

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Y a-t-il une place pour une conférence de consensus à la française ? « Vérité en deçà des Pyrénées ! Erreur au-delà ! » ?

R. ROUZIER¹, E. WAFO²
(Paris)

Résumé

Avec l'augmentation des connaissances médicales, les conférences de consensus sont devenues incontournables, conditionnées par la médecine basée sur les preuves [1]. Cette nouvelle notion est fondée sur des essais cliniques ou des publications. Il existe une échelle de graduation allant d'un niveau élevé à un bas niveau de preuve. Cette médecine factuelle se veut dynamique et non dogmatique. Elle permet de compléter la formation médicale continue pour une formation constante.

Trier et clarifier toutes les données disponibles est devenu un casse-tête pour les médecins qui doivent les analyser pour eux-mêmes et pour les patients. Ainsi, par manque de temps ou de connaissances, l'analyse directe est parfois difficile et les médecins débordés ont besoin d'une analyse indirecte par le biais de conférences de consensus [2]. Ces recommandations sont développées par des experts et des politiciens afin d'actualiser le déluge d'information. Elles prennent en compte les avancées médicales avec les données de la recherche et les différentes études, les performances

1 - APHP - Hôpital Tenon - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -
4 rue de la Chine - 75020 Paris

2 - UPMC Université Paris 06 - INSERM U149 et INSERM-UMR S 938 - 75005 Paris

humaines, l'expérience médicale personnelle, la spécificité des patients et le coût médical. Il est souvent difficile d'étendre des idées universelles si l'on prend compte des conflits d'intérêt. En effet, tous les pays n'ont pas le même système médical ni les mêmes critères de jugement [3]. Les désaccords peuvent de même exister au sein d'un même groupe. C'est pourquoi les recommandations pour la pratique clinique, rédigées par les experts, nécessitent une traduction des preuves. Les conférences de consensus sont de plus en plus exigées avec l'augmentation de la pression médico-légale bien que la liberté d'exercice et la responsabilité personnelle puissent être engagées. L'information étant universelle, la place de recommandations à la française est tout à fait discutable. Cela expose à bien des erreurs (par jeunesse mais aussi par conservatisme, par manque de moyens logistiques) et un autre système comme une veille scientifique ayant pour but de déterminer si les avancées scientifiques doivent faire changer les pratiques serait peut-être plus pertinent.

Mots clés : recommandations, médecine, preuves, consensus, jugement, national, information, experts

La diversité et la contradiction des opinions humaines ont été de tout temps l'arme favorite dont se sont servis les sceptiques pour attaquer la certitude des grandes vérités métaphysiques et morales. Dans l'antiquité, Carnéade, le fondateur de la Nouvelle Académie, employait cet argument pour battre en brèche le dogmatisme de l'école stoïcienne ; Agrippa en faisait le premier de ses cinq motifs de doute et Philus, l'un des interlocuteurs de la République de Cicéron, passant en revue les institutions des différents peuples, triomphe de leur contraste et conclut que le droit existe dans la cité, mais non dans la nature. Dans les temps modernes, Montaigne a repris cet argument des sceptiques anciens et l'a développé avec infiniment d'esprit dans son Apologie de Raymond de Sebond. Pascal, contempteur passionné de la raison qu'il veut forcer à « écouter Dieu » et qu'il aime à voir « invinciblement froissée par ses propres armes », Pascal n'a garde de négliger cette objection dans l'énumération qu'il fait des « principales forces des pyrrhoniens contre le dogmatisme » et, ajoutant au scepticisme de l'auteur des Essais une pointe de raillerie amère, il s'écrie avec un accent d'ironie triomphante : « Plaisante justice qu'une rivière borne ! Vérité en deçà des Pyrénées, erreur au-delà ! ».

Ce paragraphe introductif pourrait être le début d'une dissertation de philosophie mais illustre en littérature la problématique posée : pouvons-nous justifier de recommandations à la française quand tant de recommandations internationales ont été établies ?

