

■ Billet du mois

Fermeture percutanée d'un foramen ovale perméable : le système de publication s'emballe...

“Qu'est-ce que l'abondance ? Un mot et rien de plus, le nécessaire suffit au sage.”
~ Euripide



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

S'il avait voulu prendre le langage des populistes, ce billet aurait pu avoir un titre reposant sur une émotion, un instinct, ne prenant pas en compte la complexité des problèmes ; un titre du type “*De qui se moque-t-on ?*”, voire “*Jusqu'où ira-t-on ?*” ou encore “*Le système est-il devenu fou ?*”. Pourquoi ? Parce qu'il a suffi que, dans un même numéro de septembre 2017, le *New England Journal of Medicine* publie les résultats de 3 essais thérapeutiques contrôlés – dont la synthèse est que la fermeture percutanée d'un foramen ovale perméable (FOP) diminue le risque de récurrence d'AVC – pour que, entre le 1^{er} janvier 2018 et le 30 avril 2018, paraissent 21 méta-analyses référencées, évaluant l'effet de la fermeture percutanée d'un FOP sur le risque d'AVC en reprenant principalement les résultats de ces 3 études.

Toutes les spécialités concernées par ce thème ont eu droit à leur méta-analyse et parfois plutôt deux fois qu'une : les généralistes et internistes (*Am J Med*, *Ann Inter Med* avec 2 méta-analyses dans le même numéro de janvier), les cardiologues (*JACC*, *Eur Heart J*, *Am J Cardiol*, *Cardiovasc Revasc Med*, *Cardiol J*, *Clinic Res Cardiol*, *BMC Cardiovasc Disord*), les neurologues (*Stroke*, *J Neurol*, *Cerebrovasc Dis*, avec 2 méta-analyses dans ce même journal, l'une en janvier, l'autre en février), les interventionnels (*JACC Cardiovasc Interv*, *Cathet Cardiovasc Interv*), les pneumologues et chirurgiens (*Heart Lung Circ*), etc.

Et tout cela, sans compter les méta-analyses parues dans les journaux nationaux (à ce titre, celle parue dans *Braz J Cardiovasc Surg* est remarquable de qualité) et toutes les mises au point sur le sujet, ayant aussi pu inclure des méta-analyses dans le corps de l'article. On y ajoutera même une méta-analyse ayant évalué l'effet de la fermeture du FOP sur la maladie migraineuse.

Ainsi, l'analyse de Pubmed, d'où provient le chiffre de 21 méta-analyses référencées, nous indique qu'il est paru en moyenne tous les 5 jours depuis le début de l'année 2018 une méta-analyse sur un même sujet reprenant peu ou prou les mêmes études.

I Billet du mois

Cela peut paraître à première vue incompréhensible et déraisonnable, s'apparenter à du gâchis ou être dénoncé comme une absence de régulation. On peut juger que l'on est déjà submergé d'informations, alors pourquoi rajouter, surtout si cette information est redondante ? Les équipes de recherche n'ont-elles donc rien d'autre à faire que de reproduire de multiples fois les mêmes travaux reprenant les mêmes conclusions ? Plusieurs équipes veulent-elles leur part de gloire éphémère en synthétisant le travail d'autres équipes, ce qui, pour certains, est l'interprétation qu'ils font des méta-analyses ?

Comme l'émotion ne doit pas l'emporter sur la raison, ce billet aura donc comme objectif de faire, le sujet le justifiant, la synthèse de ces travaux, puis de proposer quelques pistes de réflexion sur les raisons, inconvénients et avantages potentiels d'une telle avalanche de travaux presque identiques sur un même sujet.

■ Quelle synthèse ?

