le marché). Pour que les résultats d'un essai aboutissent à un changement de pratique, ils doivent être crédibles et répondre aux critères fondamentaux de la méthodologie. Il convient néanmoins de compléter cette évaluation binaire par l'utilisation d'une grille d'évaluation adaptée à chaque catégorie d'utilisateurs, qu'il s'agisse de l'Agence, des prescripteurs ou des patients parfois informés directement par la presse. Les membres de la table ronde proposent la grille de Giens 2003. Il s'agit d'une grille d'évaluation semi-quantitative interprétative faite de messages simples liés à la pratique. Ces étapes d'évaluation sont le prélude nécessaire à la diffusion des résultats aux différentes personnes concernées (personnel de santé, patients, associations de patients, médias et grand public), à leur information en termes compréhensibles mais exacts. La mise en pratique des résultats avec changement de comportement et/ou l'émission de recommandations sont les étapes ultérieures, pour lesquelles un certain délai est inévitable. L'élaboration de programmes de mise en pratique, facilités par une analyse précise des freins au changement, devrait dans l'avenir améliorer et accélérer l'application de résultats importants pour l'optimisation de la prise en charge des patients.

1. Introduction

Les grandes avancées dans la prise en charge thérapeutique des maladies reposent sur l'établissement de preuves d'efficacité et de tolérance, utilisant une approche scientifique. Dans la hiérarchie des niveaux de preuve, il est admis que les grands essais cliniques randomisés, contrôlés et en double insu produisent les preuves les plus fiables. Malgré leur fiabilité, et peut-être partiellement à cause du niveau de sophistication de la méthodologie des essais contrôlés, leurs résultats sont souvent appliqués incorrectement, insuffisamment ou trop tardivement par rapport à leur publication. Il existe souvent un délai important entre l'établissement des preuves et les changements de comportement qui devraient en résulter pour le bénéfice des patients et de la santé publique.

Les découvertes n'étant utiles que s'il en est fait usage, il est fondamental de veiller à l'application optimale des résultats des essais cliniques et de promouvoir des méthodes appropriées pour

cet objectif. Ces méthodes comprennent l'amélioration de la formation et de l'information de tous les acteurs impliqués dans la mise en pratique des stratégies thérapeutiques. Le sujet de cet article, résumant les travaux d'une table ronde des XIXèmes Rencontres de Giens, est centré sur la définition de ces méthodes et les moyens de leur application. Une grande place est consacrée à la lecture critique des résultats des grands essais utilisant une grille de lecture. Dans cet article nous proposons une grille simplifiée et adaptée à chaque public. La table ronde a également abordé la question des méthodes de mise en pratique (« implémentation ») des résultats des grands essais après leur validation par la grille de lecture.

2. Définition des « grands essais »

Il y a plusieurs définitions possibles pour les grands essais et chacune d'entre elle peut être critiquée :

[†] Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

- Un essai peut être grand par la taille sans poser forcément une question pertinente ni apporter forcément une réponse à la question posée.
- Il est des essais qui ont une taille limitée mais qui, par l'importance de la question posée et la crédibilité de leurs résultats, répondent à un besoin médical fort. C'est le cas de certains essais pour des anticancéreux, des médicaments du SIDA, des antibiotiques, etc.
- Enfin, il arrive que certains essais, grands par la taille et irréprochables dans leur méthodologie, arrivent au stade de résultats alors qu'une réponse à la question posée a perdu de sa pertinence du fait de résultats d'autres études.

Notre table ronde a fait le choix de limiter ces discussions aux essais qui, par leur importance, par la taille et la pertinence des résultats cliniques, sont susceptibles de modifier les pratiques médicales et les comportements. Ces essais peuvent être pré- ou post-AMM (autorisation de mise sur le marché). Les essais dans le cadre des maladies orphelines ou ceux portant sur de petits effectifs, faisaient l'objet d'une autre table ronde et n'ont donc pas été abordés ici.

3. Crédibilité des résultats

Pour être crédible, l'objectif d'un essai doit répondre à une question pertinente. La pertinence de la question posée est documentée en détail dans la publication du rationnel et du schéma de l'étude après une analyse soigneuse de la littérature. Elle repose sur une hypothèse physiopathologique élaborée à partir de travaux expérimentaux et des données de pharmacologie clinique.