1. LES VERTUS ÉDUCATIVES : *E FRUCTU ARBOR COGNOSCITUR*

La formation médicale continue apparaît comme un pilier de la médecine actuelle, voulue aussi bien par les universitaires que par les politiques. Elle est censée reposer en grande partie sur la médecine fondée sur les faits définie comme « l'utilisation rigoureuse et judicieuse des meilleures données disponibles lors de prise de décisions concernant les soins à prodiguer à des patients individuels ». On utilise plus couramment le terme anglais Evidence-Based Medicine (EBM), et parfois les termes médecine fondée sur des preuves ou médecine factuelle. Ces preuves proviennent d'études cliniques systématiques telles que des essais contrôlés randomisés en double aveugle, des méta-analyses, éventuellement des études transversales ou de suivi bien construites [3]. D'abord développée comme un ensemble de techniques pédagogiques de lecture et d'évaluation de la qualité scientifique de la littérature médicale aujourd'hui pléthorique, l'EBM est maintenant utilisée par des gestionnaires, des cliniciens, et ce pour des objectifs aussi divers que le renouvellement de la pédagogie médicale, l'aide au jugement clinique ou encore comme justification de programmes de rationalisation des ressources financières et matérielles dans l'organisation des soins. Il convient cependant de souligner que la médecine factuelle ne peut s'imposer comme recommandation ou comme référence médicale unique qui viserait à normaliser et à encadrer rigoureusement la pratique médicale. Une telle approche comporte alors un risque de dérives juridiques ou économiques dès lors que la médecine factuelle serait utilisée comme seule référence médicale opposable en cas de conflits. Tout médecin qui y dérogerait pourrait dès lors être sanctionné. Or, la pratique quotidienne montre sans cesse que le praticien prend un risque face à une incertitude ou prescrit en dehors des règles traditionnelles, non pas de manière irresponsable, mais en fonction de sa propre expérience (ou de celle de ses maîtres ou collaborateurs), en pesant le risque qu'il prend en regard d'un bénéfice attendu, prenant en compte la spécificité d'un patient et d'une situation.

La médecine factuelle doit faire face à l'augmentation du nombre de publications, à l'introduction rapide de nouvelles technologies et aux volontés d'évaluation des soins. Ceci demande des compétences nouvelles, qu'une formation adaptée doit permettre d'acquérir. Le rôle des sociétés savantes est indispensable.

Les recommandations françaises ont l'avantage potentiel de diffuser la médecine factuelle. Si certains praticiens ont accès aux recommandations internationales, il est évident que la majorité des praticiens fait face à une surcharge de travail et ne peut se permettre de traduire et d'analyser les textes écrits en anglais.

De plus, comme dans bien d'autres situations, s'approprier les recommandations sera beaucoup plus facile pour les praticiens s'ils y voient une signature nationale. Cependant la participation de praticiens français aux recommandations internationales pourrait avoir le même effet. Si l'on voit dans les recommandations une méthode pour maîtriser les dépenses de santé, il est évident qu'il existe une place pour un consensus à la française, le système de soins français ayant ses propres caractéristiques par rapport à d'autres systèmes de soins.

2. L'ÉTABLISSEMENT DE RECOMMANDATIONS PERMET DE RÉPÉTER L'ENSEIGNEMENT : *REPETITIO EST MATER STUDIORUM*

Un médecin, une fois sa formation initiale achevée, dispose de nombreuses sources d'informations thérapeutiques pour maintenir ses connaissances à un niveau élevé dans un domaine où la moitié des connaissances est obsolète après 5 ans.

L'information, pour parvenir au médecin, emprunte deux voies potentielles :

- une voie directe, lorsque le praticien a accès directement aux publications des résultats des études sur lesquelles se construit la connaissance ; il s'agit alors de sources primaires d'information,
- une voie indirecte, lorsqu'il doit passer par des intermédiaires pour accéder à l'actualité scientifique ; il a alors affaire à des sources secondaires d'information. Les recommandations et conférences de consensus sont l'illustration même d'un canal indirect d'information.

En raison de l'abondance et de la complexité des données scientifiques potentiellement utiles pour la pratique, il est impossible matériellement pour un médecin, ne serait-ce que pour des questions de temps disponible, de se tenir informé en lisant uniquement les sources primaires d'information. Si l'on regroupe dans les sources