Globalement, et à n'en point douter, dès lors que 3 essais thérapeutiques d'un poids substantiel sont venus enrichir la base de données sur le sujet et que tous ces travaux, à quelques nuances près, ont un résultat concordant, il est possible de faire une synthèse de l'état de l'art concernant la fermeture percutanée d'un FOP chez un patient ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT, comparativement au seul traitement pharmacologique. Cette synthèse en 2018 peut tenir en 10 points principaux :

- faute d'essais de grande ampleur, le recours aux méta-analyses est nécessaire pour évaluer l'effet de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical sur le risque de récurrence d'AVC/AIT afin d'éviter une erreur de type 2 ou bêta, conduisant à conclure à une absence de différence d'effet entre les stratégies comparées alors qu'il y en a une. Et ceci, car l'incidence de la récurrence, chez les

patients ayant un antécédent d'AVC/AIT et un FOP, est faible, de l'ordre de 1,5 pour 100 patients-années. Et ce, même si la prévalence du FOP est élevée chez les patients ayant eu un AVC ou un AIT cryptogénique, c'est-à-dire sans cause évidente ou hautement plausible trouvée : la prévalence estimée du FOP dans cette situation clinique est de l'ordre de 40 à 50 % ;

- les données provenant de l'ensemble des études abouties concernent environ 4 000 patients randomisés. Dans ces études, les suivis des patients ont été compris entre 2 et 6 ans. La majorité des méta-analyses a inclus les mêmes 5 études principales ayant intégré au total 3 440 patients ;

- **le résultat principal des méta-analyses** est de démontrer que la fermeture d'un FOP chez un patient ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT cryptogénique réduit significativement le risque de récurrence d'AVC et d'AIT. En moyenne, le risque d'AVC est significativement réduit de 60 % en valeur relative sur une centaine d'événements comptabilisés, le risque d'AIT n'est pas significativement diminué mais l'ensemble des travaux indique une baisse relative potentielle de 15 à 20 % de cet événement pour 120 AIT comptabilisés (manque de puissance ? absence réelle d'effet ? problème lié au diagnostic d'AIT ?) et une réduction significative de l'ordre de 40 % en valeur relative de l'ensemble des AVC et des AIT ;

- la fermeture d'un FOP est associée à une augmentation significative du risque de fibrillation atriale (FA) : le risque est multiplié par 4 à 5 pour une incidence de base sans fermeture de l'ordre de 0,70 %. Des analyses en sous-groupes indiquent que le risque de survenue d'une FA pourrait dépendre du type de système de fermeture utilisé ;

- la fermeture d'un FOP est associée à une augmentation significative du risque d'embolie pulmonaire (risque multiplié par 3) ;

- la fermeture percutanée d'un FOP, par rapport au traitement médical seul, ne réduit pas la mortalité totale ;

- **de ce fait, la décision de fermeture du FOP doit être évaluée en prenant en compte** le fait que, si l'ampleur de réduction du risque paraît forte, le risque de base est faible et donc le bénéfice absolu est faible et pourrait être contrebalancé à long terme par le risque d'AVC secondaire à l'augmentation de l'incidence des FA et à la nécessité de recourir aux anticoagulants avec leurs risques spécifiques ;

- les essais thérapeutiques d'évaluation ont des limites nettes, soit intrinsèques, soit limitant la qualité de la comparaison : essais conduits en ouvert, traitements médicaux des groupes contrôles différents, critères d'inclusion hétérogènes, critères d'évaluation hétérogènes, modalités d'évaluation de ces critères hétérogènes, suivis différents ;

- si les 3 études parues en 2017 ont eu individuellement des résultats positifs par rapport aux études plus anciennes, les analyses s'accordent à conclure qu'il y a plusieurs causes possibles : puissance plus grande, suivi plus long, critères d'inclusion des patients plus stricts conduisant à éliminer plus sûrement ceux ayant d'autres causes plausibles d'AVC ;

- plusieurs méta-analyses ont fourni des analyses en sous-groupes selon les caractéristiques du FOP, l'existence d'une fuite résiduelle, l'âge des patients... Leurs résultats ne sont à considérer que comme générant des hypothèses dans le contexte des limites des études prises en compte.

