EXERCICE N° 31 : **Ajuster avant de peser**

La *spironolactone* (Aldactone° ou autre) est un diurétique épargneur du potassium. Dans l'insuffisance cardiaque sévère, la *spironolactone* réduit la mortalité toutes causes confondues. Cependant, plusieurs études concordantes sont en faveur d'une augmentation du risque d'hémorragies digestives hautes sous *spironolactone* (lire dans ce numéro pages 510-511). Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits d'une de ces études, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study

Introduction

(…) Case reports indicate a possible association between spironolactone, an aldosterone receptor antagonist, and upper gastrointestinal bleeding and ulcers. One study found that spironolactone may inhibit the healing of ulcers. (…)

We therefore conducted a case-control study in the general population to examine the association between spironolactone and upper gastrointestinal events (bleeding and ulcers).

Patients and methods

Setting

Our study was conducted within the integrated primary care information (IPCI) project in the Netherlands. This electronic database contains information on more than 500 000 patients registered with 150 general practitioners. (…) The electronic records contain coded and anonymous data on patient demographics, symptoms and diagnoses (using the International Classification for Primary Care and free text terminology), clinical findings, referrals, laboratory findings, and hospitalisations. (…) Information on drug prescription comprises brand name, amount, strength, indication, prescribed daily dose, and the Anatomical Therapeutic Chemical classification code. (…)

Source population

The source population comprised all people aged 18 or more with at least one year's valid database histo-

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Spironolactone et risque d'événement digestif haut : étude cas-témoins dans une population

Introduction

(…) Des rapports de cas indiquent une association possible entre la spironolactone, un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, et les ulcères ou hémorragies digestives hautes. Une étude a montré que la spironolactone peut inhiber la cicatrisation des ulcères. (…)
Nous avons donc réalisé une étude cas-témoins dans la population générale pour examiner l'association entre spironolactone et évènements digestifs hauts (hémorragies et ulcères).

Patients et méthodes

Cadre

Notre étude a été réalisée dans le cadre du projet d'information intégrée en soins primaires aux Pays-Bas. Cette base de données électronique contient des informations sur plus de 500 000 patients inscrits chez 150 médecins généralistes. (…) Les enregistrements électroniques contiennent des données codées et anonymes sur les caractéristiques démographiques des patients, leurs symptômes et les diagnostics (selon la Classification Internationale en Soins Primaires et en termes libres), les constats cliniques, les avis extérieurs, les résultats de laboratoire, et les hospitalisations. (…) Les informations sur les prescriptions médicamenteuses comportent les noms de marque, la quantité, le dosage, l'indication, la dose quotidienne prescrite, et le code de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique. (…)

Population source

La population source a compris toutes les personnes âgées de 18 ans ou plus ayant au moins une année

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

ry (…). We needed this length of time to have sufficient background information on all participants. Follow-up started on 1 January 1996 or the date that one year of valid history was obtained, whichever was latest. We excluded patients with a history of alcohol misuse or gastric cancer. All participants were followed from study entry until the first event (gastric or duodenal ulcer or upper gastrointestinal bleeding), the end of the study period (September 2003), exclusion, transfer from the practice, or death, whichever occurred first.

Identification and validation of cases

The primary outcome was upper gastrointestinal bleeding or a symptomatic peptic or duodenal ulcer. Cases were all people with an upper gastrointestinal event confirmed by endoscopy. (…) The computerised medical records of all potential cases were manually evaluated by two doctors to exclude false positive records and to assess the earliest date of onset of each of the events (index date). (…) Doctors were blinded to exposure to drugs throughout the validation process.

Controls

Up to 10 controls were obtained for each case from the source population. Controls were followed up at the same time as the case and we matched them for sex, age (year of birth), and calendar date (index date).
(…)

Covariates

We considered the following conditions as potential confounders: a history of smoking, ischaemic heart disease (angina pectoris and myocardial infarction), stroke (cerebral bleeding, ischaemic events, and transient ischaemic attacks), peripheral artery disease, hypertension, diabetes mellitus, heart failure, previous upper gastrointestinal events (ulcers or bleeding), and previous gastritis or oesophagitis.

