

Pourquoi les méta-analyses ne suffisent pas à elles seules pour le cabinet médical

Prévention basée sur les preuves 2.0

Prof. Milo Puhan

Direktor Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich

Recommanderiez-vous de l'aspirine à cette patiente?

Une patiente âgée de 67 ans se présente au cabinet de médecine familiale. Certaines de ses connaissances prennent depuis des années de l'aspirine faiblement dosée (≤ 100 mg par jour) et elle vous demande si, dans son propre cas, l'aspirine serait pertinente pour prévenir un infarctus myocardique. La patiente fume près d'un paquet de cigarettes par jour depuis 35 ans. Elle n'a encore jamais connu ni événement cardiovasculaire, ni hémorragie gastrique. D'après l'anamnèse, elle ne présente aucun diabète et son activité physique est modérée. L'examen révèle une pression artérielle de 140/90 mm Hg, une circonférence abdominale inférieure à 75 cm et un taux de cholestérol total de 5 mmol/l. Recommanderiez-vous de l'aspirine faiblement dosée à cette patiente?

Ce que les méta-analyses montrent et comment elles sont souvent interprétées

L'aspirine faiblement dosée en prévention des infarctus myocardiques et accidents vasculaires cérébraux fait l'objet de nombreux débats controversés. Il existe pourtant toute une série de grandes études randomisées et contrôlées qui ont examiné les effets de l'aspirine faiblement dosée par rapport au placebo sur une période allant jusqu'à 10 ans. Une méta-analyse fréquemment citée et utilisée par la plupart des recommandations montre que l'aspirine faiblement dosée fait baisser le risque relatif d'infarctus myocardique et d'accident ischémique cérébral sévère d'environ 15% chacun [1]. Cependant, l'aspirine faiblement dosée augmente le risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale sévère de près de 60% et celui d'hémorragie cérébrale d'environ 35%. Comment ces

