Les implications et lacunes d'un texte de recommandations : l'exemple de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques

→ F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Produire un texte de recommandations est un travail important, tant pour les membres du groupe en charge de l'élaborer que par les retombées éthiques, pratiques et juridiques qu'aura ce texte. La bonne volonté, l'expertise, l'indépendance des membres des groupes de travail et surtout les critères d'élaboration d'une recommandation sensée permettre la promotion d'une pratique reposant sur le meilleur niveau de preuve fourni par la science ont ainsi conduit le Conseil d'État à juger que des recommandations avaient force de loi.

Malgré cela, il arrive qu'une succession d'éléments conduise à promouvoir une pratique non validée, et donc peut être dangereuse. Plus encore, il arrive que cette pratique, qui pourrait être dangereuse, soit paradoxalement encouragée par des agences officielles (CNAMTS, HAS) alors que, paradoxe encore plus surprenant, une de ces agences officielles (HAS) n'a pas autorisé la prise en charge par la collectivité nationale des frais inhérents à cette pratique...

Un enchaînement de mécanismes est à l'origine d'un imbroglio sanitaire et juridique dont la victime physique et psychologique peut être le patient, et

la victime psychologique le médecin confronté à des données contradictoires.

La recommandation ayant pour objectif la prescription de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez le patient diabétique illustre les incohérences d'un système où des recommandations peuvent... ne pas être très recommandables.

L'aspirine en prévention primaire chez le diabétique : une recommandation non fondée

En 2006, comme en 1999 et comme en ce début d'année 2014, il n'y a et il n'y avait aucune preuve que l'aspirine a une balance bénéfique/risque favorable en prévention cardiovasculaire primaire, notamment chez les diabétiques de type 1 ou 2. Plus encore, et sans en avoir évalué les risques éventuels, la méta-analyse de l'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* (ATC) parue en 2002, montrait une absence de bénéfice clinique cardiovasculaire de l'aspirine chez les diabétiques.

Or, en 2006, la HAS et l'AFSSAPS proposaient une actualisation des recommandations professionnelles de 1999 pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2, intitulée "*Recommandation de bonne pratique*" dans lesquelles il est écrit : "*L'administration de faibles doses*

d'aspirine (75 mg à 300 mg) est recommandée chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (grade B), en association au traitement hypolipémiant".

Quelles sont les justifications d'une attitude recommandée (la prescription d'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques) qui ne repose pas sur des faits et pourrait donc être inutile, voire dangereuse, quand bien même "elle est recommandée"?

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons utilisé deux sources : l'argumentaire paru en même temps que les recommandations et l'interrogatoire de certains membres du groupe de travail ayant élaboré cette recommandation. Toutes deux réservent quelques surprises.

Une justification reposant sur une analyse non exhaustive de la littérature

Le texte de recommandation de la HAS/AFSSAPS de 2006 a été proposé en même temps qu'un texte d'argumentaire de 158 pages, destiné à expliquer les choix produits. Dans cet argumentaire, 19 lignes sont consacrées aux antiagrégants plaquettaires au chapitre "*pathologie coronaire*", dont 5 au clopidogrel. Concernant ce qui pourrait justifier la prescription d'aspirine en préven-

tion primaire, il est écrit : “Une méta-analyse des essais thérapeutiques des antiagrégants plaquettaires a montré leur capacité à réduire le risque de survenue d’infarctus du myocarde ou sa récurrence dans la population générale [10]. L’on ne dispose pas d’analyse par sous-groupe de ces grands essais concernant le diabète de type 2. Les résultats des études EDTRS et DAMAD plaident aussi pour leur capacité de réduction de la mortalité cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 (en prévention primaire et secondaire).”

Dans ces lignes, une référence est appelée, elle correspond à une des trois méta-analyses de l’*Antithrombotic Trialists’ Collaboration* [10]. Pour mémoire, en 2006, ce groupe avait déjà publié trois méta-analyses : en 1988, 1994 et 2002, chacune étant une actualisation de la précédente, enrichie des études parues dans l’entretemps. Cependant, la référence appelée dans les recommandations de 2006 ne correspond pas à la méta-analyse la plus récente, celle de 2002, mais à celle de 1994... Il y a là déjà un premier paradoxe dans l’élaboration d’une recommandation de pratique ayant force de loi.