secondaires les synthèses, revues générales et systématiques, les avis d'experts, les monographies, les bases de données, les recommandations des sociétés savantes, et bien entendu celles des autorités de tutelle, ces deux dernières sont particulièrement pertinentes dans le cadre d'une conférence de consensus à la française. Les recommandations véhiculent des informations qui sont donc préalablement traitées par un intermédiaire. On conçoit aisément que la qualité de la méthodologie va influencer la qualité des recommandations. La production de sources secondaires d'information par des organismes officiels, à partir des données publiées et issues de travaux fiables méthodologiquement, semble être une démarche aujourd'hui commune en Europe. Elle permet de synthétiser et simplifier l'information. Quel intérêt d'une démarche française et non européenne ? Si l'on prend les médicaments : l'autorisation de mise sur le marché est devenue européenne (EMA), les recommandations d'utilisation restent nationales. Cependant la question d'utilisation ou non d'un médicament est sensiblement plus simple que la gestion de A à Z d'un problème de santé. Par exemple, la réalisation des examens complémentaires s'appuie sur un parc d'appareils d'imagerie qui a ses propres particularités nationales. Autre exemple : les notions de seuils pour les accréditations (nombre de cancers pris en charge annuellement pour un cancer donné) ne doivent pas aboutir à des déserts médicaux et doivent donc s'accompagner d'un plan de restructuration qui ne peut être que français et non européen.

3. LA RIGUEUR DES RECOMMANDATIONS : *DEUS EX MACHINA*

Le processus de l'EBM passe par différentes étapes :

- la formulation d'une question clinique claire et précise à partir d'un problème clinique posé,
- la recherche dans la littérature d'articles cliniques pertinents et appropriés sur le problème,
- l'évaluation critique de la validité et de l'utilité des résultats trouvés (« niveau de preuve »),
- la mise en application des résultats de l'évaluation dans la pratique clinique pour une prise en charge personnalisée de chaque patient.

Niveau de preuve en médecine factuelle

Les données de la recherche apportent des preuves scientifiques (donc datées) en considérant les résultats statistiques des essais cliniques. L'outil de production de cette connaissance qui a la faveur des chercheurs est l'essai clinique randomisé (ECR). Celui-ci est parfois difficile à mettre en place et peut sembler peu réactif par rapport aux progrès de la médecine. Il reste cependant la référence.

Gradation des recommandations

Elle permet de rationaliser l'analyse de la littérature.

Échelle Définition

- A - Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B - Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C - Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

Niveau de preuve

Type de données utilisées dans les recommandations

- a = données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture,
- b = données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection, et disponibles sous forme de résumé.

Niveau de preuve selon le type de données Échelle Définition

- I a, b - Au moins 1 essai clinique randomisé - méta-analyses d'essais randomisés.
- II a, b - Essais cliniques non randomisés - Cohortes ou études cas-contrôle - Méta-analyses de cohortes ou études cas-contrôle.
- III - Analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Cette base méthodologique a été validée par la Haute autorité de santé :

- niveaux de preuve fournis par la littérature (études thérapeutiques),
- niveau de preuve scientifique et grade des recommandations (Haute autorité de santé),
- niveau de preuve scientifique fourni par la littérature Grade des recommandations,
- niveau 1 (NP1) Essais comparatifs randomisés de forte puissance (effectifs suffisants) - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées. Preuve scientifique établie A (prouvé),
- niveau 2 (NP2) Essais comparatifs randomisés de faible puissance (effectifs insuffisants) - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohortes. Présomption scientifique B (probable),
- niveau 3 (NP3) Études de cas témoins. Faible niveau de preuve C (accepté),
- niveau 4 (NP4) Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas faible niveau de preuve C (accepté),
- en l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Cette méthodologie implique que les recommandations soient basées sur des données internationales et on voit mal l'intérêt d'une analyse spécifique française. Cependant, une réflexion nationale sur un sujet donné peut permettre de motiver les équipes à réaliser un essai multicentrique.

4. LES RECOMMANDATIONS FONT-ELLES FOI EN CAS DE CONFLIT MÉDICO-LÉGAL ? *DURA LEX SED LEX*

Les termes « recommandation » et « consensus » n'ont pas la même signification. Si l'un implique une discussion au cas par cas et garde à la médecine sa part artistique, l'autre exprime la nécessité de se plier à un carcan scientifique.

La médecine actuelle est bousculée par internet. Les patients accèdent via le web à une gigantesque source d'informations sur les

maladies qu'elles soient graves ou bénignes, le net regorgeant de portails d'informations médicales proposant des encyclopédies, des guides du médicament, etc. Les internautes peuvent poser des questions par e-mail à des personnes compétentes (médecins, pharmaciens) par le biais de forum ou bien de « consultation » de 2^e avis dans certains pays. Les malades informés sur internet sont potentiellement plus à même de discuter (voir attaquer) une décision médicale. Les choses se compliquent lorsque des recommandations ou des conférences de consensus sont contradictoires.

Comment expliquer que des recommandations soient contradictoires ?