Par ailleurs, un essai ne peut acquérir une crédibilité que s'il répond aux règles de base de la méthodologie des essais cliniques. La table ronde a proposé une première grille conduisant à l'élaboration d'une « note technique » (tableau I).

L'essai doit être comparatif, évaluant une intervention (par exemple une stratégie de traitement) dans un groupe de patients par rapport à un groupe contrôle, placebo ou groupe actif, en fonction des données documentées dont on dispose. Cette comparaison est faite après répartition aléatoire des patients (randomisation). A chaque fois que possible, c'est-à-dire dans la majorité des cas, l'attribution aléatoire doit être faite à l'insu du patient, et du médecin (en double aveugle).

Le critère de jugement principal de l'étude sera décrit et justifié, *a priori* et avec précision. Sa pertinence clinique doit être claire. Les critères d'inclusion des patients seront définis clairement. Le nombre de patients de l'étude doit être justifié statistiquement après calcul en fonction du risque d'événements

Tableau I. Note technique d'un essai clinique

	Oui	Non
Randomisation		
Groupe contrôle		
Aveugle optimum		
Inclusion claire		
Critère(s) primaire(s) justifié(s)		
NSN		
Comparabilité		
Durée d'étude légitime		
Analyse		
fidèle		
adaptée		
ITT - PP		
$p < 0,05$		

ITT = intention de traiter ; NSN = nombre de sujets nécessaires ; PP = per protocole.

attendus chez les patients du groupe contrôle, risque documenté dans la littérature, et de l'amplitude de l'effet attendu.

Les caractéristiques des patients doivent figurer en détail et se montrer comparables dans les différents groupes.

La durée de l'étude doit être suffisante pour que les événements attendus pour le critère principal aient le temps de survenir.

L'analyse statistique doit être fidèle à l'hypothèse initiale, effectuée sur l'ensemble des patients randomisés quelle que soit la durée de leur participation à l'essai (intention de traiter), éventuellement complétée par une analyse tenant compte de cette durée (*per* protocole).

Enfin, les résultats ne peuvent être considérés que s'ils sont « statistiquement » significatifs sur le critère principal d'évaluation, c'est-à-dire que le risque de se tromper sur les conclusions n'excède pas 5 %.

En dehors d'une réponse positive à toutes les questions posées par la grille technique, il n'est pas licite de tirer une conclusion sur l'essai examiné.^[1,2]

4. Quelle place pour les méta-analyses ?

Les méta-analyses représentent une synthèse des études publiées et, à ce titre, peuvent avoir le pouvoir de révéler des résultats qui sont inapparents sur des essais isolés. Elles ne doivent pas inclure des études dissemblables ni des études biaisées. Elles laissent parfois échapper des essais négatifs souvent non publiés.

En l'absence de possibilité de réaliser un grand essai, les méta-analyses rendent de grands services. Elles ne peuvent néan-

moins les remplacer. Dans une méta-analyse positive, il faut au moins un essai séparément positif.

5. Applicabilité des résultats : la « grille de Giens XIX »

Une fois la crédibilité de base d'un essai établie, ses résultats doivent être connus et correctement compris par les différentes cibles concernées (évaluateurs, prescripteurs, journalistes, patients).

Ils doivent donc être traduits en termes adaptés et pratiques pour chacune de ces cibles. La table ronde a élaboré une deuxième grille qui pourrait être utilisée aussi bien par les évaluateurs, les prescripteurs, les journalistes et les patients. Il est souhaité que cette grille (« la grille de Giens XII ») soit promue par toutes les parties concernées (tableau II).

Les items abordés sont pratiques et l'appréciation des critères n'est plus binaire, comme dans la grille technique, mais semi-qualitative.

La lecture critique de l'essai au travers de cette grille doit surtout permettre de répondre aux questions que se posent les différentes cibles comme indiquées dans le tableau III.

Prenant l'exemple de la population étudiée dans l'essai : la presse se posera la question de savoir si cette population est pertinente au plan épidémiologique et en termes de santé publique. Le prescripteur se demandera s'il a, parmi ses patients, des patients qui ressemblent à ceux qui ont été étudiés dans l'essai. Le patient, de son côté, ne s'intéressera aux résultats que si la maladie des patients étudiés est la même que la sienne.