Le deuxième paradoxe est d’écrire : “L’on ne dispose pas d’analyse par sous-groupes de ces grands essais concernant le diabète de type 2” alors que la méta-analyse de 1994, tout comme celle de 2002, comportait bien une analyse en sous-groupes concernant les diabétiques : en 1994, elle comprend les données de 7 essais et de 1 365 patients diabétiques et, en 2002, celles de 9 essais et de 5 126 patients diabétiques. Dans les deux cas, ces analyses en sous-groupes ne montraient aucun bénéfice cardiovasculaire des antiagrégants plaquettaires chez les diabétiques. Donc en 2006, et malgré les affirmations d’un argumentaire d’un texte de recommandations, on dispose bien d’analyses en sous-groupes des essais disponibles et d’un niveau de preuve élevé, puisqu’il s’agit de données de deux méta-analyses.

Ainsi, en 2006 et malgré ce que propose un texte de recommandation de bonne pratique, il était parfaitement démontré – et avec le plus haut niveau de preuves disponibles – que l’aspirine n’apporte pas de bénéfice cardiovasculaire chez les diabétiques. Non seulement la source prise en référence dans l’argumentaire des recommandations n’était pas récente, mais de plus elle n’a pas été analysée correctement puisqu’elle contient l’information souhaitée alors que le texte d’argumentaire affirme que cette information n’est pas disponible.

Alors que deux méta-analyses sont déjà disponibles lorsque paraissent en 2006 des recommandations indiquant que l’on ne dispose pas d’analyse en sous-groupes permettant d’évaluer l’effet de l’aspirine chez les diabétiques, l’argumentaire de ces recommandations fait référence à deux études isolées, les deux études (EDTRS et DAMAD) qui “plaident” en faveur d’un bénéfice. Or, ces études sont à la fois anciennes et négatives sur leur critère primaire ; plus encore, en 2005, est parue une étude évaluant l’aspirine contre placebo, en prévention primaire, chez 39 876 femmes suivies pendant 10 ans : l’étude WHS (*Women Health Study*). Il existait donc en 2006 des sources valides plus récentes que les deux études EDTRS et DAMAD citées, et assurément de plus de puissance, pour évaluer l’effet de l’aspirine.

La date de parution de l’étude WHS et surtout son importance font qu’elle aurait dû être intégrée dans les sources bibliographiques des recommandations de 2006. Cette étude comportait en effet un sous-groupe de 1 027 diabétiques en prévention primaire et, dans ce sous-groupe, il n’a été mis en évidence aucun bénéfice de l’aspirine concernant le critère primaire, c’est-à-dire les événements cardiovasculaires majeurs.

Plus encore, alors que la recommandation de 2006 proposait l’aspirine chez les patients à plus haut risque cardio-

vasculaire, l’analyse en sous-groupes de l’étude WHS effectuée selon le niveau de risque cardiovasculaire ne montrait pas de bénéfice chez les patients à plus haut risque, voire un bénéfice (si tant est qu’il y en eut un) diminuant au fur et à mesure que le risque augmente selon l’évaluation par la grille de Framingham. En effet, en considérant le critère primaire chez les patientes dont le risque cardiovasculaire était le plus bas (inférieur à 5 %), le risque relatif d’événements cardiovasculaires était de 0,86 (IC 95 % : 0,69-1,07 ; p = 0,17) ; chez celles de risque intermédiaire (c’est-à-dire compris entre 5 et 9,9 %), le risque relatif était de 0,96 (IC 95 % : 0,72-1,22 ; p = 0,76) ; et chez celles de plus haut risque (supérieur ou égal à 10 %), le risque relatif était de 1,06 (IC 95 % : 0,74-1,52 ; p = 0,74).

En 2006, il existait donc des données concordantes démontrant que l’aspirine n’apporte pas de bénéfice en prévention primaire chez les diabétiques, et que l’effet neutre de l’aspirine est indépendant du niveau de risque cardiovasculaire des patients.

Une justification reposant sur une analyse non adaptée de la littérature

Quelles sont les deux études citées comme “plaidant” en faveur du bénéfice cardiovasculaire de l’aspirine dans l’argumentaire des recommandations, les études EDTRS et DAMAD ? Ce sont deux essais ayant évalué pour l’une (EDTRS, paru en 1991) l’effet de l’aspirine et de la photocoagulation par laser dans l’évolution de la rétinopathie diabétique chez 3 711 patients et, pour l’autre (DAMAD paru en 1989), l’effet de l’aspirine seule et à 330 mg trois fois par jour ou en association au dipyridamole contre placebo, chez 475 patients, et toujours sur l’évolution de la rétinopathie diabétique.

Ces deux études ont été négatives sur leur critère primaire. De ce fait, les

résultats sur les autres critères, notamment les événements cardiovasculaires, doivent être considérés comme soumis à un important effet du hasard et donc uniquement comme indicatifs, surtout quand aucun d'entre eux n'atteint une éventuelle significativité et que leur analyse montre une hétérogénéité des renseignements apportés. Ainsi, dans DAMAD, s'il est constaté une diminution (non significative) de 51 % des décès cardiovasculaires, il est aussi rapporté une augmentation (non significative) de 48 % des événements cardiovasculaires. Peut-on dire que de tels résultats "plaident" pour le bénéfice cardiovasculaire de l'aspirine ?