À première vue, on pourrait croire que des recommandations de bonnes pratiques médicales, devenues opposables en justice et validées par la plus haute autorité en santé du pays, font l'unanimité. Il peut sembler plus simple pour les médecins de suivre *stricto sensu* des recommandations sans avoir besoin de réfléchir. Il faut noter que ces textes facilitent le travail de ceux à qui l'on décide de déléguer des tâches, et qui n'ont qu'à appliquer des protocoles avec l'avantage de générer des économies de santé, puisque le médecin n'intervient plus. Les choses se compliquent quand il existe des recommandations contradictoires d'un pays à l'autre, voire même au sein d'un même pays... [1].

Le British Medical Journal (BMJ) a publié un article intitulé « What should clinicians do when faced with conflicting recommendations? » qui reprend différentes études et montre dans quelle mesure les recommandations peuvent être différentes d'une nation à l'autre [4]. Ces différences sont parfois légitimes, et parfois non. Parmi les raisons légitimes figurent des avis différents sur les éléments qui sont à la base des recommandations : appréciation des biais, choix des sources, potentiels effets secondaires, etc. (Tableaux 1 et 2). Parmi les raisons non légitimes, on retrouve la mauvaise évaluation ou l'omission des études disponibles, l'absence d'analyse critique, le poids donné à l'aspect économique, etc. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé par ailleurs, insiste, comme le BMJ, aussi sur les conflits d'intérêt qui peuvent influencer les experts travaillant à ces textes. Devenues opposables, le médecin ne peut pas se contenter d'ignorer ces recommandations, il doit les subir tout en étant persuadé de ne pas apporter au patient la qualité de soins qu'il s'engage à lui fournir.

S'il semble évident que les médecins acceptent de suivre des recommandations de bonnes pratiques établies par d'autres praticiens, habitués à la clinique et ayant l'expérience du terrain (ou bien ayant plus de temps pour cette tâche), il paraît logique, tout médecin s'accordera

Tableau 1 - Jugements au sujet des preuves qui pouvaient mener à des recommandations conflictuelles

Questions que peuvent se poser les cliniciens	Origines des discordances - pourquoi des recommandations conflictuelles ?
Est-ce que les questions cliniques étaient différentes ?	Les auteurs de revues ou les rédacteurs de recommandations peuvent avoir débuté avec différentes questions et donc parvenir à diverses réponses. Par exemple, ils peuvent s'être focalisés sur différentes populations ou patients (tels que les enfants par rapport aux adultes, les patients présentant des symptômes modérés par rapport à ceux présentant des symptômes sévères), différentes prescriptions (la pénicilline par rapport à d'autres antibiotiques), différentes comparaisons ou différents devenirs et états.
Est-ce que les différentes études étaient prises en compte ?	Les revues ou les recommandations peuvent avoir été basées sur différentes études parce qu'elles utilisaient différents critères pour identifier des études pertinentes (incluant différents critères cliniques et des études de conceptions différentes). Elles s'étaient sur des durées (intervalles de temps) différentes ou encore utilisaient des stratégies de recherche différentes. Certaines recommandations n'utilisaient pas de revues systématiques et il est difficile de savoir pourquoi il existe de telles disparités dans les citations et la portée des biais de sélection sur ces recommandations.
Est-ce que les résultats étaient combinés et analysés différemment ?	Les auteurs de revues ou les rédacteurs de recommandations peuvent avoir pris différentes décisions sur le type d'étude à combiner ou sur les méthodes statistiques à utiliser. Un éventail (panel) de recommandations peut reposer sur différentes opinions sur le fait de combiner des études avec différentes populations, différents traitements, ou sur les études qui mesureraient le devenir des patients par différentes méthodes. Elles pouvaient utiliser différentes méthodes statistiques (telles que les rapports de risque ou de chance) et différents modèles (effets fixes ou randomisés)
Est-ce que la qualité des preuves était évaluée différemment ?	Les auteurs de revues ou les rédacteurs de recommandations peuvent avoir utilisé différents critères pour évaluer le risque de biais, en interpréter la gravité différemment, considérer différents facteurs pouvant affecter la qualité des preuves surajoutés au risque de biais ou encore interpréter la gravité d'autres facteurs différemment. Par exemple, les recommandations pouvaient exclure différentes études à cause de jugements présentant un risque élevé de biais.*
<p>* La qualité des preuves, dans le but d'établir des recommandations, fait référence à l'échelle de confiance pour laquelle une estimation d'échantillons est adéquate pour justifier les recommandations. D'autres facteurs qui peuvent baisser la qualité des preuves incluent l'inconsistance des résultats, les preuves indirectes, l'imprécision et la publication de biais. Les facteurs qui peuvent augmenter la qualité des preuves incluent des échantillons de grandes tailles, un gradient de réponses en fonction des doses, et des facteurs de confusion (confondants) plausibles qui réduiraient un effet démontré ou suggéreraient un effet fictif quand les résultats ne montrent aucun effet.</p>	