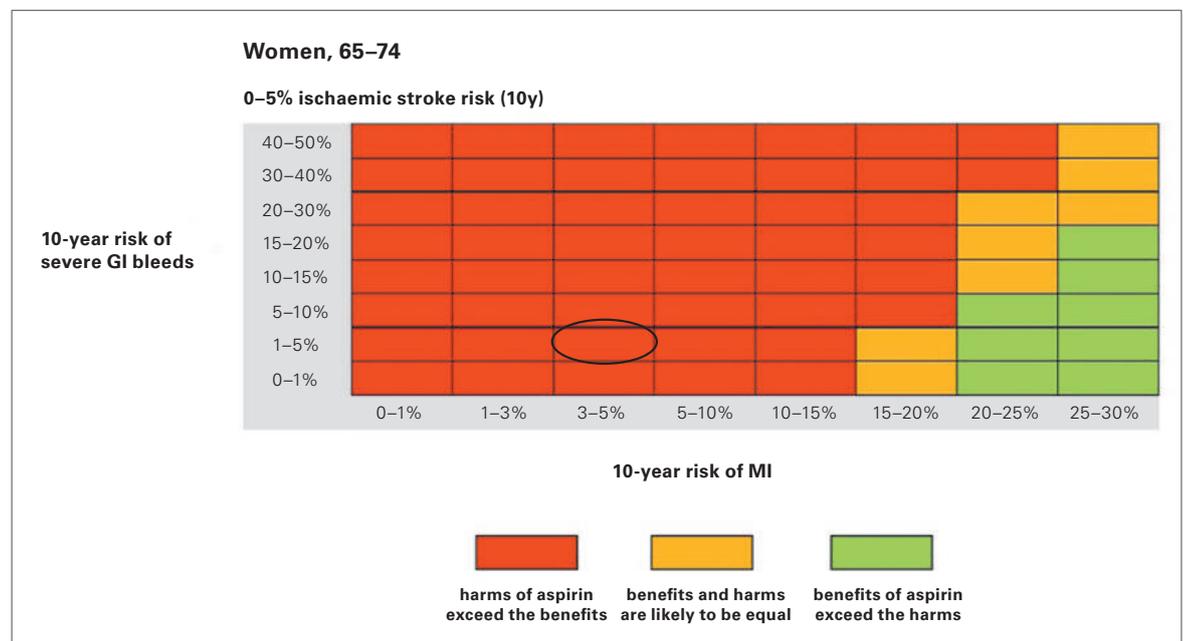


Figure 1: Evaluation de l'équilibre bénéfices-effets indésirables pour les patientes entre 65 et 74 ans présentant un risque à 10 ans faible d'accident ischémique cérébral (<5%). Les 64 petits carrés illustrent l'équilibre bénéfices-effets indésirables de l'aspirine faiblement dosée pour diverses constellations de risque et sur la base de la pondération de la patiente (sur une échelle allant de 0 à 100) concernant un AVC sévère (90), un infarctus myocardique (40) et une hémorragie gastro-intestinale sévère (30). Le cercle noir représente la constellation de risque de la patiente relatif à un infarctus myocardique (3-5%) et une hémorragie gastro-intestinale sévère. Au vu de ses facteurs de risque et de la pondération des résultats, la probabilité que cette patiente profite de l'aspirine est faible. La case entourée est marquée en rouge, ce qui montre que l'aspirine faiblement dosée ne doit pas lui être recommandée.