Donc, pour le praticien, ces travaux affirment l'efficacité de la fermeture d'un FOP chez un patient ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT sans cause trouvée ou plausible mais ayant un FOP. Si l'utilité de la fermeture du FOP dans une telle circonstance peut être discutée, ces travaux justifient néanmoins de rechercher et de recueillir les arguments en faveur d'un FOP comme cause potentielle de l'AVC ou de l'AIT dans le bilan d'un AVC ou d'un AIT. Dans cette situation clinique, l'incidence des récurrences d'AVC ou AIT est faible, le traitement par fermeture est bénéfique mais com-

Fermeture d'un FOP en cas d'AVC sans cause plausible trouvée : actualité et questions

Les éléments nouveaux

- La fermeture d'un FOP est efficace à réduire le risque d'AVC chez un patient ayant un antécédent d'AVC sans cause patente ou plausible (fibrillation atriale, athérome carotide...) et ayant un FOP.

Si les trois études du *NEJM* de 2017 et les méta-analyses de 2018 qui en sont dérivées apportent une information quantifiable, elles ne ferment pas le débat sur le sujet car de nombreuses questions restent posées.

Les questions

- En présence d'un FOP, quels arguments retenir pour juger que celui-ci est un coupable ou juste un témoin de l'AVC ? Et si le FOP est le complice, d'où provient le thrombus coupable ?
- Quel est alors le traitement le mieux adapté : antithrombotiques ? seuls ou associés ? fermeture du FOP ? associée à un antithrombotique ou non ?
- Chez qui fermer le FOP ? Chez les patients ayant un FOP large avec un *shunt* important ou lorsqu'il est associé à un anévrisme du septum ? Ou dès qu'il y a un FOP et pas de cause plausible à l'AVC ? Mais alors, jusqu'où poursuivre le bilan étiologique sachant que les systèmes d'enregistrement de l'électrocardiogramme peuvent atteindre plusieurs mois, ce qui augmente la probabilité de diagnostiquer une fibrillation atriale paroxystique ?
- Avec quel système de fermeture d'un FOP le bénéfice est-il le plus grand ? Et le risque d'événements indésirables le plus faible ?
- Que faire en cas de causes multiples possibles, fibrillation atriale, athérome carotide et FOP ? Et donc, jusqu'où poursuivre la recherche des causes possibles dans le bilan d'un AVC et quels critères de plausibilité retenir pour envisager une cause plutôt qu'une autre ?

Tableau I.

porte des risques et les études validantes ont des limites que n'ôte pas la pratique d'une méta-analyse. Nul doute qu'une analyse de plusieurs paramètres sera nécessaire pour déterminer s'il y a un type de patients ne justifiant pas d'une fermeture d'un FOP et un type de patient en tirant le plus grand bénéfice, comme la présence d'un *shunt* important par exemple. Ces analyses ne produiront que des conjectures mais guideront la pratique en attendant que puissent potentiellement être menés d'autres essais thérapeutiques évaluant les effets de la méthode selon diverses caractéristiques de patients et/ou du FOP et/ou de la procédure (**tableau I**).

Mais, pourquoi tant de méta-analyses sur un même sujet ?

Il existe probablement plusieurs raisons contribuant à la publication en un temps très court de plusieurs méta-analyses sur un même sujet. Ces raisons sont à la fois

individuelles et liées aux contraintes externes aux individus.

Une des raisons principales est que le travail scientifique et de publication est libre : rien ne doit empêcher ou interdire une telle pratique, même si certaines considérations peuvent la juger inutile, voire éventuellement néfaste par la redondance et donc le temps gâché.

