



Détermination d'un seuil cliniquement pertinent pour le nombre de sujets à traiter

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Dans la synthèse méthodique et méta-analyse de ce numéro portant sur les facteurs prédictifs de la pré-éclampsie (1,2), on utilise, pour le nombre de sujets nécessaire pour prévenir un événement (number needed to prevent, NNP), un seuil de pertinence clinique de 250 pour la prévention de la pré-éclampsie avec la prise d'une faible dose d'aspirine. De même, dans les différents sous-groupes avec un facteur de risque déterminé, la prise d'aspirine en traitement préventif de la pré-éclampsie est considérée comme ne se justifiant pas du point de vue clinique lorsque la limite supérieure de l'intervalle de confiance du NNP calculé est plus élevée que ce seuil de 250. Quelle est l'origine de ce chiffre ?

Si ce seuil de pertinence clinique est bien indépendant de la signification statistique d'un résultat, calculer le nombre de sujets à traiter (NST) ne se justifie que si une différence statistiquement significative dans l'efficacité d'une intervention donnée a été montrée. Le concept de « pertinence clinique » est aussi évoqué lorsqu'il est question du calcul de la taille de l'échantillon d'une étude clinique randomisée (3). Cet article méthodologique vise à définir une mesure aidant le clinicien à définir si une intervention est cliniquement justifiée.

Le NST (ou le NNP) et le nombre nécessaire pour nuire (number needed to harm, NNN) sont des paramètres importants à opposer pour pouvoir prendre une décision clinique argumentée tant pour un traitement que pour de la prévention (4), lorsqu'il s'agit d'évaluer le rapport risque-bénéfice. Minerva a déjà commenté que le calcul de ces valeurs peut donner lieu à un grand nombre d'erreurs (5). Nous avons expliqué que le risque relatif (RR) et la réduction relative de risque (RRR) peuvent rester relativement constants, tandis que la réduction absolue de risque (RAR) et le NST peuvent varier considérablement en fonction du risque de base (c'est-à-dire le risque du critère de jugement dans le bras contrôle) (4). Si le risque de base est faible, le NST sera relativement élevé, même en cas de RRR élevée (et vice versa). En pratique de première ligne, les affections graves, que nous voulons prioritairement traiter ou prévenir, sont le plus souvent rares, et un traitement efficace donne plutôt un NST élevé. Sinclair et al. mettent en avant le fait que le seuil pour un NST correspond au nombre pour lequel les effets favorables et les effets indésirables se neutralisent ou s'équilibrent (6). Plusieurs facteurs sont utilisés pour le calcul de ce seuil. Le calcul le plus global tient compte, d'une part, des coûts des critères de jugement (que l'on souhaite éviter grâce au traitement) et des effets indésirables du traitement et, d'autre part, des coûts du traitement lui-même. On tient également compte de la valeur qui est accordée à la perte de santé et de qualité de vie causées par le critère de jugement ou par les effets indésirables (exprimée en modification du nombre d'années à vivre avec une bonne qualité de vie). Une estimation simple tient compte de l'estimation des années à vivre avec une bonne qualité de vie sans tenir compte des coûts. Cela se fait en se basant sur les précédentes études publiées. Voici un exemple explicatif.

Jusqu'à quel NST est-il judicieux de traiter la fibrillation auriculaire avec de la warfarine chez les patients âgés de 75 ans ayant une espérance de vie de 10 ans ? Le principal critère de jugement que l'on veut prévenir est l'AVC ischémique. Le principal effet indésirable est l'hémorragie cérébrale. Ce critère de jugement et cet effet indésirable peuvent être fatals, graves (séquelles persistantes) ou légers (séquelles transitoires). Des saignements gastro-intestinaux peuvent également survenir comme effets