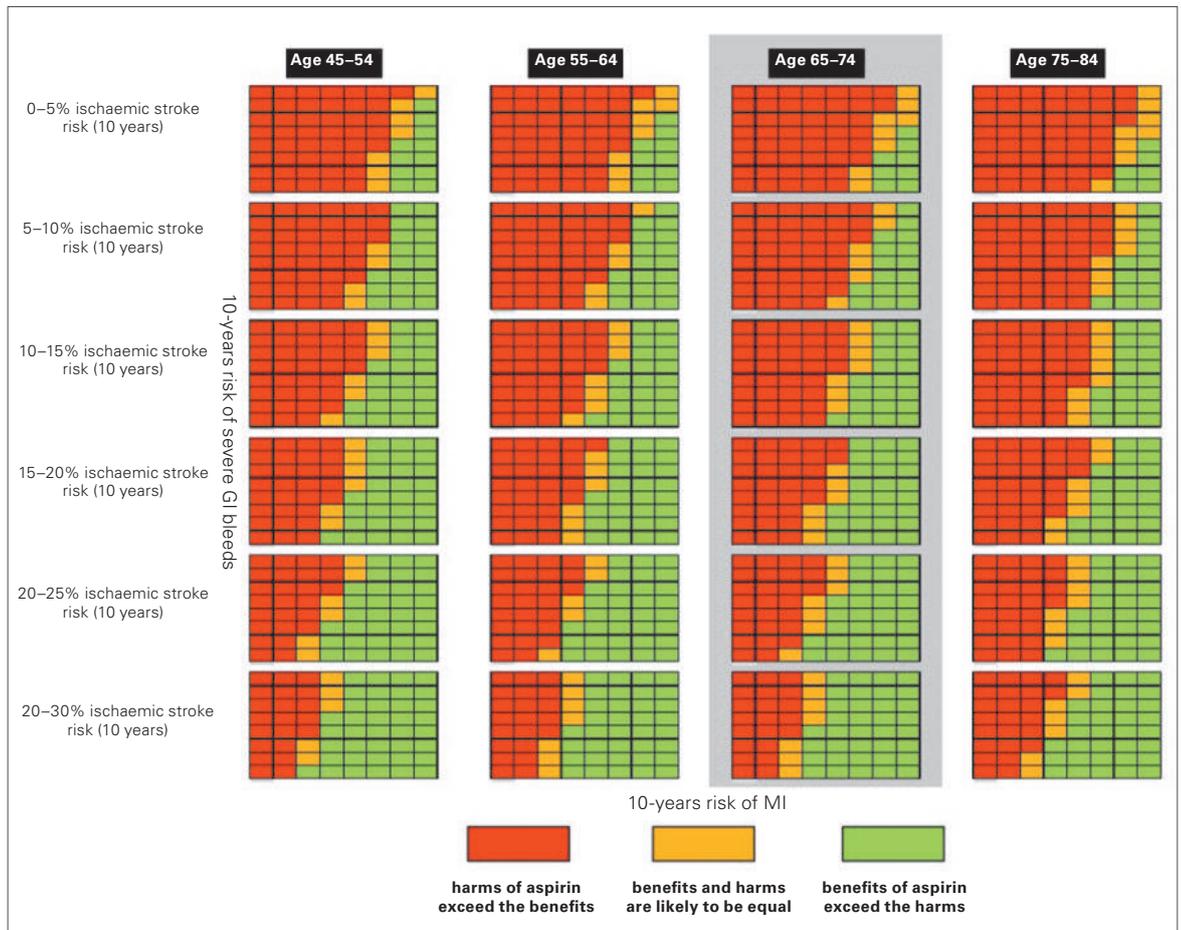


Figure 2: Représente non seulement l'évaluation de l'équilibre bénéfices-effets indésirables pour les patientes entre 65 et 74 ans avec risque faible d'accident ischémique cérébral (<5%), mais également d'autres tranches d'âge et constellations de risque. La pondération de la patiente concernant un AVC sévère (90), un infarctus myocardique (40) et une hémorragie gastro-intestinale sévère (30) continue d'être utilisée. Il s'avère que les patientes présentant un risque accru d'accident ischémique cérébral profitent davantage de l'aspirine.

résultats doivent-ils alors être appliqués dans le cas de la patiente décrit plus haut?

Afin de faciliter l'interprétation, les auteurs de la méta-analyse ont calculé les effets absolus de l'aspirine. Pour ce faire, ils ont pris pour point de départ certaines probabilités relatives à chacun des quatre résultats (infarctus myocardiques, accidents ischémiques cérébraux, hémorragies gastro-intestinales et hémorragies cérébrales) sans prise d'aspirine, pour ensuite calculer combien d'événements pouvaient être évités avec aspirine et combien d'hémorragies supplémentaires étaient à prévoir. Parmi 1000 personnes prenant de l'aspirine sur une période de cinq ans, il est attendu que trois infarctus myocardiques ou accidents ischémiques cérébraux puissent être évités chez ces individus par rapport au groupe placebo, tandis qu'il faut compter sur trois hémorragies sévères supplémentaires. Les auteurs en concluent que les bénéfices et effets indésirables se

compensent mutuellement [1]. En utilisant par exemple le *Number-needed-to-treat* et le *Number-needed-to-harm*, diverses recommandations parviennent à des calculs similaires [2]. Ainsi, en raison du risque d'hémorragie, la Société européenne de cardiologie déconseille l'aspirine faiblement dosée pour la prévention primaire, sans toutefois fournir d'explications détaillées [3].

Ces interprétations sont potentiellement trompeuses, car elles se fondent sur trois simplifications essentielles qui sont éloignées de la réalité pratique. Pour calculer les effets absolus de l'aspirine, les infarctus myocardiques et accidents ischémiques cérébraux, ainsi que les AVC hémorragiques et hémorragies gastro-intestinales ont été respectivement regroupés, bien que ces événements se distinguent sur le plan clinique et que leur fréquence diffère fortement. La deuxième simplification repose sur le fait que, lors du calcul de l'effet absolu de l'aspirine, seul