Ainsi, dans le cas spécifique du FOP, qui peut être un facteur favorisant des AVC (l'AVC, comme son nom l'indique, étant une maladie neurologique de cause cardiovasculaire), il est normal que ce domaine soit l'objet des réflexions et recherches des neurologues et des cardiologues, mais aussi de tout médecin et des sous-spécialités de la cardiologie (échocardiographie, cardiologie interventionnelle, rythmologie...). Dès lors, il est possible d'envisager qu'à l'issue de la publication simultanée de 3 essais thérapeutiques contrôlés, plusieurs acteurs de ces divers domaines aient eu en même

temps l'idée d'effectuer une méta-analyse incorporant ces nouveaux essais et de la soumettre à diverses revues des différentes spécialités concernées par ce problème.

Faut-il réguler cette pratique ? Et dans ce cas, pourquoi ? D'autant plus qu'ici le problème ne semble pas du même ordre que celui de la publication en 1 an de 29 méta-analyses évaluant les effets respectifs de la chirurgie de pontage coronaire et de l'angioplastie pour la prise en charge des lésions du tronc commun coronaire gauche comme ce fut le cas en 2017 après la publication de 2 nouveaux essais sur le thème. Dans ce deuxième cas, le nombre de spécialités concernées paraît moindre et la redondance de travaux similaires a plus vraisemblablement des causes complémentaires à la liberté de publication, causes qui semblent davantage liées aux contraintes du système de publication.

En effet, dire que le système est libre ne doit pas faire oublier qu'il est aussi sous contrainte. Et ces contraintes sont multiples.

>>> Une première est l'augmentation de l'offre : celle-ci est due tant à la croissance des équipes de recherche et à l'augmentation de leur qualité au sein d'un pays qu'à la croissance du nombre de pays accédant à un niveau scientifique permettant des publications dans des revues référencées. Toutes ces équipes ont une légitimité à s'intéresser à un même sujet, à effectuer un travail de recherche sur celui-ci et à le soumettre à publication.

>>> La deuxième est l'augmentation de la demande : celle-ci est due aux revues scientifiques et aux groupes de presse scientifique qui cherchent, pour des raisons de politique éditoriale et économique, tout à la fois à attirer la qualité et à être au plus près des sujets faisant l'actualité. À cette fin, les groupes de presse scientifique utilisent sciemment leur diverses revues pour améliorer le facteur d'impact de certaines, ce qui les conduit

I Billet du mois

à avoir une revue phare et des revues annexes ayant le même titre que la revue phare mais avec un complément (par exemple sur l'insuffisance cardiaque, sur la rythmologie, sur la cardiologie interventionnelle...). Ils multiplient aussi les revues dans des domaines de plus en plus spécialisés. Cette politique accroît la nécessité pour les bibliothèques universitaires et les chercheurs ou lecteurs de recourir à plusieurs abonnements, faisant que si le prix de chaque abonnement diminue, leur nombre croissant augmente le chiffre d'affaires des groupes de presse scientifique. Et la croissance du nombre de revues justifie d'être alimentée en publications, ce qui favorise l'augmentation de ces dernières.

>>> Une troisième est que le système d'évaluation de la qualité supposée d'un chercheur (notamment par l'indice h) ou d'une équipe (notamment par le score SIGAPS) repose sur des indicateurs prenant en compte la quantité et la qualité de leurs publications. Ce système induit donc une course à la publication. La validation de la qualité conditionne pour partie la notoriété d'un chercheur ou d'une équipe et surtout leur possibilité d'obtenir des budgets de recherche, quand ce n'est pas comme en Chine où il est possible d'obtenir une prime conséquente lorsqu'un article est publié dans une revue de très haut niveau.

