

# Approche individuelle ou populationnelle en prévention



DES MG

François Gueyffier

francois.gueyffier@chu-lyon.fr

Hôpital L Pradel, 28 Av Doyen Lépine, 69500 Bron

Service de pharmacologie clinique Hospices Civils de Lyon

UMR5558 « Évaluation et Modélisation des Effets des Thérapeutiques »



Faculté  
de Médecine  
Lyon Est

# Objectifs pédagogiques contextuels

1. Comprendre que le bénéfice individuel attendu d'un traitement préventif ne peut être exprimé qu'en probabilité
2. Justifier le recours aux résultats des essais comparatifs randomisés (ECR) plus qu'à toute autre source d'information
3. Expliquer à un patient les deux principales approches pour appliquer les résultats des ECR
4. Informer les patients sur la façon de considérer les effets indésirables dans la décision de traitement
5. Discuter les limites de l'utilisation des seuls critères d'inclusion des essais
6. Connaître la dimension habituelle des bénéfices en prévention cardiovasculaire
7. Calculer le bénéfice à attendre d'une intervention, en expliquer les détails
8. Calculer un bénéfice attendu pour un individu
9. Expliquer à un collègue la différence entre la modification du profil de risque et la modification du risque

# Objectifs pédagogiques spécifiques

10. Vérifier la dispersion des seuils de préférence individuels pour le bénéfice minimum d'un traitement préventif
11. Apprécier la condition où un traitement préventif est justifié à l'échelle individuelle
12. Qualifier les situations qui font l'objet d'un traitement recommandé ne correspondant pas à la situation précédente
13. Qualifier la situation où un patient consulte avec une demande de soins et sort de la consultation avec une recommandation d'un traitement préventif

# OP 1 : Comprendre que le bénéfice individuel attendu d'un traitement préventif ne peut être exprimé qu'en probabilité

- La prévention en santé consiste à empêcher ou retarder la survenue d'un accident de santé
- Pour estimer l'effet d'une mesure préventive, deux grandeurs sont nécessaires : le « risque » sans traitement, spontané, et le risque sous traitement. Ces risques sont estimés au mieux à partir des résultats d'essais cliniques, en divisant le nombre de personnes ayant présenté l'accident pendant la durée de l'étude par le nombre de personnes à risque d'accident au début de l'étude
- Cette proportion d'individus malchanceux, observée à la fin de l'étude, donc rétrospectivement, sur chacun des groupes traités, peut / doit être transposée à la décision individuelle concernant l'avenir d'un patient
- C'est la modification de ce risque qui permet d'estimer l'impact / l'effet du traitement
- Le « risque d'accidents » est l'*outil* permettant de faire cette transposition; dans la décision individuelle, le concept de risque recouvre une probabilité de survenue d'événement à éviter
- NB : on peut aussi prendre en compte le taux, qui est le risque divisé par la durée d'observation, ou encore le risque par unité de temps

# OP 1 : Comprendre que le bénéfice individuel attendu d'un traitement préventif ne peut être exprimé qu'en probabilité

- La notion de risque / probabilité se heurte à des difficultés conceptuelles
- Le risque observé (donc a posteriori) individuel est toujours de 0 ou 100%
- Au moment de la décision, les individus doivent se positionner en termes de préférence ou d'aversion pour le risque à prévenir ou le traitement censé prévenir ce risque
  - Or cette expression de préférence n'est qu'exceptionnellement effectuée par / demandée aux / intéressés
- Une représentation simple et fautive est souvent présente à l'esprit : lorsqu'un effet est démontré efficace, avec un résultat statistiquement significatif, il est fréquent de comprendre que sans le traitement le risque est de 100%, et que le traitement annule le risque

## OP 2 : Justifier le recours aux résultats des essais comparatifs randomisés (ECR) plus qu'à toute autre source d'information

- Les essais comparatifs randomisés représentent de véritables expériences effectuées à l'échelle de populations / groupes humains
- Ces expériences suivent une méthodologie affinée au fil des décennies pour réduire l'impact des biais dans l'estimation de l'effet de l'intervention
- De ce fait ces expériences, même si elles restent critiquables par certains aspects de leur conception ou de leur réalisation, demeurent la référence absolue pour l'estimation des effets des intervention
- D'autres estimations, notamment issues d'approches observationnelles, prétendent renseigner les effets des traitements. Ces observations ne permettent pas la même maîtrise des biais et leurs enseignements sont limités
- Notons aussi que les essais comparatifs randomisés sont réalisés sur des patients volontaires, qui donnent de leur temps de vie pour participer à la démonstration de l'effet de l'intervention. Cette contribution volontaire doit être absolument respectée, et valorisée