pour dire que chaque patient est unique et qu'il convient de les adapter en fonction des antécédents, de l'examen clinique et des résultats des examens complémentaires qui forment une combinaison propre à chaque cas. Nier cette évidence en condamnant des professionnels de santé pour ne pas avoir respecté des « recommandations » relève d'une politique économique irresponsable, très loin d'une bonne pratique puisque les recommandations sont critiquables à bien des égards.

Tableau 2 - Jugements au sujet des conséquences qui pouvaient mener à des recommandations conflictuelles

Questions que peuvent se poser les cliniciens	Origines des discordances et comment celles-ci pouvaient entraîner des recommandations conflictuelles
Est-ce que l'évaluation des effets d'importantes conséquences différaient ?	Les auteurs de recommandations peuvent avoir supposé différents degrés d'efficacité pour les bénéfices ou risques d'effets défavorables, entraînant différents jugements sur la balance entre les événements désirables et indésirables. Par exemple, à cause de différents jugements établis sur les preuves (Tableau 1), les recommandations sur les maux de gorge peuvent avoir conduit à différentes suppositions sur l'efficacité des antibiotiques (prescrits pour un traitement symptomatique ou la prévention de fièvres rhumatismales) ou encore sur le risque d'effets indésirables.
Est-ce que la qualité des preuves différaient ?	Les auteurs de recommandations peuvent avoir établi différents jugements sur la qualité des preuves, entraînant plus ou moins une confiance dans leurs recommandations. À cause de la diversité des jugements (Tableau 1), les recommandations peuvent différer par une estimation plus ou moins précise de conséquences.
Est-ce que les conséquences sur la santé avaient un poids différent ?	Les auteurs de recommandations peuvent avoir établi différentes suppositions sur l'importance de diverses conséquences sanitaires et ainsi donner plus ou moins de poids pour différents venirs. Par exemple, les recommandations de prescription d'antibiotiques sont différentes entre les pays pour des appréciations écologiques différentes en termes d'apparition de résistance.
Est-ce que les conséquences économiques étaient considérées différemment ?	Les auteurs de recommandations peuvent avoir donné plus ou moins de poids (ou pas du tout) aux conséquences économiques, considéré le coût de l'efficacité de différentes manières (ou pas du tout), considéré le coût de l'impact de différentes manières (ou pas du tout) ou faire diverses suppositions sur les conséquences économiques. Ils peuvent avoir estimé les différentes conséquences économiques ; par exemple ils peuvent ne pas avoir inclus dans le budget, le coût des visites médicales, le coût des laboratoires, ou le coût des honoraires.
<p>* L'inclusion des considérations économiques dans les recommandations varie grandement. La prise en compte des variations exclut explicitement les conséquences économiques mais les inclut implicitement. Elle évalue qualitativement les conséquences économiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en utilisant un bilan qui prend en compte les conséquences de santé et économiques, - en reconsidérant l'analyse économique existante ou l'efficacité de nouveaux coûts ou l'analyse des dépenses utiles, - en considérant l'impact des dépenses (par l'estimation du coût brut ou net de la mise en application des recommandations) 	

5. LES PIÈGES DES RECOMMANDATIONS : *BARBA NON FACIT PHILOSOPHUM*

5.A. Le niveau de précision est élevé : *the devil is in the details*

Nous allons illustrer dans ce paragraphe les imprécisions des recommandations de Saint-Paul-de-Vence pour les indications de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge des cancers du sein.

Recommandations pour la pratique - indications, techniques de prélèvement et d'analyse du ganglion sentinelle (GS) [5].

Le prélèvement du GS est proposé en alternative (grade A) au curage axillaire (CA) aux patientes suivantes :

– cancer infiltrant cliniquement unifocal inférieur à 2 cm. La taille est évaluée par le bilan préopératoire (grade A). Lorsque, après analyse anatomopathologique, la taille de la tumeur est légèrement supérieure, l'indication n'est pas modifiée (grade B).