The following concomitant drugs were taken into account as covariates: non-steroidal anti-inflammatory drugs, systemic corticosteroids, platelet aggregation inhibitors (including acetylsalicylic acid), anticoagulants, antidepressants, proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists, antacids, and cardiovascular drugs (digoxin, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, calcium channel blockers, α blockers, ß blockers, and other diuretics).
(…)

d'historique valide dans la base de données (…). Nous avions besoin de cette durée de suivi pour avoir suffisamment d'informations sur les antécédents de chaque participant. Le suivi a débuté le 1er janvier 1996 ou au plus tard à la date où était obtenue une année d'historique valide. Nous avons exclu les patients ayant un antécédent de consommation anormale d'alcool ou de cancer gastrique. Tous les participants ont été suivis de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la survenue du premier événement (ulcère gastrique ou duodénal ou hémorragie digestive haute), la fin de la période d'étude (septembre 2003), l'exclusion, le changement de cabinet médical, ou le décès, selon ce qui survenait en premier.

Reconnaissance et validation des cas

Le critère principal d'évaluation était une hémorragie digestive haute ou un ulcère peptique ou duodénal symptomatique. Les cas étaient toutes les personnes ayant un événement digestif haut confirmé par endoscopie. (…) Deux médecins ont évalué manuellement les enregistrements informatiques de tous les cas potentiels pour exclure les faux positifs et définir la première date de survenue de chaque événement (date index). (…) Ces médecins n'étaient pas informés de l'exposition aux médicaments pendant le processus de validation.

Témoins

Pour chaque cas, jusqu'à 10 témoins ont été sélectionnés dans la population source. Les témoins ont été suivis en même temps que les cas, et nous les avons appariés pour le sexe, l'âge (année de naissance) et la date calendaire (date index).
(…)

Covariables

Nous avons considéré que les situations suivantes étaient potentiellement des facteurs de confusion : les antécédents de tabagisme, de cardiopathie ischémique (angor ou infarctus du myocarde), d'accident vasculaire cérébral (hémorragique, ischémique ou ischémique transitoire), d'artériopathie périphérique, d'hypertension, de diabète sucré, d'insuffisance cardiaque, d'événement digestif haut (ulcère ou hémorragie), et de gastrite ou d'œsophagite.
Nous avons pris en compte comme covariables les médicaments suivants : anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes par voie générale, antiagrégants plaquettaires (dont l'acide acétylsalicylique), anticoagulants, antidépresseurs, inhibiteurs de la pompe à proton ou antihistaminique H2, antiacides, et les médicaments cardiovasculaires (digoxine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, α-bloquants, ß-bloquants, et les autres diurétiques).
(…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Statistical analysis

(…)

We used conditional logistic regression analysis to assess the matched unadjusted and adjusted estimates of risk for the association between risk factors and upper gastrointestinal events and exposure to diuretics and the occurrence of an upper gastrointestinal event. In the adjusted model we included, one by one, all covariates that were univariately associated with outcome (P < 0.05). Risk factors that changed the relative risk of an upper gastrointestinal event during current use of diuretics by more than 5% were maintained in the final model. (…)

Results

Our source population consisted of 306 645 patients who contributed 1 003 053 person years. (…) For the 523 definite cases, we randomly selected 5230 controls, matched on index date, age, and sex. (…) Cases had a higher prevalence of previous gastrointestinal bleeding, gastric and duodenal ulcers, oesophagitis, heart failure, and peripheral artery disease (table 1). Current use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, antacids, proton pump inhibitors or histamine 2 antagonists, anticoagulants, and platelet aggregation inhibitors was higher among cases than controls (table 1). (…)

Current use of spironolactone was associated with a 2.7-fold increase (95% confidence interval 1.2 to 6.0) in upper gastrointestinal events (table 2). (…) Increasing dosages of loop diuretics or amiloride were not associated with upper gastrointestinal bleeding.