# OP 3 : Expliquer à un patient les deux principales approches pour appliquer les résultats des ECR

- Pour appliquer les résultats des ECR à votre situation, nous pouvons essayer de répondre à deux questions :
  - Auriez-vous pu être inclus dans une étude ayant démontré le bénéfice de l'intervention ?
    - Il s'agit de confronter vos caractéristiques aux critères d'inclusion dans les études
    - Les raisons d'être des critères d'inclusion doivent être prises en compte dans cette confrontation : si vous avez 52 ans et que les patients inclus avaient tous moins de 50 ans, cela invalide-t-il l'extrapolation des résultats de l'étude à votre situation ?
  - La dimension du bénéfice, ajustée à votre profil, donc individualisée, est-elle suffisante, dans l'absolu et au regard de vos attentes, pour justifier de vous exposer au traitement ?
    - Il s'agit de calculer le risque sans et avec traitement, puis de confronter la différence ou le rapport des deux risques, à vos attentes
    - Par exemple, seriez-vous prêt à prendre un médicament tous les jours pendant 10 ans si vous avez une chance sur 2, sur 10, sur 20, sur 50, sur 100, sur 200, sur 1 000 ou sur 10 000 que le traitement vous évite un accident ?
    - Il faudra bien sûr prendre en compte les effets indésirables du traitement

# OP 4 : Informer les patients sur la façon de considérer les effets indésirables dans la décision de traitement (1)

- La décision de traitement peut conduire à la survenue d'effets indésirables; deux catégories sont à distinguer :
- Les **EI accidentels**, comme la survenue d'un décès par rhabdomyolyse, dont le risque vient se soustraire au calcul du bénéfice prédit, dans l'estimation du bénéfice net
- Les **EI expérientiels réversibles**, comme les douleurs musculaires sous statine
  - Il est licite de ne pas les prendre en compte a priori dans la décision, dès qu'ils ne sont pas systématiques ou très fréquent, ce qui est le cas général, et de reconsidérer le bien fondé du traitement s'ils apparaissent
  - Si des EI réversibles apparaissent il peut être utile de vérifier qu'ils sont bien associés (sinon dus) au traitement, afin de ne pas se priver du bénéfice d'un traitement pour de mauvaises raisons (EI non liés)

## OP 4 : Informer les patients sur la façon de considérer les effets indésirables dans la décision de traitement (2)

- Il est très banal de voir des patients invalidés par un EI expérimentiel et qui n'osent pas arrêter leur traitement
- Il est ici essentiel de bien faire comprendre au patient la dimension du bénéfice, qui peut être vue comme un pari, avec le plus souvent moins d'une chance sur 10 qu'il tire un bénéfice du traitement qu'il prendrait pendant 10 ans, parfois moins d'une chance sur 100. Il sera alors le seul juge pour décider si ce gain (très) incertain justifie d'endurer les symptômes – EI
- Il faut aussi bien sûr explorer les alternatives possibles, de la diminution de la dose de traitement à un autre choix thérapeutique, ou à l'arrêt du traitement

# OP 5 : Discuter les limites de l'utilisation des seuls critères d'inclusion des essais

- Les critères d'inclusion sont mis en place
  1. pour standardiser la population des études (lié au point 3)
  2. pour réduire les difficultés réglementaires et assuranciennes du promoteur
  3. et surtout pour maximiser les chances de mettre en évidence un effet
- Par exemple, les titulaires de la CMU ne sont pas inclus dans les études; est-ce pour autant une raison de penser qu'ils ne tirent pas de bénéfice des traitements évalués ?
- L'estimation de la quantité d'effet par le modèle d'effet peut servir à étayer ou au contraire rejeter une extrapolation discutée sur les critères d'inclusion : par exemple, il est habituel d'avoir une proportionnalité entre le bénéfice à attendre du traitement prévenant un risque, et le niveau de risque ; si le niveau de risque du patient est la moitié de celui de l'essai, le bénéfice sera lui aussi divisé par deux



