

Laisser régner le bon sens

Pièges de l'EBM ou impatience interventionnelle?

Prof. Dr méd. Alain Nordmann, MSc

Praxis für Allgemeine Innere Medizin, Basel



Alain Nordmann

L'article publié dans ce numéro du *Forum Médical Suisse* par le Prof. B. Meier et le PD Dr F. Nietlisbach [1] portant le titre «Pièges de la médecine fondée sur les preuves» est une chronique piquante et en partie amusante concernant – du point de vue des cardiologues interventionnels – les fausses conclusions d'études relatives à la fermeture d'un foramen ovale perméable (FOP) en cas d'infarctus cérébraux emboliques cryptogéniques ainsi qu'à la pose de stent en cas de maladie coronarienne à une branche et d'angine de poitrine stable.

Selon le dictionnaire, un piège est défini comme un artifice dont on se sert pour tromper quelqu'un. En y regardant de plus près, il apparaît clairement que les reproches formulés dans l'article contre la médecine fondée sur les preuves («evidence-based medicine», [EBM]) sont en grande partie infondés.

Les auteurs mentionnent comme premier «piège» de l'EBM le problème d'une période d'observation trop brève dans les études relatives à la fermeture du FOP et comparent cela avec le saut d'un avion avec ou sans parachute, pour lequel le critère d'évaluation de l'étude est sélectionné lorsque le sujet se trouve encore dans l'air. Il est alors fait abstraction du fait que, lors du calcul du nombre nécessaire de participants à l'étude («sample size calculation») durant la phase de planification de l'étude, la période d'observation requise est prédéfinie sur la base des meilleures connaissances de taux d'événements déjà publiés.

Les auteurs critiquent le fait qu'il n'est pas permis, selon l'EBM, de tenir compte dans l'analyse des données des critères d'évaluation survenus après achèvement de l'étude. Ce principe de l'EBM repose toutefois sur la réflexion suivante: Le problème du suivi après achèvement de l'étude réside dans le fait que les patients ne se trouvent plus dans un plan d'étude contrôlé et le risque de «study confounders» (dans le cas du FOP, par exemple les diverses stratégies d'anticoagulation telles que les antiagrégants plaquettaires ou l'anticoagulation orale dans les deux groupes de patients) augmente considérablement. Très souvent, il n'est plus possible de distinguer si un effet pouvant être mis en évidence après achèvement de l'étude est alors réellement impu-

table à l'intervention initiale ou à un éventuel facteur confondant.

Le principal problème de l'étude sur le FOP [2], dont le Prof. Meier est le principal auteur, était néanmoins tout autre que la durée d'observation trop brève, comme les auteurs le décrivent eux-mêmes dans la discussion de leur publication. Ils admettent que leur étude présentait une pertinence statistique («power») trop faible pour prouver un réel bénéfice de la fermeture du FOP, car le taux d'événements dans le groupe témoin s'élevait à moins de la moitié de ce qui avait été initialement admis lors du calcul du nombre de participants nécessaires. En déduire un piège de l'EBM est irrecevable. La solution au problème aurait constitué à recruter davantage de patients pour obtenir la pertinence statistique requise dans le cadre de la conception d'étude contrôlée, afin d'exclure une erreur de type 2 (étude faussement négative).

Dans le deuxième exemple du bénéfice de la fermeture du FOP, la critique porte sur le fait que l'étude de Carroll et al. [3] insistait sur la réalisation de l'analyse selon le concept de l'«intention to treat» (ITT) conformément aux critères EBM, bien que quatre des événements dans le groupe de fermeture du FOP soient survenus chez des patients dont le FOP n'avait jamais été fermé. Une analyse per protocole (PP) aurait abouti à un résultat d'étude significativement en faveur de la fermeture interventionnelle du FOP ($p = 0,007$). La réalisation d'une analyse ITT est pertinente, car elle est la seule à garantir que la répartition par randomisation ne soit pas sabotée post hoc. Le fait est que, conformément à l'EBM, il est permis de mentionner, outre les résultats d'une analyse ITT, également ceux d'une analyse PP. En réalité, les auteurs ont bel et bien réalisé une telle analyse et rapportent dans la conclusion de l'étude que la fermeture d'un FOP chez des patients présentant un AVC ischémique cryptogénique était supérieure à un traitement purement médicamenteux dans l'analyse PP. L'interprétation du Prof. Meyer et du Dr Nietlisbach selon laquelle il s'agit d'une étude négative conformément aux critères EBM n'est pas entièrement compréhensible pour une valeur p de 0,08 dans l'ITT et une valeur p de 0,007 dans l'analyse PP. L'étude impliquait

simplement qu'une nouvelle étude ou méta-analyse d'études déjà publiées s'avérerait nécessaire pour obtenir la certitude qu'une fermeture interventionnelle du FOP soit définitivement supérieure à un traitement purement médicamenteux. Cette méta-analyse a été publiée 3 ans plus tard avec le concours du Prof. Meier [4] et a confirmé l'efficacité de la fermeture du FOP conformément aux critères EBM.

Dans la discussion de l'étude ORBITA [5], dans laquelle le bénéfice d'une revascularisation coronarienne percutanée effective en cas de coronaropathie stable avec atteinte d'une seule branche a été comparé à une procédure «placebo», les auteurs mettent en doute le résultat de l'étude en raison de leur propre expérience clinique et regrettent la mise en péril «inutile» de patients au sein du groupe de «procédure placebo». Les auteurs affirment qu'il est «inexplicable» que 50% des patients traités par stent plutôt que par médicaments étaient encore symptomatiques au bout de 6 semaines. Ils impliquent ainsi soit que les résultats de l'étude ont été faussés, soit que la revascularisation effective a été réalisée de manière incorrecte, ces deux argumentations n'étant pas dirigées contre l'EBM, mais, dans le premier cas, contre l'intégrité des auteurs, dans le deuxième cas, contre le savoir-faire des cardiologues interventionnels participant à l'étude. L'une des critiques porte, à juste titre, sur le critère primaire d'évaluation

sélectionné par les auteurs de l'étude ORBITA d'une différence de durée d'effort entre les deux groupes au lieu d'un critère d'évaluation pertinent sur le plan clinique, qu'il convient clairement de privilégier par rapport à un marqueur de substitution, conformément aux critères EBM. Qualifier l'étude ORBITA de piège de l'EBM est en tout cas dépourvu de tout fondement.

Pour résumer: les pièges de l'EBM sont rares. Comme pour toute technique médicale, il est, dans le cas de l'EBM, primordial de laisser régner le bon sens lors de l'interprétation des résultats d'étude.

Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Meier B, Nietlisbach F. Pièges de la médecine fondée sur les preuves. *Forum Med Suisse*. 2019;19(15-16):254-8.
- 2 Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083-91.
- 3 Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092-100.
- 4 Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):907-17.
- 5 Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al and ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Alain Nordmann, MSc
Praxis für Allgemeine
Innere Medizin
Spitalstrasse 12
CH-4051 Basel
[alain.nordmann\[at\]usb.ch](mailto:alain.nordmann[at]usb.ch)