Plus encore, en admettant que ces résultats puissent être reconnus comme indicatifs, peut-on proposer dans une recommandation une dose d'aspirine de 75 à 300 mg par jour alors qu'une des études prises comme support évalue une dose de 330 mg trois fois par jour ?

La seule recommandation possible à l'issue d'une analyse non partielle de la littérature, en 2006, concernant l'aspirine chez le patient diabétique en prévention cardiovasculaire primaire aurait dû être : *"Il n'est pas démontré que l'aspirine apporte un bénéfice clinique en prévention primaire chez les patients diabétiques de type 2. Son rapport bénéfice/risque précis chez ce type de patient n'est pas connu. De ce fait, l'aspirine ne doit pas être recommandée en prévention cardiovasculaire primaire chez les patients diabétiques de type 2, y compris chez ceux à plus haut risque."*

Une justification reposant sur une analyse partielle de la littérature ?

En 2006, j'avais donc été surpris que l'aspirine soit recommandée en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques. J'avais alors demandé à deux des principaux membres du groupe

de travail de ces recommandations, et cela séparément en les rencontrant pour d'autres raisons, pourquoi l'aspirine avait été incluse dans ces recommandations.

Le premier rencontré me fit cette réponse : *"Parce que le bénéfice a été clairement démontré dans l'étude HOT"*.

Cette réponse appelle quelques commentaires :

- dans l'étude HOT, l'analyse faite chez les diabétiques est une analyse *a posteriori* d'un sous-groupe non prédéfini ;

- ce résultat, pour favorable qu'il soit, est isolé et n'est pas concordant avec ceux d'analyses en sous-groupes d'autres études, comme par exemple et comme nous l'avons vu avec celui de l'étude WHS et comme celui du sous-groupe prédéfini des 1031 patients de l'étude PPP parue en 2003. Plus encore, il est pris isolément et n'est pas concordant avec celui des méta-analyses qui prennent en compte l'ensemble des données disponibles ;

- enfin, pour probante qu'elle puisse être, cette analyse n'a pas été citée dans l'argumentaire des recommandations de 2006.

Le second me déclara : *"Parce que nous avons déjà proposé l'aspirine dans les recommandations de 1999, et que nous ne pouvions pas nous déjuger"*.

Ces réponses, notamment la deuxième, ont de quoi étonner. Elles rendent compte que, dans l'élaboration de textes de recommandations, il y a probablement des forces à l'œuvre dont l'objectif n'est pas d'effectuer une analyse exhaustive et neutre de la littérature afin de produire des guides de conduite thérapeutique en rapport avec les données validées de la science.

Des conséquences paradoxales

L'élaboration d'un texte de recommandation étant idéalement envisagée comme impartiale et exhaustive, les recommandations de bonne pratique sont jugées comme la référence de la bonne pratique

clinique. Et cela a des conséquences puisqu'elles seront considérées par les agences de régulation comme la norme de qualité. C'est ainsi que la prescription d'aspirine, en prévention primaire chez les diabétiques (hommes d'au moins 50 ans, femmes d'au moins 60 ans, traités par antihypertenseurs, statines et anti-diabétiques), fait partie des indicateurs de pratique et des objectifs (cible : 65 % au moins) que doivent atteindre les médecins ayant signé un CAPI (Contrat d'amélioration des pratiques individuelles) avec la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés).

C'est ainsi que la recommandation d'utilisation de l'aspirine chez les diabétiques en prévention primaire fait aussi partie des indicateurs et objectifs associés de valorisation de la rémunération sur objectifs de santé publique depuis 2012. Il est en effet écrit dans les documents relatifs au paiement à la performance de la CNAMTS dans le cadre du suivi des pathologies chroniques au chapitre diabète : *"part de prescription d'aspirine chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans traités par anti-hypertenseurs et statines qui ont bénéficié d'un traitement par aspirine faible dosage ou anticoagulant"*. On remarquera au passage les erreurs de français dans un texte officiel : en parlant d'un traitement, le terme dosage est impropre et les termes adaptés sont "dose" ou "posologie", de même que l'est le terme "bénéficié", car il apporte un jugement de valeur, supposant que le traitement est intrinsèquement bénéfique, alors qu'un texte médical et/ou administratif se doit de rester factuel et donc d'écrire plutôt "qui ont reçu un traitement par..."

Quand des recommandations engendrent une situation ubuesque...