Autre exemple : pour le rapport bénéfice/risque étudié par la presse en termes d'impact sur la population, le prescripteur se demandera si ce rapport est « raisonnable » pour ses patients alors que le patient lui-même se demandera si le bénéfice démontré est suffisant pour qu'il prenne le risque du traitement.

En conclusion, cette grille interprétative permet de donner à l'essai une « note artistique » avec des messages simples et adaptés à chaque destinataire. Son élaboration, propre à chaque essai, nécessite la formation de ses émetteurs et de ses destinataires. Elle pourra être complétée par chaque utilisateur ou groupe d'utilisateurs concernés. Sa diffusion et sa promotion pourraient être assurées par tous les acteurs impliqués, qu'il s'agisse de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), du Leem (Les entreprises du médicament), de la visite médicale, de la presse, des enseignants, etc.

L'Afssaps ferait usage de cette grille, après l'avoir adaptée, pour l'évaluation des demandes d'AMM, la rédaction des avis de la Commission de la transparence, la Commission de publicité, la rédaction des recommandations, et la pharmacovigilance.

Pour les demandes d'AMM et les rédactions des avis de la Commission de la transparence, la grille pourrait être utilisée comme complément à un dossier technique et éventuellement à la validation des données. La grille pourra également aider la Commission de publicité à évaluer l'utilisation qui est faite des données, notamment dans le matériel promotionnel.

Le cas particulier des grands essais ne faisant pas l'objet de demande d'AMM mais faisant l'objet d'un avis d'autres Commissions (transparence, publicité, recommandation, pharmacovigilance) a été soulevé. La « grille de Giens XIX » est tout aussi applicable dans ce cas.

Les recommandations rédigées par les institutions (ANAES [Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé], Afssaps) ou les sociétés savantes sont basées sur la médecine fondée sur les preuves.^[3] Elles le sont après validation des données (souvent après un temps plus ou moins long par rapport aux premières présentations/publications des résultats). La rédaction des recommandations devrait être rendue plus facile par l'utilisation de la grille que nous avons élaborée.

- Les prescripteurs reçoivent des informations par tous les canaux existants : presse médicale et presse grand public,

Tableau II. Grille de Giens 2003

Items « PRATIQUES »	OK (certain)	Bof mais OK (probable)	Mauvais (douteux)	Inacceptable (non)	ND
But pertinent					
Population représentative					
Critère(s) pertinent(s) et compréhensible(s)					
NNT					
Risque absolu					
Observance					
Rapport B/R					
Influence indication					
Influence sur le Bon Usage					

B/R = bénéfice/risque ; **ND** = non déterminé ; **NNT** = nombre nécessaire de traitements.

Tableau III. Grille de Giens 2003 adaptée aux différentes cibles concernées

Item/cible	Presse	Médecin	Malade
But	Attente public	C'est un problème pour moi	Je me sens concerné
Population	Epidémio Santé Publique	Mêmes malades que les miens	Même maladie que la mienne
Critères	Lisibles pour grand public/lecteur	Morbi-mortalité, pertinence pour mon exercice	Change ma maladie
NNT	Définition	Combien de traitements pour un patient amélioré	NA
Risque absolu	Définition RA > RR	Définition RA > RR	% de chance d'amélioration
Applicabilité (adhérence au schéma Ttt)	Ils y arriveront	Il y arrivera	J'y arriverai
Bénéfice/risque	Risque/bénéfice	Est-ce bien raisonnable?	Vais-je prendre ce risque là pour ce bénéfice là ?
Influence indication	Certain, probable, douteux, non...		
Influence pratiques			

NA = non applicable ; **NNT** = nombre nécessaire de traitements ; **RA** = risque absolu ; **RR** = risque relatif ; **Ttt** = thérapeutique.

visite médicale, pharmaciens, enseignement post-universitaire. Les informations validées par l'Afssaps leur parviennent avec un délai incompressible en décalage par rapport à la sortie des résultats. Pendant cet intervalle, la grille des utilisateurs devrait leur permettre de faire pour eux-même une sélection des données qui doivent être prises en compte.