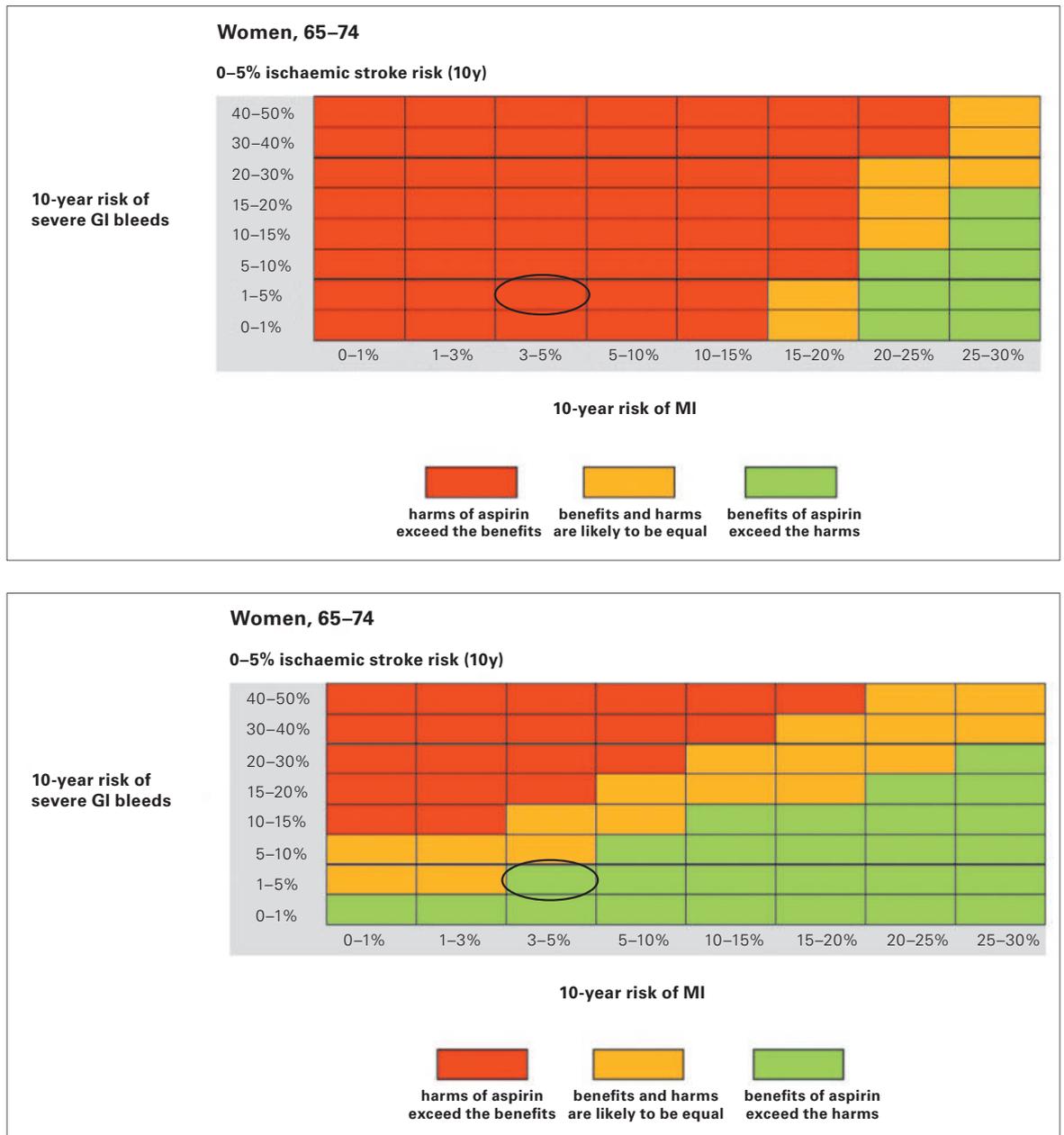


Figure 3: Montre à quel point la pondération des résultats est décisive. Le graphique en haut est le même que celui de la figure 1, tandis que, dans le graphique en bas, une autre patiente effectue la pondération des résultats. Celle-ci considère aussi l'AVC sévère comme l'événement le plus important (90), tandis qu'elle estime l'infarctus myocardique comme étant un peu moins grave (60) et l'hémorragie gastro-intestinale sévère beaucoup moins grave (10). Ainsi se produit une autre pondération des résultats, de telle manière que l'aspirine apporte davantage de bénéfices que de dommages chez nettement plus de patientes avec les mêmes constellations de risque. La figure 3 illustre la pratique dans le sens où chaque individu a des valeurs différentes qu'il intègre à l'évaluation des résultats. Des situations semblables se retrouvent très souvent en médecine. Par exemple, chaque personne évalue différemment les risques liés à une intervention chirurgicale ou le succès attendu et se décide en conséquence pour ou contre une opération.