# OP 6 : Connaître la dimension habituelle des bénéfices en prévention, notamment cardiovasculaire

Situation	Accident à prévenir	Traitement	Rnt (%)	Rt (%)	BA (%)	NPT
HTA légère âge moyen	AVC 5 ans	Antihypertenseur	2	1	1	100
Diabète	IDM + AVC 5a	Statine	10	7	3	33
HPS	IDM + AVC 5a	Statine	30	23	7	14
Après infarctus du myocarde	IDM + AVC à 5 ans	Statine	40	30	10	10
Après AVC	AVC 5 ans	Antihypertenseur	40	30	10	10
Prévention AVC dans la FA	AVC 5 ans	Warfarine	39	13	26	4
Dépistage du cancer du sein	DC / Kc sein à 10 ans	Mamographie et traitement si +	0,25	0,2	0,05	2000

Rnt : risque non traité; Rt : risque sous traitement; BA : bénéfice absolu  
 NPT =  $1/BA$  : nombre de patients à traiter pour prévenir un accident

# OP 7 : Calculer le bénéfice à attendre d'une intervention, en expliquer les détails

- Le bénéfice attendu est calculé au cours de la méta-analyse des essais cliniques testant l'intervention
- La première étape de l'examen des résultats d'une méta-analyse est l'observation de l'hétérogénéité
  - En absence d'hétérogénéité, on s'intéresse à la seconde étape, la signification statistique du bénéfice moyen et la pertinence de sa taille
  - S'il existe une hétérogénéité significative, il faut chercher à l'expliquer, par l'analyse graphique des résultats, et des analyses en sous-groupes
- Si aucun facteur de variation de ce bénéfice est retrouvé, le bénéfice relatif ( $1-RR$ ,  $RR$  = risque relatif) est considéré applicable à l'ensemble des individus
- Le bénéfice relatif est la proportion des accidents que le traitement prévient
- Si des facteurs de variation du bénéfice ont été retrouvés (marqueurs prédictifs, ou théranostiques), ils doivent être intégrés au calcul du risque

# OP 8 : Calculer un bénéfice attendu pour un individu

- Cas n°1 : pas de facteur de variabilité
  1. Choisir le type d'accident que l'on veut prévenir, et l'horizon de travail / calcul du risque (5 ans, 10 ans en général)
  2. Calculer le risque d'accident sans traitement par l'application d'un score de risque
    - Par exemple, risque de décès cardiovasculaire à 10 ans selon l'équation SCORE : 6%
    - Par exemple, risque d'AVC en cas de FA à 5 ans selon le niveau de risque CHADS2-VASC : 12%
  3. Identifier la réduction relative de risque ( $RRR=1-RR$ ) associé au traitement envisagé
    - Par exemple, réduction de 15% des décès cardiovasculaires sous traitement antihypertenseur ( $RR=0,85$ )
    - Par exemple, réduction de 65% du risque d'AVC par le traitement anticoagulant dans la FA ( $RR=0,35$ )
  4. Multiplier le risque de l'individu non traité ( $R_{nt}$ ) par le RR, pour obtenir le risque traité ( $R_t$ ); calculer le bénéfice absolu (BA) comme l'écart entre  $R_t$  et  $R_{nt}$ 
    - $R_t = 6\% * 85\% = 5,1\%$ ;  $BA = 6-5,1=0,9\%$
    - $R_t=12\% * 35\% = 4,2\%$ ;  $BA = 12-4,2=7,8\%$
  5. Calculer le nombre de patients à traiter (NPT) pendant 10 ans pour éviter un accident
    - $NPT = 1/BA$
    - $NPT = 111$  dans le premier cas
    - $NPT = 13$  dans le second

# OP 8 : Calculer un bénéfice attendu pour un individu

- Cas n°2 : existence d'un facteur de variabilité
  1. Parcourir les étapes du cas précédent en prenant le RR spécifique du profil individuel
  2. Par exemple, si le RR est de 0,90 pour les femmes et 0,80 pour les hommes, pour un Rnt de 6%, nous aurons un Rt de 5,4% pour les femmes, 4,8% pour les hommes
  3. Donc un BA de 0,6% pour les femmes et 1,2% pour les hommes
  4. Donc un NPT de 83 pour les femmes, 166 pour les hommes