- Les patients sont souvent informés par la presse qui a peu de moyens pour évaluer la validité des résultats. La presse fait le plus souvent appel à un expert « disponible », le plus souvent dans le contexte de « l'urgence de l'information ». Pour communiquer une information pertinente, l'expert interrogé devrait faire usage de la grille.

6. Diffusion de l'information

En dehors de contextes d'alerte portant sur des problèmes de tolérance dans lesquels l'Afssaps et les experts mettent rapidement une communication à la disposition de la presse, celle-ci ne devrait que rarement être confrontée à des situations d'urgence. La presse destinée aux analystes financiers est également un cas particulier. En cas de besoin de communication immédiate, les experts consultés pourraient utiliser la grille.

Après validation, la diffusion de l'information passe par des canaux multiples bien identifiés et le plus souvent bien informés. Ils n'ont pas été discutés lors de notre table ronde.

7. Changements de comportements

Un seul essai conduit rarement à une recommandation : plusieurs essais ou données convergentes sont le plus souvent nécessaires. La production et la diffusion de recommandations ne garantissent pas leur application par les prescripteurs.^[4]

L'implémentation pratique des résultats des essais cliniques est souvent retardée, de plusieurs années parfois, par rapport à la date à laquelle ces résultats sont disponibles. Ce délai est imprévisible et dépend de nombreuses considérations. Nous prendrons des exemples dans le domaine de la cardiologie :

- Il est des essais dont les résultats ne souffrent aucune discussion : par exemple les essais de reperfusion à la phase aiguë de l'infarctus. Les résultats de deux essais (GISSI [Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico]^[5] et ISIS 2 [Second International Study of Infarct Survival]^[6]) qui ont apporté des preuves irréfutables en faveur de la reperfusion dans l'infarctus du myocarde, ont rapidement été suivis d'une modification universelle des habitudes.
- Dans l'insuffisance cardiaque, l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est devenue commune à la suite de plusieurs essais qui ont eu des résultats forts et identiques sur un critère de jugement commun, appuyés par une explication physiopathologique cohérente, et ...un fort soutien promotionnel de plusieurs industriels.
- Dans le cas de l'aspirine (acide acétylsalicylique), il y a eu 100 essais en 15 ans, regroupés dans une méta-analyse qui conclue de façon formelle à la prévention des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux chez les patients athéroscléreux. On a pu voir entre 1988 et 2003, dans les différents essais, que le pourcentage de patients traités en prévention secondaire passait de 37 % dans 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)^[7] à 92 % dans EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)^[8]. En revanche, l'utilisation en prévention primaire chez les patients avec facteurs de risque reste faible (pas d'indication, pas de promotion...).

Une action concertée de tous les acteurs, en particulier des prescripteurs qui s'approprient les résultats des grands essais et des organismes régulateurs et payeurs, est indispensable pour induire un changement de comportement. Plusieurs techniques d'accompagnement ont été testées pour évaluer l'impact des recommandations et/ou favoriser leur mise en place.

Parmi ces techniques d'accompagnement, citons :

- Les visites confraternelles (ou « academic detailing »), concept né dans les années 80, reposant sur la visite d'un médecin prescripteur par un Médecin-Conseil.^[9] Ce dernier faisant par exemple la promotion d'une recommandation officielle. L'exemple en est le programme lancé par la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) en juin 1999 sur la prise en charge des diabétiques de type 2 visant à améliorer le contrôle du diabète par le dosage d'Hb (hémoglobine) A_{1c} et le dépistage des maladies dégénératives.^[10]
- Les audits avec « feed-back » reposant sur l'extraction d'informations du dossier médical et leur exploitation par un tiers. La synthèse de cette information est par la suite donnée soit à des médecins volontaires, soit à l'ensemble des médecins sous forme de tableau de bord.
- Les méthodes de « profiling » destinées à identifier les typologies des médecins compliants ou réfractaires, méthodes très utilisées par les MCO (managed care organization) américaines.^[11,12]

L'efficacité des mesures d'incitations financières négatives comme les RMO (Références Médicales Opposables)^[13] ou positives avec les nouveaux dispositifs conventionnels est à l'étude.^[3] Parmi les exemples récents de contrats conventionnels, on peut citer la délivrance de soins palliatifs au domicile du patient par le médecin généraliste, la prise en charge des patients diabétiques insulino-dépendants de plus de 75 ans par des soins infirmiers, et la réalisation de bilans fonctionnels dans le traitement de kinésithérapie.^[14]