un risque de base unique a été pris en compte pour les événements ischémiques (par ex. 3% de risque à 10 ans au sein d'une population générale) et les hémorragies (par ex. 2% de risque à 10 ans). Cela n'est pas très utile pour l'utilisation individuelle, puisque chaque patient présente des risques différents d'in-

farctus myocardique (par ex. 10% de risque à 10 ans), d'accident ischémique cérébral (par ex. 6% de risque à 10 ans), d'hémorragie cérébrale (par ex. 0,4% de risque à 10 ans) et d'hémorragie gastro-intestinale (par ex. 7% de risque à 10 ans), en fonction de l'âge, du sexe et des facteurs de risque. Par conséquent, les

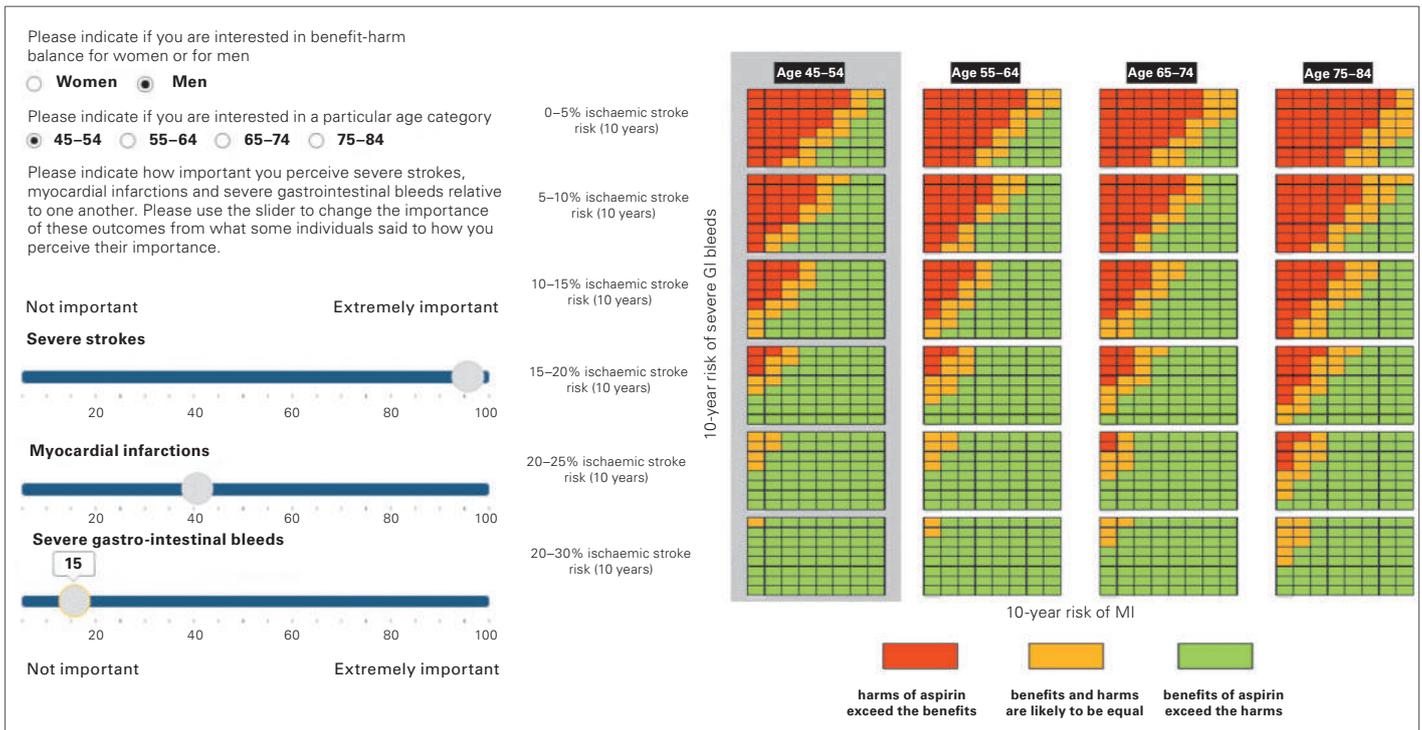


Figure 4: Le programme en ligne (www.benefit-harm-balance.com) destiné aux hommes entre 45 et 54 ans, qui considèrent l'AVC comme étant de loin le plus important, est également représenté ici. Lorsque le risque d'AVC est accru (par ex. fumeur présentant une hypertension traitée mais pas suffisamment contrôlée et un diabète), et avec cette pondération des résultats (et pour objectif d'éviter les accidents ischémiques cérébraux), le nombre d'hommes pour lesquels l'aspirine aurait davantage de bénéfices que d'effets indésirables est relativement élevé.

calculs des effets thérapeutiques absolus fournissent des résultats tout à fait différents de ceux de la méta-analyse. Les recommandations du groupe de travail américain pour la prévention tiennent davantage compte de ce fait, puisqu'elles conseillent d'abord une estimation du risque d'infarctus myocardique et d'AVC, ainsi que du risque d'hémorragie gastro-intestinale sévère, avant d'émettre une recommandation relative à l'aspirine faiblement dosée, qui dépend de l'âge, du sexe et du risque [4]. Une troisième simplification de l'interprétation d'une méta-analyse réside dans la pondération égale des résultats relatifs aux bénéfices (infarctus myocardique et AVC) de l'aspirine et à ses effets indésirables. En comparant trois infarctus myocardiques ou accidents ischémiques cérébraux à trois hémorragies sévères supplémentaires et en déduisant que les bénéfices et effets indésirables s'annulent, la même pondération est implicitement attribuée à ces résultats. Pourtant, les préférences de nombreuses personnes sont autres. Il existe par exemple des études montrant que les patients qui envisagent l'aspirine en prévention considèrent les AVC sévères comme étant bien plus graves et souhaitent davantage les éviter par rapport aux infarctus myocardiques ou hémorragies gastro-intestinales [5].