Les indicateurs reposent sur le facteur d'impact des revues et articles mais aussi, parfois, sur un indicateur dénommé "*altmetrics*". Cet indicateur calcule l'impact d'un article sur le web, autrement dit il prend en compte le nombre de citations sur Twitter, Facebook ou dans la presse, mais aussi les citations dans Wikipedia et le nombre de sauvegardes ou de téléchargements concernant un travail publié. Cet indice mesure donc le "bruit" généré par un article, qu'il soit positif ou négatif. De ce fait, publier sur des sujets d'actualité et d'intérêt multidisciplinaire – voire plus général autour de la santé – augmente sa visibilité sur les réseaux numériques et accroît la possibilité

qu'un article soit cité. Le système s'auto-entretient et plus encore s'amplifie.

Les inconvénients d'une telle pratique

Juger des inconvénients d'une pratique conduisant à produire plusieurs travaux similaires en un même temps sur un même sujet nécessite de dissocier deux éléments. Le premier concerne les effets pervers induits par la course à la publication, comme le manque de rigueur, la futilité des publications, la fraude... Le second concerne les raisons spécifiques conduisant à disposer de travaux redondants dans un court laps de temps et n'ayant pas les critères du manque de rigueur ou de la fraude mais pouvant être jugés, de par leur redondance, comme futiles.

Les effets pervers de la course à la publication font l'objet de nombreuses publications et ouvrages comme, par exemple, l'excellent "*Malscience. De la fraude dans les labos*" de Nicolas Chevassus-au-Louis, paru en 2016 aux éditions du Seuil. Ce thème n'est pas l'objet de ce billet, même si la notion de futilité est associée à une certaine idée de la science de mauvaise qualité.

La multiplication de mêmes travaux aux méthodes similaires, sur un même sujet et avec des résultats (heureusement) similaires apparaît *a priori* comme l'inconvénient principal de la pratique analysée : plusieurs équipes travaillent en même temps selon ces critères alors qu'elles pourraient employer leur temps à d'autres recherches, plusieurs revues publient en même temps des articles similaires diminuant de ce fait leur différenciation et l'intérêt potentiel de certaines, le médecin est finalement assailli ou perplexe devant cette abondance et se demande quel travail lire et retenir, quelle référence citer en cas de publication sur le sujet et il est encore plus perdu devant ce qui apparaît comme une abondance d'informations. Il est même

possible de se demander ce qui régit une politique éditoriale conduisant à publier dans un même numéro d'une revue, ou dans deux numéros successifs, deux méta-analyses sur un même sujet.

Ainsi, l'inconvénient principal de cette pratique semble bien être celui évoqué dans l'épigraphe de ce billet, attribué à Euripide : plutôt que l'abondance, on souhaiterait n'avoir que le nécessaire, le reste devenant futile et... encombrant. Pourquoi disposer de tant de travaux du même type arrivant aux mêmes conclusions ? Les équipes de recherche n'ont-elles pas matière à mieux utiliser leur temps et par conséquent le nôtre ?

Mais si la futilité paraît être l'inconvénient majeur d'une telle pratique, je pense qu'il faut plutôt y voir de nombreux avantages.

Les avantages d'une telle pratique

>>> Un des premiers avantages est que cette pratique, même si elle concerne des travaux similaires, peut permettre à diverses équipes, parfois composées de jeunes éléments, de se confronter au processus de recherche et de publication : poser une question, développer une méthode, rechercher les données, obtenir des résultats, les soumettre à l'analyse, puis les soumettre au jugement par les pairs et enfin aux corrections avant publication. C'est un travail qui est toujours formateur. Et ce, même si certains jugent que faire des méta-analyses revient à s'approprier le travail fait par d'autres, notamment les investigateurs des essais thérapeutiques contrôlés. La méta-analyse a pour fondement d'utiliser une méthode aidant à répondre à une question et en cela elle constitue un travail scientifique enrichissant pour ses émetteurs et ses récepteurs. Et ce, tout en sachant que le récepteur n'a pas l'obligation ou la nécessité de lire les 21 méta-analyses publiées et qu'une seule pourrait éventuellement suffire.