Détail 1 : le choix de « inférieur à 2 cm » est dissocié de la classification TNM qui considère toute tumeur « inférieure ou égale à 2 cm » comme une tumeur T1.

Détail 2 : le caractère unifocal d'une tumeur est toujours discutable car plusieurs travaux publiés avant l'établissement des recommandations ont montré que 60 % des cancers du sein sont en réalité des maladies multifocales [6]. Il est illusoire de penser pouvoir détecter toutes les tumeurs multifocales avec les moyens d'imagerie actuelles. Quand bien même, le bénéfice de la radiothérapie montre bien que l'intérêt même de la recherche de la multifocalité à tout prix est discutable. De plus, les études ayant comparé la voie péritumorale et la voie péri-aréolaire ont montré non seulement la validité et la supériorité de la voie péri-aréolaire [7]. Ceci démontre la supériorité du concept de drainage d'organe sur le concept de drainage de tumeur et rend ainsi caduque la contre-indication au GS en cas de multifocalité. Il convient de reconnaître que ces dernières informations n'étaient peut-être pas connues lorsque les recommandations ont été établies.

Détail 3 : la conduite à tenir lorsque, après analyse anatomopathologique, la taille de la tumeur est légèrement supérieure est loin d'être claire. S'agit-il de l'indication de curage ou de sentinelle ?

– Sans adénopathie axillaire palpable (grade A)

Détail 4 : le caractère palpable n'est pas reconnu comme un critère de malignité. On pourrait supposer qu'il s'agit de l'ancien N1a. Il convient de rappeler que la classification TNM ne considère plus les ganglions palpables depuis 1988 (c'est-à-dire depuis 2 révisions). Un ganglion est cliniquement non métastatique (N0) ou bien il est cliniquement métastatique (N1). Le N1a n'existe plus.

– N'ayant eu aucun traitement préopératoire (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie) (grade B).

– N'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein (grade B).

Ces deux recommandations n'appellent pas de commentaires. Des études sont en cours.

– Après que le chirurgien et l'équipe aient validé leur phase d'apprentissage (grade A).

Le groupe recommande que toutes les patientes qui bénéficient du prélèvement du GS soient informées que celui-ci constitue une alternative récente à la technique du CA, et qu'il existe un risque de faux négatifs (grade A).

Dans l'attente des résultats des essais randomisés, un enregistrement prospectif de toutes les patientes ayant bénéficié de la technique du GS à la place du CA est également recommandé.

Détail 5 : expliquer le risque de faux négatif doit être mis en balance avec le risque de faux négatif du curage axillaire et de son analyse.

Détail 6 : un enregistrement prospectif est une mesure qui soutend des démarches qui n'ont absolument pas été prises en compte après l'établissement des recommandations

Le groupe de travail recommande que :

– le repérage du ganglion sentinelle soit effectué par double détection, isotopique et colorimétrique (grade A). Une détection par un seul marqueur (isotope ou bleu) est possible dans certains cas sélectionnés, mais le groupe recommande que les taux d'identification et de détection aient fait l'objet d'une validation avec le marqueur utilisé (grade B).

Détail 7 : il y a complète opposition entre les 2 phrases : un grade A pour la double méthode invalide de facto la validité d'une méthode unique.

– Dans l'attente d'études complémentaires, le site d'injection recommandé est péri-tumoral (grade A).

Détail 8 : on conçoit aisément qu'en 2005, les preuves de la supériorité de la voie péri-aréolaire manquaient. On conçoit aisément aussi qu'une veille et un système d'alerte soient nécessaires car sur le plan médico-légal, l'absence de nouvelles recommandations (elles sont en cours) impose de réaliser des injections en péri-tumorales.

– Toute équipe qui pratique la technique du GS doit au préalable avoir validé son apprentissage, en ayant démontré sur une série de 50 cas environ que ses taux d'identification et de faux négatifs sont conformes aux recommandations (grade A).

Détails 9 : une recommandation de grade A repose sur des essais randomisés contrôlés. Le grade portant sur le chiffre 50, il ne peut en aucun cas être classé A car aucun essai n'a eu pour objectif primaire de vérifier l'hypothèse : la courbe d'apprentissage doit comporter 50 cas.

– La biopsie du ganglion sentinelle doit se faire par abord premier de l'aisselle, tumeur en place (grade A). Le nombre optimal de ganglions prélevés est compris entre 2 et 4 (grade A).