Evaluation des bénéfices et effets indésirables des traitements (préventifs) pour chaque patient

Les méta-analyses sont importantes et ne doivent pas être remises en question pour l'évaluation des effets thérapeutiques moyens. Toutefois, les fortes simplifications effectuées lors de l'interprétation des méta-analyses et les recommandations en partie simplifiées et donc peu utiles montrent que, outre la méta-analyse, l'individu doit absolument être pris en considération avec ses facteurs de risques et préférences spécifiques.

Il existe des méthodes destinées à calculer l'équilibre entre les bénéfices et effets indésirables des mesures préventives et thérapeutiques [6-8]. Ces méthodes prennent en compte les effets thérapeutiques (notamment des méta-analyses), les probabilités de résultats favorables (par ex. éviter des infarctus myocardiques) et effets indésirables sans prévention par l'aspirine, ainsi que la pondération de ces résultats. Les probabilités relatives aux résultats favorables et effets indésirables sans prévention par l'aspirine peuvent être calculés sur la base de scores de risque qui ont été validés pour de nombreux pays, y compris la Suisse (par exemple <http://www.assmann-stiftung>).

de/procam-studie/procam-tests/). Pour pondérer les résultats, il convient d'interroger directement le patient concerné, étant donné qu'il s'agit d'une évaluation très différente selon l'individu.

Effectuer ces calculs mentalement de manière correcte devient rapidement trop compliqué. D'où l'utilité des programmes statistiques. Ces méthodes destinées à évaluer l'équilibre bénéfices-effets indésirables sont généralement développées pour des populations ou sous-groupes entiers [6–8]. Nous avons amélioré ces méthodes en les utilisant sur tous types de patients rencontrés au cabinet médical. Il est ainsi possible d'évaluer si un individu peut par exemple profiter de l'aspirine ou non.