Most patients used spironolactone for heart failure, but some used it for treatment of hypertension and one used it for liver cirrhosis. (…)

We studied effect modification by ulcerogenic drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, platelet aggregation inhibitors, corticosteroids, and anticoagulants. As expected, the association with upper gastrointestinal events was highest for patients currently taking spironolactone and an ulcerogenic drug (7.3, 2.9 to 18.7). (…)

Discussion

Spironolactone was associated with an increased risk of upper gastrointestinal events. This association was stronger as the dosage increased and was most pronounced when spironolactone was combined with ulcerogenic drugs.

Analyses statistiques

(…)

Nous avons utilisé une analyse de régression logistique conditionnelle pour calculer les estimateurs de risque, ajustés ou non ajustés, pour l'association entre facteurs de risque et évènements digestifs hauts, et pour l'association entre exposition aux diurétiques et survenue d'un événement digestif haut. Dans le modèle ajusté, nous avons inclus, une par une, toutes les covariables qui, en analyse univariée, étaient associées au critère d'évaluation (p < 0,05). Les facteurs de risque qui modifiaient de plus de 5 % le risque relatif d'événement digestif haut ont été maintenus dans le modèle final. (…)

Résultats

Notre population source était constituée de 306 645 patients contribuant au suivi de 1 003 053 personnes-années. (…) Pour les 523 cas confirmés, nous avons choisi au hasard 5 230 témoins appariés pour la date index, l'âge et le sexe. (…) La prévalence des antécédents d'hémorragie digestive, d'ulcère gastrique ou duodénal, d'œsophagite, d'insuffisance cardiaque, et d'artériopathie périphérique était plus importante parmi les cas (tableau 1). L'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticoïdes, d'antiacides, d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'antihistaminiques H2, d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires était plus fréquente parmi les cas que parmi les témoins (tableau 1). (…)

Un traitement en cours par spironolactone a été associé à un risque d'événement digestif haut multiplié par 2,7 (intervalle de confiance à 95 % : 1,2 à 6,0) (tableau 2). (…) Les posologies croissantes de diurétique de l'anse ou d'amiloride n'étaient pas associées aux hémorragies digestives hautes.

La plupart des patients utilisaient la spironolactone pour une insuffisance cardiaque, mais quelques-uns l'utilisaient pour traiter une hypertension artérielle, et un patient pour une cirrhose hépatique. (…)

Nous avons recherché une modification de l'effet par les médicaments ulcérogènes, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiagrégants plaquettaires, les corticoïdes et les anticoagulants. Comme prévu, l'association avec les événements digestifs hauts était plus forte pour les patients prenant à la fois de la spironolactone et un médicament ulcérogène (7,3 ; 2,9 à 18,7). (…)

Discussion

La spironolactone a été associée à un risque accru d'événement digestif haut. Cette association a été plus forte lorsque la dose augmentait et était plus prononcée lorsque la spironolactone était combinée à des médicaments ulcérogènes.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Possible mechanism of action

(…) Compounds with mineralocorticosteroid-like activity also promote tissue repair, whereas spironolactone inhibits the formation of fibrous tissue. (…) The stomach, and to a lesser extent, the duodenum express mineralocorticosteroid receptors and 11 ß hydroxysteroid dehydrogenase enzymes, so fibrous tissue formation—via binding of aldosterone to the mineralocorticosteroid receptors—is probably important in the healing of gastric or duodenal erosions and ulcers. (…)

Conclusions

(…) On the basis of these observations, we believe doctors and patients should be informed about the potential of upper gastrointestinal events when using spironolactone. Spironolactone reduces mortality in patients with symptomatic heart failure, and doctors should not refrain from using this drug in the treatment of these patients. However, we advise caution and careful follow-up when prescribing spironolactone to patients at risk of upper gastrointestinal events. »

Table 1 Risk of upper gastrointestinal events according to patient characteristics.* Values are numbers (%) unless stated otherwise