## OP 9 : Expliquer à un collègue la différence entre la modification du profil de risque et la modification du risque

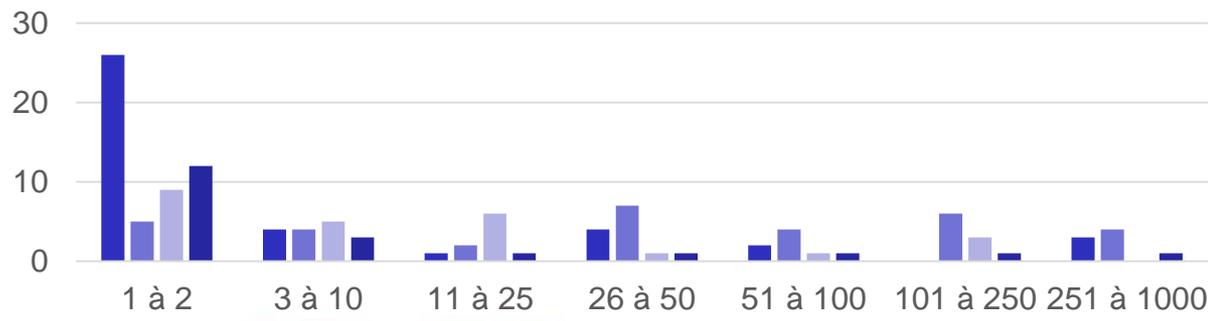
- Le profil de risque est la combinaison des facteurs / marqueurs de risque qui permet de définir la catégorie de niveau de risque d'un individu
- Utiliser la modification du score de risque pour prédire le bénéfice repose sur l'[hypothèse, fausse](#), que la modification du facteur de risque explique uniquement et complètement la réduction du risque par le traitement qui modifie le facteur de risque
- Une telle hypothèse, trop souvent admise implicitement par les médecins et leurs patients, conduit à croire que le contrôle du facteur de risque est nécessaire et suffisant pour apporter la réduction de risque optimale; elle conduit à sur-prescrire, à considérer à tort des médicaments inefficaces sur la foi d'un contrôle apparemment insuffisant du facteur de risque
- La modification du risque par le traitement dont le mécanisme supposé est ciblé sur un facteur de risque est donnée par le résultat des essais cliniques randomisés de ce médicament, contre placebo, en double insu

# OP 10 : Vérifier la dispersion des seuils de préférence individuels pour le bénéfice minimum d'un traitement préventif

- Lorsque 25 individus, jeunes ou pas, hommes ou femmes, sont questionnés ainsi :
- on vous propose un traitement par pilule quotidienne, sans aucun effet secondaire ressenti ni connu, pour 10 ans
- Quel est le niveau de probabilité de bénéfice (= bénéfice net) qui vous paraît minimal pour vous motiver à prendre ce traitement ?



- Les réponses comportent systématiquement des valeurs  $\geq 50\%$  et  $\leq 1\%$
- Qu'en concluez-vous ?



# OP 11 : Apprécier la condition où un traitement préventif est justifié à l'échelle individuelle

- Pour être justifié à l'échelle individuelle, il est nécessaire que le niveau de bénéfice net dépasse le seuil considéré comme minimal « utile »
- Qui est le seul juge valable pour estimer ce niveau de bénéfice net minimal ?

## OP 12 : Qualifier les situations qui font l'objet d'un traitement recommandé ne correspondant pas à la situation précédente

- Il s'agit de situations de traitements de santé publique, collective, exclusivement

# OP 13 : Qualifier la situation où un patient consulte avec une demande<sup>19</sup> de soins et sort de la consultation avec une recommandation d'un traitement préventif

- Est-ce :
  - Une banalité ?
  - Une anomalie ?
  - Une faute pénale ?
- 
- Qualifier la situation où le bénéfice net exigé par le patient est largement supérieur au bénéfice logiquement prôné
  - Qualifier la situation où le bénéfice net exigé par le patient n'a pas été du tout recherché par le praticien

# Conclusion 1

---

Il est habituel (normal au sens statistique, pas au sens moral)

- De ne pas faire / laisser s'exprimer le patient sur le bénéfice qu'il attend d'un traitement – le médecin explique à quel point ce traitement est bon pour lui
- De ne pas préciser au patient les objectifs réels du traitement (cf. étude OPREM L. Letrilliart)
- De proposer / imposer au patient des médicaments qui seront peut-être utiles aux statistiques nationales de morbidité, mais qui ne lui seront certainement pas utiles – selon son point de vue (cf. antihypertenseurs à la femme avec HTA légère, dépistage du cancer du sein...)

# Conclusion 2

---

- Comment progresser par rapport à cette situation atterrante ?