Equilibre bénéfices-effets indésirables de l'aspirine faiblement dosée pour la patiente âgée de 67 ans

Au vu des facteurs de risque, la patiente présente un risque à 10 ans d'infarctus myocardique d'environ 5%, d'accident ischémique cérébral de 3%, d'hémorragie cérébrale de 0,6% et d'hémorragie gastro-intestinale sévère d'environ 1%. Les probabilités sont donc relativement faibles. Lorsque la patiente est interrogée sur l'importance qu'elle accorde à un AVC sévère, une hémorragie cérébrale sévère, un infarctus myocardique et une hémorragie gastro-intestinale sévère, sur une échelle allant de 0 (aucune importance) à 100 (extrêmement important), elle répond que, pour elle, l'AVC sévère ou l'hémorragie cérébrale sévère sont les plus importants (90), suivis de l'infarctus myocardique (40) et de l'hémorragie gastro-intestinale sévère (30). Nous avons développé un programme en ligne (<http://www.benefit-harm-balance.com/> [en anglais]) reposant sur plusieurs milliers de calculs, qui aide à concilier les informations de cette patiente avec les résultats de la méta-analyse.

Conclusion

Ces explications prouvent que les méta-analyses sont certes importantes, mais qu'à elles seules, elles ne sont pas très utiles au cabinet médical. Les figures montrent à quel point l'équilibre bénéfices-effets indésirables est influencé par la constellation individuelle de risque et la pondération des résultats. Il en ressort également que les recommandations telles

que celles des cardiologues européens sont potentiellement trompeuses, puisqu'elles empêchent de nombreuses personnes de prendre de l'aspirine faiblement dosée comme prophylaxie cardiovasculaire primaire, bien que cela soit compatible avec leur constellation de risque et la pondération des résultats. Au vu du caractère tellement individuel de l'équilibre bénéfices-effets indésirables de l'aspirine, l'utilité des recommandations semble tout à fait discutable, puisque celles-ci se basent sur de grands groupes et ne prennent pas suffisamment en considération l'individu.

Le programme en ligne présenté ici peut paraître encore un peu compliqué. Une utilisation la plus simple possible, intégrée dans les systèmes informatiques médicaux, serait certainement la bienvenue. Cela permettrait de consacrer davantage de temps aux entretiens avec les patients et de déterminer le genre de prévention et de traitement correspondant aux préférences individuelles.

Conflits d'intérêts:

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2011;162(1):115–24.e2.
- Yu T, Vollenweider D, Varadhan R, Li T, Boyd C, Puhon M a. Support of personalized medicine through risk-stratified treatment recommendations – an environmental scan of clinical practice guidelines. *BMC Med.* 2013;11(1):7.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–701.
- United States Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):396–404.
- Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, Coyle D, Berquist R, McAlister F. Patient preference-based treatment thresholds and recommendations: a comparison of decision-analytic modeling with the probability-tradeoff technique. *Med Decis Making.* 2000;20(4):394–403.
- Puhon M a, Singh S, Weiss CO, Varadhan R, Boyd CM. A framework for organizing and selecting quantitative approaches for benefit-harm assessment. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(1):173.
- Mt-Isa S, Wang N, Hallgreen CE, et al. Review of methodologies for benefit and risk assessment of medication. 2013. <http://www.imi-protect.eu/documents/ShahruletalReviewofmethodologiesforbenefitandriskassessmentofmedicationMay2013.pdf>
- Yu T, Fain K, Boyd CM, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2014;(7):616–22.

Correspondance:
Prof. Dr.med. et phil.
Milo Puhon, Direktor
Institut für Epidemiologie,
Biostatistik und Prävention
(www.ebpi.uzh.ch)
Universität Zürich
Hirschengraben 84
8001 Zürich
[miloalan.puhon\[at\]uzh.ch](mailto:miloalan.puhon[at]uzh.ch)