Characteristic	Cases (n=523)	Controls (n=5230)	Adjusted odds ratio (95% CI)
Comorbidity			
History of upper gastrointestinal bleeding	10 (1.9)	19 (0.4)	5.39 (2.48 to 11.7)
History of gastric or duodenal ulcer	25 (4.8)	55 (1.1)	4.79 (2.95 to 7.80)
History of oesophagitis	88 (16.8)	378 (7.2)	2.61 (2.02 to 3.36)
Heart failure	53 (10.1)	246 (4.7)	2.54 (1.81 to 3.56)
Peripheral artery disease	21 (4.0)	102 (2.0)	2.13 (1.31 to 3.46)
Current use of other drugs			
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	75 (14.3)	261 (5.0)	3.32 (2.49 to 4.42)
Systemic corticosteroids	22 (4.2)	61 (1.2)	3.91 (2.36 to 6.47)
Platelet aggregation inhibitors	111 (21.2)	714 (13.7)	2.16 (1.68 to 2.78)
Anticoagulants	26 (5.0)	132 (2.5)	2.16 (1.40 to 3.33)
Proton pump inhibitors or histamine 2 antagonists	66 (12.6)	303 (5.8)	2.83 (2.11 to 3.78)
Antacids	7 (1.3)	20 (0.4)	3.52 (1.49 to 8.33)
Diuretics	79 (15.1)	558 (10.7)	1.73 (1.31 to 2.94)

* Only variables with an odds ratio ≥2 shown, except for use of diuretics.

Mécanisme d'action possible

(…) Les composés ayant une activité similaire aux minéralocorticoïdes favorisent aussi la réparation tissulaire, alors que la spironolactone inhibe la formation de tissu fibreux. (…) L'estomac et, dans une moindre mesure, le duodénum, expriment des récepteurs aux minéralocorticoïdes et l'enzyme 11 ß deshydrogénase ; ainsi, la formation de tissu fibreux (via la fixation de l'aldostérone aux récepteurs des minéralocorticoïdes) est probablement importante pour la cicatrisation des érosions et ulcères gastriques. (…)

Conclusions

(…) Sur la base de ces observations, nous pensons que les médecins et les patients devraient être informés du risque de survenue d'un événement digestif haut lors de l'utilisation de spironolactone. La spironolactone réduit la mortalité des patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, et les médecins ne devraient pas surseoir à l'utilisation de ce médicament pour le traitement de ces patients. Cependant, nous conseillons la prudence et un suivi attentif lors de la prescription de spironolactone à des patients à risque élevé d'événements digestifs hauts. »

Tableau 1 Risque d'évènement digestif haut selon les caractéristiques des patients.* Les valeurs sont des nombres (%), sauf précision contraire

Caractéristique	Cas (n = 523)	Témoins (n = 5 230)	Rapport de cotes ajusté (IC 95 %)
Comorbidité			
Antécédent d'hémorragie digestive haute	10 (1,9)	19 (0,4)	5,39 (2,48 à 11,7)
Antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal	25 (4,8)	55 (1,1)	4,79 (2,95 à 7,80)
Antécédent d'œsophagite	88 (16,8)	378 (7,2)	2,61 (2,02 à 3,36)
Insuffisance cardiaque	53 (10,1)	246 (4,7)	2,54 (1,81 à 3,56)
Artériopathie périphérique	21 (4,0)	102 (2,0)	2,13 (1,31 à 3,46)
Traitement en cours par d'autres médicaments			
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	75 (14,3)	261 (5,0)	3,32 (2,49 à 4,42)
Corticoïdes par voie générale	22 (4,2)	61 (1,2)	3,91 (2,36 à 6,47)
Antiagrégants plaquettaires	111 (21,2)	714 (13,7)	2,16 (1,68 à 2,78)
Anticoagulants	26 (5,0)	132 (2,5)	2,16 (1,40 à 3,33)
Inhibiteurs de la pompe à protons ou antihistaminiques H2	66 (12,6)	303 (5,8)	2,83 (2,11 à 3,78)
Antiacides	7 (1,3)	20 (0,4)	3,52 (1,49 à 8,33)
Diurétiques	79 (15,1)	558 (10,7)	1,73 (1,31 à 2,94)