Ainsi, au terme de cette analyse, il est possible de constater qu'une recommandation non fondée, qui de plus avait été

proposée avec un niveau de preuve intermédiaire (grade B) et qui, plus encore, est incluse dans un texte invalidé depuis par la HAS elle-même, sert de support à une pratique permettant aux médecins d'avoir un complément de rémunération par la CNAMTS dans le cadre d'un contrat de bonne pratique dénommé pour l'un le CAPI (Contrats d'amélioration des pratiques individuelles), pour l'autre rémunération à la performance.

Mais il y a pire encore : cette bonne pratique, recommandée et rémunérée par la CNAMTS qui doit tenir compte des AMM et du droit à remboursement des traitements, repose sur une prescription hors AMM. En effet, l'aspirine n'a pas d'indication validée offrant droit à une prise en charge par la collectivité nationale – en d'autres termes permettant un remboursement – en prévention primaire, y compris chez le diabétique. **Ainsi, la CNAMTS encourage à une prescription hors AMM. Ubuesque n'est-ce pas ?**

Allons encore plus loin car cette situation soulève une question : imaginons qu'en 2014, une prescription d'aspirine soit faite chez un diabétique en prévention primaire selon les recommandations des experts et selon les incitations contre rémunération de la CNAMTS, et imaginons que ce patient décède peu après d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, imaginons enfin que la famille du patient porte plainte contre le médecin pour avoir prescrit un traitement pouvant être à l'origine de ce décès... Qui doit être sur le banc des accusés : le médecin ? La CNAMTS ? Les experts des recommandations de 2006 ? La HAS ? Il n'est pas exclu que tous puissent être jugés coupables.

Le médecin, car il est responsable *in fine* de sa prescription et que celle-ci ne

devrait pas être sous influence. Si, par "*prescription sous influence*", il est souvent sous-entendu "*influence de l'industrie pharmaceutique*", une autre analyse tout aussi conforme au code de déontologie doit être faite, cette prescription ne doit pas être non plus sous "*influence de l'administration publique*". Or, si les recommandations ont force de loi, elles constituent, même si elles sont erronées, une influence de l'administration publique. En sus, ce médecin a prescrit un traitement hors AMM, ce qui est toujours difficile à justifier. S'il indique que c'est parce qu'il en a été incité, et cela contre rémunération, par la CNAMTS (ce qui constitue une influence sur la prescription contraire à la déontologie), et aussi par des recommandations d'experts, il démontre par là même qu'il n'a pas suivi la littérature de référence ayant clairement montré par plusieurs méta-analyses publiées depuis 2006 que le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques de type 2 est tout à fait incertain. Ce rapport bénéfice/risque incertain justifie d'ailleurs que des essais thérapeutiques d'envergure et contre placebo soient en cours afin d'évaluer l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques.

La CNAMTS pourrait aussi être jugée coupable car elle incite, contre rémunération, à une prescription hors AMM, et fait reposer un indicateur de performance sur une recommandation invalidée, qui plus est sur une recommandation de niveau de preuve intermédiaire, et donc *a priori* non prioritaire parmi des indicateurs.

Faut-il aussi douter du Conseil d'État qui a rendu, le 7 avril 2011, un avis favorable au maintien des CAPI. Contrats, fortement contestés par l'Ordre des

médecins et les organisations syndicales de médecins, qui visent à inciter les praticiens qui le signent à respecter "*des engagements individualisés qui peuvent porter sur la prescription, la participation à des actions de dépistage et de prévention, des actions destinées à favoriser la continuité et la coordination des soins, la participation à la permanence des soins, le contrôle médical, ainsi que toute action d'amélioration des pratiques, de la formation et de l'information des professionnels*".

Enfin, les experts des recommandations pourraient aussi être jugés "*coupables*", car leur recommandation de 2006 (ce qui serait facile à démontrer) n'était pas conforme aux données validées de la science, et elle n'aurait pas dû figurer dans un texte de recommandation de bonne pratique.

Synthèse

L'exemple simple de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques illustre l'ensemble des problèmes posés par l'élaboration d'un texte de recommandation et leurs conséquences.

Il permet de comprendre en quoi, avant d'arriver à une situation ubuesque, il est légitime que des recommandations reposent sur le meilleur niveau de preuve. Cela est-il possible ? Cela doit-il justifier un apparent retour en arrière comme l'indique le fait que dans les recommandations nord-américaines récentes, les cibles de pression artérielle ont pu passer de 130 à 150 mmHg, que les cibles de LDL ont disparu, que seules les statines doivent être utilisées ?... À chaque médecin d'en juger en fonction de ce sur quoi il fonde sa pratique.