Un article récent a fait le point sur l'efficacité des techniques éducatives pour changer les comportements des médecins.^[15] Il repose sur une méta-analyse de toutes les études randomisées contrôlées des méthodes éducatives. Ses conclusions sont les suivantes :

- L'enseignement académique et les leaders d'opinions locaux sont fréquemment associés à un certain bénéfice.
- Les systèmes d'aide-mémoire peuvent être utiles dans certaines situations spécifiques.
- L'utilité des audits et « feed-back » est établie, même si elle n'est pas impressionnante.
- Les programmes traditionnels de congrès, conférences et matériel imprimé sont inefficaces.

- Aucune des techniques actuelles n'a cependant montré un effet reproductible substantiel et durable pour induire des modifications du comportement des médecins.
- La rentabilité (coût-bénéfice) relative des diverses techniques est incertaine.

En pratique, une réflexion préalable est nécessaire avant tout programme destiné à changer les comportements avec l'identification des freins et des facteurs clés de succès conduisant à l'établissement d'une stratégie basée sur l'intervention de l'ensemble des acteurs et sur la combinaison de plusieurs techniques efficaces.^[16-18]

La modestie, la patience et la persévérance sont indispensables au succès de ces démarches.

8. La tolérance

L'évaluation de la tolérance ne doit jamais être oubliée lors de l'examen d'un essai. Même si les données d'un seul essai ne sont pas suffisantes pour apporter une évaluation complète du profil de tolérance d'un médicament, elles permettent d'évaluer le rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation de celui-ci dans les conditions de l'essai.

Les données sur la tolérance sont en général abordées très brièvement dans les résultats des études, sauf si la tolérance fait partie des objectifs spécifiques de l'essai. La méthodologie du recueil de la tolérance doit être décrite précisément (gestion des effets indésirables cliniques ou biologiques et circuit d'information, inclusion ou non des événements de l'étude dans les effets indésirables, gestion des résultats biologiques anormaux, grille pour l'évaluation de la sévérité).

Le comité de surveillance des données et de la tolérance (« data and safety monitoring board ») a pour mission d'établir un plan de surveillance et d'établir des bornes au-delà desquelles il donnera l'alerte.

Il est crucial que les informations sur la tolérance soient communiquées en dehors de toute pression, qu'elle soit scientifique, financière ou médiatique. Dans le contexte d'alerte, des moyens adaptés doivent être mis en place pour informer les acteurs (investigateurs, firme, Afssaps, associations de patients, financiers et journalistes) de même que les cibles intéressées (professionnels de santé, patients actionnaires, grand public, personnel de la firme, etc.) et ce, à court terme (communiqué de presse, sites de l'Afssaps, « dear investigator letter » [DIL], « dear doctor letter » [DDL], centres d'appel, visite médicale en relais...), avec une réactivité suffisante de tous les acteurs. Ces moyens sont relayés à plus long terme par les publications, la formation médicale continue, la visite médicale et les recommandations.

9. Conclusion

Les trois freins identifiés pour les changements de comportements des prescripteurs sont l'ignorance, l'incrédulité et l'inaction. Pour les deux premiers facteurs, la « grille de Giens 2003 » paraît être un outil adapté pour son rôle didactique, apte à crédibiliser l'information et à raccourcir les délais de validation (Information, Acceptation). Vis-à-vis de l'inaction, l'élaboration de programmes de mise en pratique est une nouvelle discipline à un stade de conceptualisation comme l'était la conception et la mise en place d'essais cliniques dans les années 70–80. Le développement de cette nouvelle discipline est sans doute à encourager.

Bibliographie :

Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB, et al. Outreach visits to improve health professional practice and health care outcome. Available in The Cochrane Library [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; issue 4. Oxford: Update Software, 1997

MacLure M, Dormuth C, Naumann T, et al. Influences of educational interventions and adverse news about calcium channel blockers on first-line prescribing of anti-hypertensive drugs to elderly people in British Columbia. *Lancet* 1998; 352: 352-943-8.