* Seules les variables avec un rapport de cotes ≥ 2 sont indiquées, sauf pour les diurétiques.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 31 : **Ajuster avant de peser**

Table 2 [extraits] Risk of upper gastrointestinal events according to use of spironolactone, loop diuretics, and amiloride. Values are number (%) unless stated otherwise

	Cases (n=523)	Controls (n=5230)	Odds ratio	Adjusted odds ratio* (95% CI)
Spironolactone				
Never used	506 (96.7)	5176 (99.0)	1.0	1.0
Currently used	13 (2.5)	30 (0.6)	4.6	2.7 (1.2 to 6.0)
<0.5 defined daily dose	7 (1.3)	21 (0.4)	3.5	1.9 (0.7 to 5.1)
≥0.5 defined daily dose	6 (1.1)	9 (0.2)	7.3	5.1 (1.5 to 17.1)
Used in the past	4 (0.8)	24 (0.5)	1.8	0.99 (0.3 to 3.1)
Loop diuretics				
Never used	465 (88.9)	4906 (93.8)	1.0	1.0
Currently used	31 (5.9)	1.57 (3.0)	2.2	1.2 (0.7 to 2.0)
Amiloride				
Never used	506 (96.7)	5134 (98.2)	1.0	1.0
Currently used	9 (1.7)	53 (1.0)	1.8	1.5 (0.7 to 3.2)

* For spironolactone: adjusted for ischaemic heart disease, history of gastric ulcer, heart failure, and use of angiotensin converting enzyme inhibitors, nitrates, platelet aggregation inhibitors, proton pump inhibitors or histamine 2 antagonists, anticoagulants, and other diuretics; for loop diuretics: adjusted for ischaemic heart disease, heart failure, and use of angiotensin converting enzyme inhibitors, nitrates, platelet aggregation inhibitors, proton pump inhibitors or histamine 2 antagonists, anticoagulants, calcium channel blockers, corticosteroids, and other diuretics; for amiloride: adjusted for stroke and use of calcium channel blockers, platelet aggregation inhibitors, antacids, nitrates, and other diuretics.

1- Verhamme KMC et coll. "Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study" *BMJ* 2006 ; **333** : 330-333.

Tableau 2 [extraits] Risque d'évènement digestif haut selon l'utilisation de spironolactone, diurétique de l'anse, et amiloride. Les valeurs sont des nombres (%), sauf précision contraire

	Cas (n = 523)	Témoins (n = 5 230)	Rapport de cotes	Rapport de cotes ajusté* (IC 95 %)
Spironolactone				
Jamais utilisé	506 (96,7)	5 176 (99,0)	1,0	1,0
Traitement en cours	13 (2,5)	30 (0,6)	4,6	2,7 (1,2 à 6,0)
< 0,5 dose quotidienne standard	7 (1,3)	21 (0,4)	3,5	1,9 (0,7 à 5,1)
≥ 0,5 dose quotidienne standard	6 (1,1)	9 (0,2)	7,3	5,1 (1,5 à 17,1)
Utilisé par le passé	4 (0,8)	24 (0,5)	1,8	0,99 (0,3 à 3,1)
Diurétiques de l'anse				
Jamais utilisés	465 (88,9)	4 906 (93,8)	1,0	1,0
Traitement en cours	31 (5,9)	1,57 (3,0)	2,2	1,2 (0,7 à 2,0)
Amiloride				
Jamais utilisé	506 (96,7)	5 134 (98,2)	1,0	1,0
Traitement en cours	9 (1,7)	53 (1,0)	1,8	1,5 (0,7 à 3,2)

* Pour la spironolactone : ajusté pour les cardiopathies ischémiques, les antécédents d'ulcère gastrique, d'insuffisance cardiaque, et l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de dérivés nitrés, d'antiagrégants plaquettaires, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques H2, d'anticoagulants, et d'autres diurétiques ; pour les diurétiques de l'anse : ajusté pour les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, et l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de dérivés nitrés, d'antiagrégants plaquettaires, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques H2, d'anticoagulants, d'inhibiteurs calciques, de corticoïdes, et d'autres diurétiques ; pour l'amiloride : ajusté pour les accidents vasculaires cérébraux et l'utilisation d'inhibiteurs calciques, d'antiagrégants plaquettaires, d'antiacides, de dérivés nitrés, et d'autres diurétiques.