Détail 10 : idem détail 9.

Détail 11 : le nombre optimal de ganglions prélevés ne peut être défini au niveau individuel.

– Un examen cyto et histologique peropératoire peut être pratiqué afin d'effectuer dans le même temps un curage axillaire si le GS est envahi (grade B).

Détail 12 : cette mesure a l'avantage de n'être qu'incitative et ne peut nuire si aucun examen n'est réalisé en peropératoire.

– L'examen histopathologique définitif fait appel à des coupes multiples et à une analyse immunohistochimique (grade A).

Détail 13 : en cancérologie, l'objectif primaire est le plus souvent un objectif de survie, aucun essai randomisé n'a démontré l'intérêt de connaître une maladie micrométastatique. Seul un essai observationnel de bonne facture vient d'être publié dans le New England Journal of Medicine en 2009 [8].

Un des problèmes des recommandations est leur actualisation. En effet, les nouvelles recommandations de Saint-Paul-de-Vence vont sortir prochainement et rattrapent beaucoup de ces erreurs.

5.B. Le piège de la jeunesse : *Delicta juventutis meæ*

Illustration de recommandations discutables car basées sur des données manquant de maturité.

En 2005 la chimiothérapie adjuvante postopératoire des cancers du sein était recommandée selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence uniquement en fonction du pronostic de la maladie. Elle était retenue lorsque le risque de décès spécifiquement lié au cancer du sein était supérieur à 10 % à 10 ans sans tenir compte des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (RCP St Paul, Cancer du sein 2005) [5]. Il convient de rappeler dans ce contexte qu'un facteur pronostique est

une variable corrélée à la survie globale avec un contrôle de qualité fiable et reproductible alors qu'un facteur prédictif est quant à lui une variable associée à l'efficacité ou non d'une thérapeutique pouvant modifier fortement la survie des patientes.

L'appréciation du risque de décès reposait sur l'utilisation d'Adjuvant Online [9]. Avec ce logiciel largement utilisé aux États-Unis, le médecin renseigne six items qui sont des facteurs prédictifs de mortalité et de récurrence (l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, le grade, le statut vis-à-vis des récepteurs hormonaux, le nombre de ganglions positifs et le niveau des co-morbidités). Le logiciel permet d'estimer les survies globales et sans récurrence après la chirurgie curative et les bénéfices attendus en termes de survie selon les choix de traitements adjuvants.

On estime que 75 % des oncologues américains le consultent et il a été montré que ce modèle influence le choix des patientes en pratique clinique. Cet outil a été validé dans une grande étude de population canadienne en 2007, soit 2 ans après les recommandations [10]. De plus, rien n'indique qu'une validation canadienne équivaut à une validation française ! Ce d'autant plus qu'Adjuvant, s'il a été validé en Hollande, n'a pas été validé en Angleterre [11, 12].

Le logiciel est par ailleurs très sensible aux co-morbidités des patientes qui doivent donc être très bien évaluées, comme rapporté par une étude américaine publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* [13]. Dans cette étude, la mortalité à 10 ans était surtout sensible au niveau de co-morbidités des patientes et à l'étendue de l'envahissement ganglionnaire, en particulier chez les femmes âgées. Les co-morbidités étaient le critère le plus influent sauf pour les femmes jeunes (40 ans). De ce fait, une mauvaise évaluation des co-morbidités risque de conduire le médecin à sur- ou sous-traiter une patiente, mettent en garde les auteurs. Or, parmi les différents critères demandés, c'est sans doute le plus difficile à renseigner.

En 2007, il a été considéré que les facteurs biologiques prédictifs de la réponse au traitement permettant de choisir le traitement adjuvant étaient plus adaptés en tenant compte du bénéfice attendu et de la toxicité connue de ce traitement [14]. Ce concept est appliqué à la prescription de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie, et du trastuzumab (Herceptine). À défaut d'autres outils, l'appréciation des bénéfices repose aussi sur Adjuvant Online. Saint-Paul recommande la chimiothérapie si elle permet une amélioration de la survie sans rechute à 10 ans d'au moins 5 % en valeur absolue. Cette initiative est tout à fait louable, cependant, il ne faut pas oublier que nous ne disposons pas de validation des bénéfices calculés par Adjuvant Online.