>>> Un deuxième avantage est de disposer, dans la ou les revues spécifiques à sa spécialité que l'on compulse régulièrement, pour les lecteurs de la presse scientifique, d'un travail de synthèse. Et ce, même si cet avantage est relatif puisque un tel travail peut être trouvé dans les revues d'une autre spécialité en consultant les outils de recherche bibliographique. Par conséquent, si j'étais neurologue, j'apprécierais qu'une telle méta-analyse soit disponible dans une revue phare de ma spécialité (comme la revue *Stroke* par exemple) et, en tant que cardiologue, j'apprécie qu'un tel travail soit disponible dans l'*European Heart Journal* ou le *JACC*.

>>> Un troisième avantage est que, pour un médecin s'intéressant aux méta-analyses, il peut être possible tout à la fois de comparer et d'évaluer les méthodes, les résultats et les analyses fournis par ces divers travaux. Un méthodologiste ou un chercheur peut ainsi essayer de comprendre pourquoi une méthode est utilisée plutôt qu'une autre dans une méta-analyse et quelle influence cela peut avoir sur un résultat par exemple.

>>> Un quatrième avantage est que, comme il n'est pas utile de lire les 21 méta-analyses et que plusieurs d'entre elles ne sont disponibles qu'en étant (directement ou indirectement par le biais d'une bibliothèque) abonné à la revue ou en payant l'article, la multiplication des publications conduit obligatoirement à faire en sorte que plusieurs d'entre elles sont en accès libre. Il est donc possible de disposer de données dites ouvertes, rendant compte de l'état

de la science sur le sujet. À cet égard, on entrevoit le piège ou cercle vicieux dans lequel est entrée la publication scientifique, notamment l'aporie que constitue la politique économique de certains groupes de presse : inciter à la multiplication des publications pour augmenter le chiffre d'affaires permet finalement de disposer d'un grand nombre de travaux en accès libre pouvant conduire à altérer la rentabilité économique du groupe. Plus encore, si l'on ne prend pas en compte la variable que constitue le facteur d'impact, en ayant une politique de revues phares et de multiples revues annexes, les groupes de presse contribuent à créer une multitude de sources de données noyant finalement et progressivement le prestige voulu pour la revue phare puisque l'information devient disponible en quantité et par de multiples canaux.

En synthèse, le problème de l'information en abondance

Il peut paraître surprenant – et cela peut être jugé futile – de disposer en un court laps de temps de multiples travaux similaires sur un même sujet. L'exemple de la fermeture du FOP illustre que la pratique médicale et scientifique est maintenant confrontée, comme la pratique citoyenne, à une information abondante et redondante. L'évolution du processus de publication avec l'augmentation de l'offre comme de la demande rend compte que la tendance devrait s'accroître, rendant de ce fait de plus en plus impossible d'avoir un abord exhaustif d'un sujet. Dès lors, comme le citoyen

ordinaire, le médecin et le scientifique doivent faire le tri.

Ce qui devient primordial n'est donc plus l'accès à l'information, mais le développement de capacités cognitives pour la recevoir, l'interpréter et l'utiliser. Ainsi, l'exhaustivité n'est plus une nécessité pour connaître un sujet si l'on dispose des outils d'analyse adaptés. Un tel outil permet d'ailleurs, à celui qui le possède, d'absorber les méthodes et les résultats de 21 méta-analyses en quelques heures. Cet outil d'analyse, s'il est maîtrisé, est consubstantiel à un esprit critique permettant d'évaluer les limites des travaux présentés et les questions posées.

Le problème n'est pas celui de l'émission des messages, envisagée sous l'angle de leur quantité, mais celui de leur réception qui justifie de disposer d'un moyen permettant au sein de l'abondance d'en extraire le nécessaire.

L'abondance ne pouvant nuire si l'on dispose de l'outil d'analyse permettant d'en extraire le nécessaire, il est donc indispensable que le médecin possède aussi un minimum de bagage épistémologique, sociologique et méthodologique.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.