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N°31 : **Ajuster avant de peser**

Questions

Question n° 1

Quelle est l'hypothèse que cette étude cherche à confirmer ?

Question n° 2

De quel type d'étude s'agit-il ? Est-il adapté à l'hypothèse à confirmer ?

Question n° 3

En vous reportant aux données figurant dans le tableau 1, décrivez l'association observée dans cette étude entre événements digestifs hauts et traitement en cours par médicament antiulcéreux (inhibiteur de la pompe à proton ou antihistaminique H2). Cette association est-elle statistiquement significative ? Si oui, comment l'expliquez-vous ?

Question n° 4

Dans la publication, les auteurs ont écrit : « *Un traitement en cours par spironolactone a été associé à un risque d'événement digestif haut multiplié par 2,7* ». Or dans le tableau 2, on lit que, pour le risque d'événement digestif haut, le rapport de cotes est 4,6 lorsqu'un traitement par *spironolactone* est en cours. Expliquez pourquoi ce n'est pas cette dernière valeur qui est rapportée dans le texte.

Question n° 5

Les auteurs de la publication citent deux éléments qui sont en faveur d'une relation causale entre *spironolactone* et événement digestif haut. Quels sont-ils ?

Question n° 6

En admettant que ces résultats soient confirmés par d'autres études et qu'une relation causale soit établie, cela remet-il en cause la balance bénéfices-risques de la *spironolactone* dans l'insuffisance cardiaque ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cette étude cherche à conforter l'hypothèse qu'un traitement par *spironolactone* favorise la survenue d'hémorragies ou d'ulcères digestifs hauts.

Question n° 2

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective, de type cas-témoins. Ce type d'étude est bien adapté pour mettre en évidence une association entre la survenue d'un événement rare et l'exposition à un facteur.

Question n° 3

Dans cette étude, on a constaté que l'utilisation d'un médicament antiulcéreux était plus fréquente parmi les patients ayant un évènement digestif haut que parmi les patients indemnes de ces affections.
L'association entre médicament antiulcéreux et événement digestif haut est statistiquement significative ($p < 0,05$), car l'intervalle de confiance à 95 % du rapport de cotes (une estimation du risque relatif) n'inclut pas la valeur 1.
L'explication la plus probable est que les patients qui reçoivent un traitement par antiulcéreux sont des patients davantage exposés au risque de survenue d'un évènement digestif haut, par exemple parce que les symptômes digestifs qui motivent la prescription d'un antiulcéreux sont parfois les symptômes d'un ulcère gastrique ou duodénal méconnu.

Question n° 4

Le rapport de cotes est un rapport qui permet d'estimer le risque relatif d'un événement rare, à partir d'une étude cas-témoins. Ici, « *4,6* » correspond au rapport de cotes non ajusté. L'expression « *multiplié par 2,7* » fait référence au rapport de cotes ajusté, qui figure dans la colonne de droite du tableau 2. L'ajustement, qui consiste à prendre en compte un certain nombre de facteurs de confusion (dont la liste figure dans la note sous le tableau 2), permet une évaluation du risque relatif vraisemblablement plus proche de la réalité. C'est pourquoi, dans la plupart des cas, il vaut mieux privilégier la valeur ajustée.