indésirables. Deux extrêmes sont possibles : le décès (= 0) et le maintien d'une parfaite santé (= 1) [échelle d'utilité évaluant la morbidité totale]. Tous les événements sont évalués de 0 à 1. On examine aussi le nombre d'années durant lesquelles le patient est évalué sur cette échelle. Par exemple : une mort prématurée correspond à un nombre d'années de vie perdues et l'AVC grave ou l'hémorragie cérébrale correspondent à des dommages permanents, la durée des accidents vasculaires mineurs et des saignements gastro-intestinaux mineurs sera limitée dans le temps (par exemple un an), puis le patient sera considéré comme guéri. Le seuil pour le NST est calculé en fonction de la fréquence de survenue des événements et en fonction de la perte d'utilité multipliée par la durée. La formule la plus simple pour calculer le seuil pour le NST (NSTs) (sans tenir compte des coûts) se base sur le raisonnement qui précède : $NSTs = 1/\sum$ (fréquence attributive d'un effet indésirable * rapport entre la perte d'utilité due aux effets indésirables et le gain d'utilité apporté par le traitement (en multipliant chaque fois par la durée)). Pour prendre en compte les coûts, la formule est beaucoup plus complexe !

Un certain nombre de facteurs peuvent avoir une grande influence sur ce seuil :

1. Si les coûts d'une intervention (pour prévenir le critère de jugement) sont pris en compte dans le calcul, le seuil va le plus souvent diminuer. Le seuil augmente avec les coûts du traitement.
2. Le NST dépend fortement du risque de base. Si ce dernier est faible, la réduction absolue de risque (RAR) diminuera, et le NST augmentera, quelle que soit la réduction relative de risque (RRR). Par conséquent, quand le risque de base est faible, la probabilité de rester sous un certain seuil diminue. Un risque minimum pour le critère de jugement dans le groupe contrôle (RMC) peut se calculer comme suit : le risque de critère de jugement dans le groupe contrôle multiplié par la RRR donne la RAR. Le risque minimum de critère de jugement est le risque de base dans le groupe non traité qui donne un NST égal au seuil de NST (NSTs) prédéfini. $NSTs = 1/(RMC*RRR)$ et donc $RMC = 1/(NSTs*RRR)$. Du point de vue diagnostique, la difficulté est de rechercher les caractéristiques qui permettent de définir un sous-groupe avec un risque de base plus élevé, comme c'est le cas dans l'étude sur la pré-éclampsie (1,2).
3. De même que pour chaque paramètre calculé, il existe un intervalle de confiance autour du seuil calculé, lequel dépend de la précision des paramètres utilisés. En ce qui concerne leur interprétation, on peut considérer les bornes de cet intervalle comme des scénarios du meilleur et du pire.
4. La détermination du seuil dépend fortement de la durée du suivi, qui doit donc toujours être explicitement mentionnée lors de l'interprétation d'un seuil pour le NST. Plus le suivi d'un traitement est long, plus les effets indésirables sont susceptibles de se développer, ou plus le critère de jugement peut apparaître dans le groupe contrôle.

Dans la pratique clinique, lors de l'extrapolation des faits probants à un patient en particulier, il vaut mieux tout de suite tenir compte du risque de base individuel pour calculer la bonne RAR (4). Mais, on devrait aussi tenir compte de la valeur qu'un patient donné octroie à un critère de jugement ou à un effet indésirable. Un patient cancéreux peut par exemple attacher plus de valeur à la qualité de vie qu'à un allongement de sa vie. Ces appréciations sont tirées de la littérature, et il s'agit donc de moyennes. Le travail du clinicien de terrain est de les interroger au cas par cas lors de la prise de décision concernant l'instauration d'un traitement préventif.

Conclusion

Le calcul d'un seuil pour le nombre de sujets à traiter peut être un instrument commode pour juger du bien-fondé d'un traitement. Ce seuil se fonde principalement sur la valeur que l'on attache au critère de jugement prévenu et aux effets indésirables engendrés. Ce seuil permet aussi de calculer un risque de base minimum sous lequel le traitement ne se justifie pas, ce qui en pratique, nous amène plus le souvent à définir des groupes à risque qui présentent un risque de base accru.

Références voir site web