Les recommandations de St Gallen pour l'Europe [15] et celle du NCCN pour l'Amérique du Nord [16] reposent sur les mêmes facteurs pronostiques et prédictifs que ceux pris en compte dans Adjuvant Online : l'envahissement ganglionnaire axillaire, la taille tumorale (> 2 cm), le grade SBR (II ou III), l'âge des patientes (< 35 ans). Les différences entre les recommandations internationales sont minimales. Des recommandations nationales pourraient théoriquement permettre d'accélérer l'intégration de nouveaux outils mais la réactivité du NCCN, de la FDA et la pression des industriels et des universitaires rend probablement cet objectif illusoire.

Ce paragraphe n'a pas pour objectif de discréditer les recommandations de Saint-Paul-de-Vence. D'ailleurs d'autres recommandations, telles que celles du CNGOF ont aussi été critiquées et auraient pu illustrer ce paragraphe [17]. Le but est en fait de souligner que s'éloigner de recommandations internationales qui bénéficient d'une logistique sans commune mesure avec les initiatives françaises fait prendre le risque d'erreur de jeunesse. Les méthodologies utilisées sont bonnes mais peut-être trop contraignantes eu égard aux moyens disponibles. Des comités de veille scientifique devant répondre simplement à la question de savoir si une nouvelle étude (ou plusieurs) doit faire modifier des recommandations déjà établies seraient peut-être plus pertinents.

CONCLUSION

Les conférences de consensus sont nécessaires car elles permettent de faire la synthèse des données scientifiques et médico-légales bien que la liberté d'exercice et la responsabilité personnelle puissent être engagées. L'information étant universelle, la place de recommandations à la française est tout à fait discutable. Cela expose à bien des erreurs (par jeunesse mais aussi par conservatisme, par manque de moyens logistiques) et un autre système comme une veille scientifique ayant pour but de déterminer si les avancées scientifiques doivent faire changer les pratiques serait peut-être plus pertinent.

Bibliographie

- [1] McCormack J, Perry T Jr, Rangno R, van Breemen C, Wright JM, Baltzan M et al. Assessing the quality of clinical practice guidelines. *CMAJ* 2002;166:168-169.
- [2] Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000;355:103-106.
- [3] Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS, Charet JC, Horvath AR. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. *Clin Chem* 2006; 52:65-72.
- [4] Oxman AD, Glasziou P, Williams JW Jr. What should clinicians do when faced with conflicting recommendations? *BMJ* 2008 Nov 28;337:a2530. doi:10.1136/bmj.a2530.
- [5] Breast cancers recommendations for clinical practice from Saint Paul de Vence. *Oncologie* 2005;7:342-379. (Recommandations pour la pratique clinique, RPC Saint Paul de Vence, 16-18, 2005. Recommandations pour la pratique clinique, RPC Saint-Paul-de-Vence, 60-61, 2005).
- [6] Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer* 2007;110:2551-60.
- [7] Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Brémond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, de Lara CT, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3664-9.
- [8] De Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, Nortier JW, Rutgers EJ, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bult P, Tjan-Heijnen VC. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:653-63.
- [9] <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>.
- [10] Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, Davis GJ, Chia SK, Gelmon KA. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:2716-25.
- [11] Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van de Velde AO, Visser O, Rutgers SM, Armstrong N, Van't Veer LJ, Ravdin PM. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009 Oct 2.
- [12] Campbell HE, Taylor MA, Harris AL, Gray AM. An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2009; 101:1074-84.
- [13] Ozanne EM, Braithwaite D, Sepucha K, Moore D, Esserman L, Belkora J. Sensitivity to input variability of the Adjuvant! Online breast cancer prognostic model. *J Clin Oncol* 2009; 27:214-9.
- [14] Namer M, Hery M, Serin D. Recommandations pour la pratique clinique, RPC Saint-Paul-de-Vence, 14-16, 2007.
- [15] Senn H, Thürlimann B. The International Breast Cancer Treatment Consensus St. Gallen-2005: departure to new risk selection and new treatment options. *The Breast* 2006;14:427-428.
- [16] Carlson RW, Anderson BO, Bensingier W, Cox CE, Davidson NE, Edge SB, Farrar WB, Goldstein LJ, Gradishar WJ, Lichter AS, McCormick B, Nabell LM, Reed EC, Silver SM, Smith ML, Somlo G, Theriault R, Ward JH, Winer EP, Wolff A; National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:33-49.
- [17] Benachi A, Nisand I. Immunoglobulines anti-D prophylactiques aux femmes RhD- en France : une recommandation précipitée ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36:523-5.