Question n° 5

Les deux éléments qui sont en faveur d'une relation causale entre prise de *spironolactone* et événement digestif haut sont :
- dans cette étude, l'observation d'une relation dose-effet ;
- par ailleurs, un mécanisme physiopathologique supposé qui est cohérent avec ce que l'on connaît des effets pharmacologiques de la *spironolactone* et de la physiopathologie des ulcères digestifs.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 31 : **Ajuster avant de peser**

Question n° 6

La balance bénéfices-risques de la *spironolactone* dans l'insuffisance cardiaque sévère reste globalement favorable et le restera tant que ne sera pas remise en cause la diminution de la mortalité toutes causes confondues chez les patients insuffisants cardiaques sévères traités par *spironolactone*.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 et 2. Dans le domaine médical, comme dans d'autres domaines, la démarche scientifique consiste à recueillir des observations, à formuler une hypothèse à partir de ces observations, puis à vérifier si cette hypothèse prédit correctement les faits observés dans d'autres circonstances. Ici, l'hypothèse formulée à la suite de premières observations est que la *spironolactone* favorise la survenue d'hémorragies digestives hautes.

Pour vérifier une hypothèse, une possibilité est de réaliser une "expérimentation", au cours de laquelle on procède à une ou plusieurs "interventions" dont on maîtrise les paramètres, pour vérifier si les effets de cette intervention sont conformes à ce qui est prédit par la théorie. L'intervention peut par exemple être un traitement, médicamenteux ou autre, dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Cela n'est pas toujours réalisable, soit pour des raisons pratiques, soit pour des raisons éthiques. Par exemple, il paraît difficile de mettre en place une intervention modifiant la couleur des cheveux pour vérifier si, soumises au même ensoleillement, les personnes naissant avec des cheveux roux ont plus fréquemment des "coups de soleil" que les personnes naissant avec des cheveux bruns. Autre exemple : il ne serait pas éthique de réaliser une intervention visant à confirmer que l'amiante favorise la survenue de cancers chez l'Homme.

Pour vérifier une hypothèse, une autre méthode consiste à faire des études épidémiologiques fondées sur l'observation. Dans ce type d'étude, les investigateurs se contentent d'observer un ou plusieurs ensembles de personnes (alias "échantillons de populations"), pour étayer l'hypothèse formulée a priori. L'hypothèse est considérée comme vérifiée si elle permet de prédire les résultats observés ; à condition que cela soit confirmé dans plusieurs "échantillons de populations" différents (pour diminuer la probabilité d'observer par hasard un résultat), et par des observateurs différents (pour limiter le risque de biais lié à l'observateur).

Il y a plusieurs types d'études épidémiologiques, notamment les enquêtes, les études cas-témoins et les études de suivi de cohorte. Les exercices n° 9, n° 15 et n° 28 des *Lectures Critiques Prescrire* portent sur des études de suivi de cohorte.

L'étude de type "cas-témoins" est une étude rétrospective : les investigateurs recherchent dans le passé des patients des facteurs et recherchent s'ils sont associés avec des caractéristiques actuelles. L'étude cas-témoins consiste à comparer le niveau d'exposition à un ou plusieurs facteurs de risque chez des personnes atteintes d'une affection (ici les ulcères et hémorragies digestives hautes) versus des témoins non-atteints. Dans le cas présent, l'hypothèse formulée a priori prédit que, au sein d'un échantillon d'une population de patients consultants en soins de premiers recours, une exposition à la *spironolactone* sera plus fréquemment observée chez les personnes atteintes d'ulcère ou d'hémorragie digestive haute que chez les personnes indemnes de ces affections.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Une association statistiquement significative entre traitement par antiulcéreux et survenue ultérieure d'événement digestif haut ne signifie pas qu'il y a un lien de causalité direct entre les deux. Les études épidémiologiques fondées sur l'observation ne suffisent pas pour établir un lien causal entre un facteur de risque et l'événement auquel il est associé.

Ici, l'association entre traitement par antiulcéreux et survenue ultérieure d'événement digestif haut est probablement due à un "biais de confusion par indication".