Van Eijk ME, Avorn J, Porsius AJ, et al. Reducing prescribing of highly anticholinergic antidepressants for elderly people: randomised trial of group versus individual academic detailing. *BMJ* 2001; 322: 654-7

Participants

E. Autret-Leca (Hôpital Bretonneau, Tours), J.-P. Bader (CEDR, Paris), M. Bellet (Aventis, Romainville), J.-F. Bergmann (Hôpital Lariboisière, Paris), M. Bernard-Harlaud (Cnafal, Paris), C. Bernaud (Pfizer, Paris), R. Bordet (Faculté de Médecine, Lille), G. Bouvenot (CHRU, Marseille), C. Brun-Strang (Novartis, Rueil Malmaison), A. Castaigne (Hôpital Henri Mondor, Créteil), N. Dumarcet (Afssaps, Saint Denis), E. Eschwège (INSERM, Villejuif), M. Gallard (LEEM, Paris), I. Giri (LIR, Paris), B. Hamelin (Astra-Zeneca, Rueil Malmaison), A. Jeanblanc (Le Point, Paris), P. Jolliet (Faculté de Médecine, Nantes), H. Kolsky (3M Santé, Cergy Pontoise), D. Lagarde (Direction des Hôpitaux, Paris), G. Lapeyre (Pharmacia, Guyancourt), C. Lassale (LEEM, Paris), J.-P. Lehner (Sanofi Synthelabo, Gentilly), H. Lelouët (Hôpital Henri Mondor, Créteil), M. Malbezin (GSK, Marly le Roi), S. Paulmier-Bigot (LEEM, Paris), M. Pigeon (CNAMTS, Paris), S. Ravoire (Lilly, Suresnes), P. Ricordeau (CNAMTS, Paris), B. Rouveix (St Vincent de Paul, Paris), J. Soletti (LEEM, Paris), S. Tardieu (APHM, Marseille), J.-L. Thomas (Merck santé, Lyon), C. Thuillez (CHU, Rouen).

Références

1. Wager E, Field EA, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 149-54
2. Wager E, Field EA, Grossman L, et al. Good publication practice for pharmaceutical companies: why we need another set of guidelines? *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 147-8
3. Qualité des soins : revue à travers la littérature des outils et des critères utilisés en médecine ambulatoire. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Paris, novembre, 2000 [online]. Available from URL: <http://www.anaes.fr>
4. Steinberg EP. Improving the quality of care: can we practice what we preach? *N Engl J Med* 2003; 348: 2681-3
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarcto miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402
6. Second International Study of Infarct Survival collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988; 332: 349-60
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering of 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383-90
8. Fox KM. EUropean trial On Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782-8
9. Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ("academic detailing") to improve clinical decision making. *JAMA* 1990; 263: 549-56
10. Ricordeau P, Durieux P, Weill A, et al. Effect of a nationwide program of educational outreach visits to improve the processes of care for patients with type 2 diabetes. *Int J Technol Assess Health Care* 2003 Fall; 19 (4): 705-10
11. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 2635-45
12. Ullman R, Scherphier H, Diamond C. Physician profiling in managed care. *Seminars Med Pract* 1999 Aug; 2 (2): 14-20
13. Weill A, Païta M, Fender P, et al. Les références médicales opposables : quel impact sur les prescriptions pharmaceutiques redondantes ? Paris : Le concours médical, 13 novembre, 1999
14. Durieux P. Comment améliorer les pratiques médicales ? Approche comparée internationale. Paris: Flammarion, 1999
15. Trowbridge R, Weingarten S. Educational techniques used in changing provider behavior [online]. Available from URL: www.ahcpr.gov/clinic/ptsafety [Accessed 2001]
16. Grol R. Beliefs and evidence in changing clinical practice. *BMJ* 1997; 315: 418-21
17. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, et al. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995; 153 (10): 1423-31
18. Saillour-Glenisson F, Michel P. Facteurs individuels et collectifs associés à l'application des recommandations de pratique clinique par le corps médical. *Revue de la littérature. Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 65-80

Correspondance et offprints : Faiez Zannad, CIC INSERM-CHU, Hôpital Jeanne d'Arc, 54200 Toul, France.

E-mail : f.zannad@chu-nancy.fr