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Les biais de confusion sont provoqués par des différences entre les groupes comparés. Ils contribuent à une explication alternative des faits observés. Il faut en tenir compte lors de l'analyse des résultats.
Par exemple, la cirrhose hépatique et, d'après cette étude, l'insuffisance cardiaque favorisent la survenue d'événement digestif haut. Ce sont aussi des indications à un traitement par *spironolactone*. Aussi, au moment d'analyser l'association entre *spironolactone* et événement digestif haut, il convient de s'assurer que cette association reste statistiquement significative même lorsqu'on tient compte, par une méthode d'ajustement statistique, de l'indication de la *spironolactone*. D'après la note figurant sous le tableau 2, cela a été fait pour l'insuffisance cardiaque, mais pas pour la cirrhose.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Des biais de confusion peuvent modifier l'association entre un facteur de risque (ici le traitement par *spironolactone*) et un événement (ici les ulcères ou hémorragies digestives hautes). Pour tenter de prendre en compte les facteurs de confusion, il est préférable de réaliser une pondération, alias "ajustement", pour calculer le rapport de cotes, dit alors "ajusté".
Ici, l'ajustement porte sur un ensemble de facteurs de confusion potentiels, dont la liste figure dans le paragraphe "covariables" de l'article. Pour calculer le rapport de cotes ajusté figurant dans le tableau 2, seules ont été retenues les covariables de cette liste pour lesquelles il existait une association statistiquement significative avec le risque d'événement digestif haut et qui modifiaient de plus de 5 % la valeur du rapport de cotes.
D'après le tableau 2, l'ajustement a diminué la force de l'association entre *spironolactone* et événement digestif haut. En effet, le rapport de cotes non ajusté (4,6) est plus élevé que le rapport de cotes ajusté (2,7).
[NB : Les lecteurs curieux de vérifier le rapport de cotes non ajusté aboutiront au résultat suivant : [(13/30) : (510/5 200)] = 4,4 ; et non pas 4,6 comme indiqué dans le tableau 2. L'explication tient au fait que les auteurs ont utilisé une autre méthode, dite "analyse de régression logistique" pour calculer ce rapport de cotes.]
Parce qu'il ne prend en compte que les facteurs de confusion qui ont été identifiés, l'ajustement n'élimine pas tous les biais de confusion. Il peut même en accentuer certains.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Montrer qu'un facteur est associé à un risque accru de survenue d'un événement (on parle alors de "facteur de risque") ne suffit pas à prouver l'existence d'un lien de causalité. Il est difficile d'avoir la preuve qu'une relation est causale lorsqu'on ne peut vérifier cela par une intervention chez l'Homme. C'est alors un faisceau d'arguments qui fait conclure à la causalité : notamment les résultats d'études d'intervention chez l'Animal ; la plausibilité biologique, c'est-à-dire la cohérence avec ce que l'on connaît des mécanismes physiopathologiques ; l'existence d'une relation dose-effet ; l'enchaînement temporel des évènements ; la cohérence avec d'autres données cliniques ; etc.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. La balance bénéfices-risques s'évalue indication par indication, et patient par patient. Globalement, dans l'insuffisance cardiaque sévère, la balance bénéfices-risques de la *spironolactone* reste favorable. Mais il se peut qu'elle ne soit plus favorable pour certains patients insuffisants cardiaques sévères ayant par ailleurs un risque très élevé d'hémorragie digestive haute. Par ailleurs, dans des indications où les bénéfices de la *spironolactone* sont moins importants (hypertension, œdèmes, hirsutisme, etc.), ce nouvel effet indésirable pèse relativement plus lourd dans le plateau "risques" de la balance.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction “Concepts et méthodes. Évaluer les risques d’un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient” *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 778-780.
– Prescrire Rédaction “Facteurs de confusion : sources de biais majeurs” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 623-625.
– Prescrire Rédaction “Rapport de cotes : une estimation du risque relatif, sous certaines conditions” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 626-629.
– Prescrire Rédaction “L’intervalle de confiance : une fourchette qui rend compte de l’incertitude statistique” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 630-633.

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l’épreuve de lecture critique d’un article médical : les objectifs n° 2,8,21.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement