EXERCICE N° 35 : **On ne trouve que ce que l'on cherche**

Les diphosphonates, des médicaments utilisés notamment en prévention des fractures ostéoporotiques, semblent exposer à la survenue d'un trouble du rythme cardiaque, la fibrillation auriculaire (lire dans ce numéro page 908-910).
Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe Prescrire vous propose de lire des extraits du compte rendu publié d'une étude évaluant le risque de fibrillation auriculaire sous diphosphonate, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies

Background

Bisphosphonates are currently the first-line therapeutic agents for treating postmenopausal women and men with osteoporosis, and patients with corticosteroid-induced osteoporosis. While the vast majority of randomized controlled trial (RCTs) and observational studies demonstrated that bisphosphonates are both efficacious and promisingly safe in preserving bone density, preventing fragility fractures and reducing mortality, a few unexpected adverse effects, such as osteonecrosis of the jaw, hepatotoxity, auditory hallucination and visual disturbance have been increasingly described in the literature. More recently, a RCT evaluating the efficacy and safety of zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis demonstrated an unexpectedly higher risk of atrial fibrillation (AF) in patients who received the yearly intravenous zoledronate infusion compared to the control group. (…)

In the present metaanalysis we tried to address whether an excess risk of AF exists amongst bisphosphonate users by pooling data from all currently available RCTs and large observational studies. (…)

Methods

We performed a literature search by using the combinations of the relevant keywords "bisphosphonates", "zoledronate", "ibandronate", "alendronate", "risedronate", "etidronate", "pamidronate", "clodronate", "adverse events", "atrial", "atrial flutters" and "atrial fibrillation" to identify RCTs and observational studies in

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Diphosphonates et fibrillation auriculaire : méta-analyse bayésienne d'essais randomisés et d'études d'observation

Contexte

Les diphosphonates sont actuellement les médicaments de première ligne pour traiter les femmes ménopausées et les hommes ayant une ostéoporose, ainsi que les patients souffrant d'une ostéoporose cortico-induite. Tandis que la vaste majorité des essais comparatifs randomisés et des études d'observation ont démontré que les diphosphonates sont efficaces et promettaient d'être sûrs pour préserver la densité osseuse, prévenir les fractures de fragilité et réduire la mortalité, quelques effets indésirables inattendus, tels que des ostéonécroses de la mâchoire, une toxicité hépatique, des hallucinations auditives et des troubles visuels sont décrits de plus en plus fréquemment dans la littérature. Plus récemment, un essai comparatif randomisé évaluant l'efficacité et les effets indésirables de l'acide zolédronique chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose a montré, de manière inattendue, un risque accru de fibrillation auriculaire (FA) chez les patientes ayant reçu la perfusion intraveineuse annuelle de zolédronate, comparativement au groupe témoin. (…)
Dans cette méta-analyse, nous avons recherché un éventuel risque accru de FA chez les utilisateurs de diphosphonates, en regroupant les données provenant de tous les essais comparatifs randomisés actuellement disponibles ainsi que des grandes études d'observation. (…)

Méthodes

Nous avons recherché dans diverses bases de données informatiques : MEDLINE (jusqu'en avril 2009), EmBASE (jusqu'en avril 2009) et le Registre des essais comparatifs du Centre Cochrane (jusqu'en avril 2009), les essais comparatifs randomisés et les études d'observation publiées de manière détaillée en anglais,

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

full publications in the English language from different computerized databases: MEDLINE (up to April 2009), EmBASE (up to April 2009) and the Cochrane Centre Register of Controlled Trials (up to April 2009). Abstracts published in major international rheumatology conferences (Annual European Congress of Rheumatology, ACR/ARHP Annual Scientific Meeting and Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) over the past 10 years were manually searched. We also scanned the articles from the bibliographies of retrieved trials and review articles. (…)

For RCTs, all trials which randomly assigned patients to receive either a bisphosphonate (zoledronate, ibandronate, alendronate, risedronate, etidronate, pamidronate or clodronate) or placebo for treatment and/or prevention of bone loss and osteoporosis were retrieved for evaluation. We included those RCTs for analyses if they met the following criteria: (i) compare a bisphosphonate with a placebo (ii) administer concomitant therapy with adequate calcium and vitamin D in both groups and (iii) report the occurrence of AF.

For observational studies, only those which involved control groups without exposure to bisphosphonates and reported the proportion of patients with AF on both bisphosphonate exposed and unexposed groups were eligible because our aim is to identify the risk of AF from bisphosphonates exposure.
(…)

We performed Bayesian random-effects meta-analysis (…) to pool the effect sizes of the RCTs and observational studies separately and summarized as odds ratio (OR) of development of AF between bisphosphonate users and non-bisphosphonate users/placebo groups, with their corresponding 95% credible intervals (CI). (…)

Results
Search results
We initially searched for RCTs on respective bisphosphonate and retrieved 1,680 citations through the electronic databases as described in the Method section. After excluding review articles (n = 43), author replies (n = 26), case reports (n = 18), non-English articles (n = 3), non-RCTs (n = 503), unrelated clinical trials (n = 571), RCTs not reporting AF (n = 505) and experimental studies (n = 8), 2 RCTs and 1 short communication which included another 2 RCTs were eligible for

en associant les mots clefs "diphosphonates", "zolédronate", "ibandronate", "alendronate", "risédronate", "étidronate", "pamidronate", "clodronate", "évènements indésirables", "auriculaire", "flutter auriculaire", et "fibrillation auriculaire". Nous avons effectué une recherche manuelle parmi les résumés des communications aux principaux congrès internationaux de rhumatologie des dix dernières années (Congrès annuel européen de rhumatologie, réunion scientifique annuelle de l'ACR/ARHP, et congrès de la fédération Asie-Pacifique des associations de rhumatologie). Nous avons aussi recherché parmi les références bibliographiques des essais recensés et des articles de synthèse. (…)

Pour les essais comparatifs randomisés, nous avons retenu pour les évaluer tous les essais dans lesquels les patients étaient répartis au hasard entre un groupe recevant un diphosphonate (zolédronate, ibandronate, alendronate, risédronate, étidronate, pamidronate ou clodronate) et un groupe placebo, pour le traitement et/ou la prévention de l'ostéopénie et de l'ostéoporose. Nous avons sélectionné ces essais comparatifs randomisés s'ils réunissaient les critères suivants : 1°) comparaison d'un diphosphonate versus un placebo, 2°) administration concomitante d'un traitement adéquat par calcium et vitamine D dans les deux groupes et 3°) description de la survenue de FA.

Pour les études d'observation, nous n'avons retenu que celles comportant un groupe témoin non exposé au diphosphonates et rapportant la proportion de patients ayant une FA dans le groupe exposé au diphosphonate et dans le groupe non exposé, car notre but était de caractériser le risque de FA lié à l'exposition aux diphosphonates.
(…)

Nous avons réalisé une méta-analyse bayésienne (…) pour regrouper, d'une part, les essais comparatifs randomisés et, d'autre part, les études d'observation et nous avons transcris les résultats en termes de rapport de cotes de la survenue d'une FA chez les utilisateurs de diphosphonates versus les non-utilisateurs/groupe placebo, avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95) respectifs. (…)

Résultats.
Résultats de la recherche documentaire
Nous avons d'abord recherché les essais comparatifs randomisés comme décrit dans le paragraphe Méthodes, et nous avons recensé 1 680 documents dans les bases de données informatiques. Après avoir exclu les articles de synthèse (n = 43), les réponses des auteurs (n = 26), les publications de cas (n = 18), les articles non écrits en anglais (n = 3), les essais non comparatifs ou non randomisés (n = 503), les essais sans rapport avec la problématique (n = 571), les

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

EXERCICE N° 35 : **On ne trouve que ce que l'on cherche**

the meta-analysis. Amongst these 4 RCTs, two were testing the efficacy and safety of zoledronate (the HORIZON Pivotal Fracture Trial and the HORIZON Recurrent Fracture Trial) and the other two were published as short communication which consisted of data of the two Fracture intervention Trials [FIT]*. (…)*

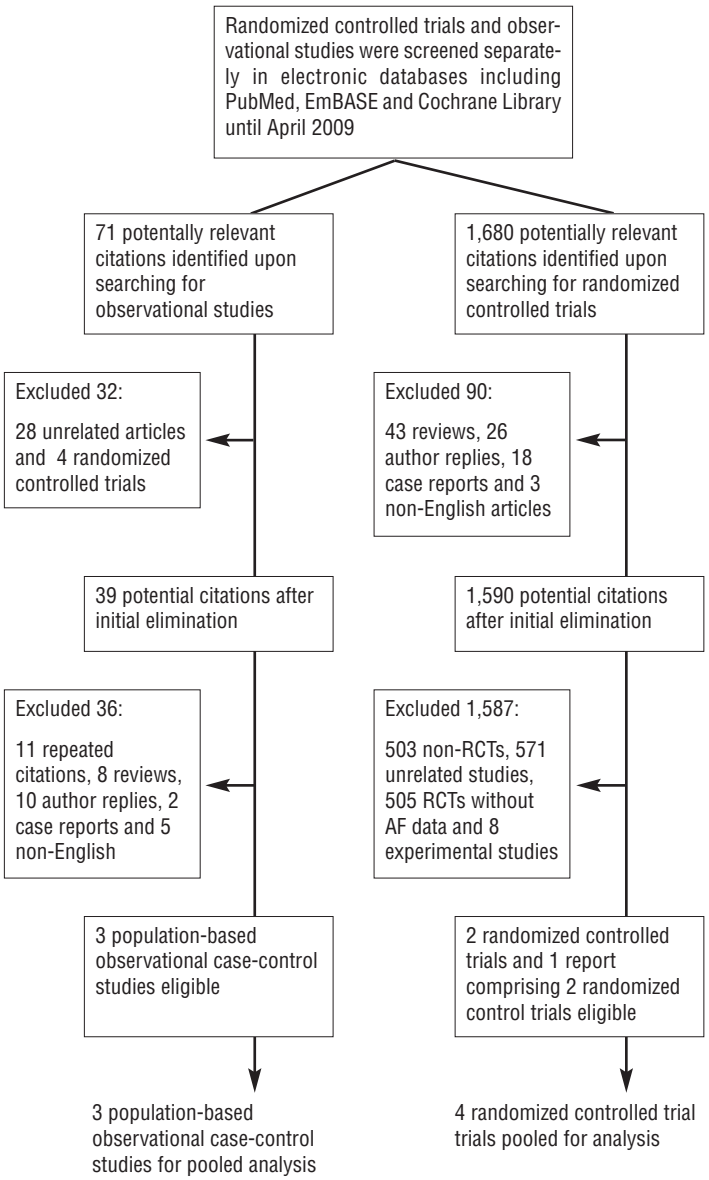
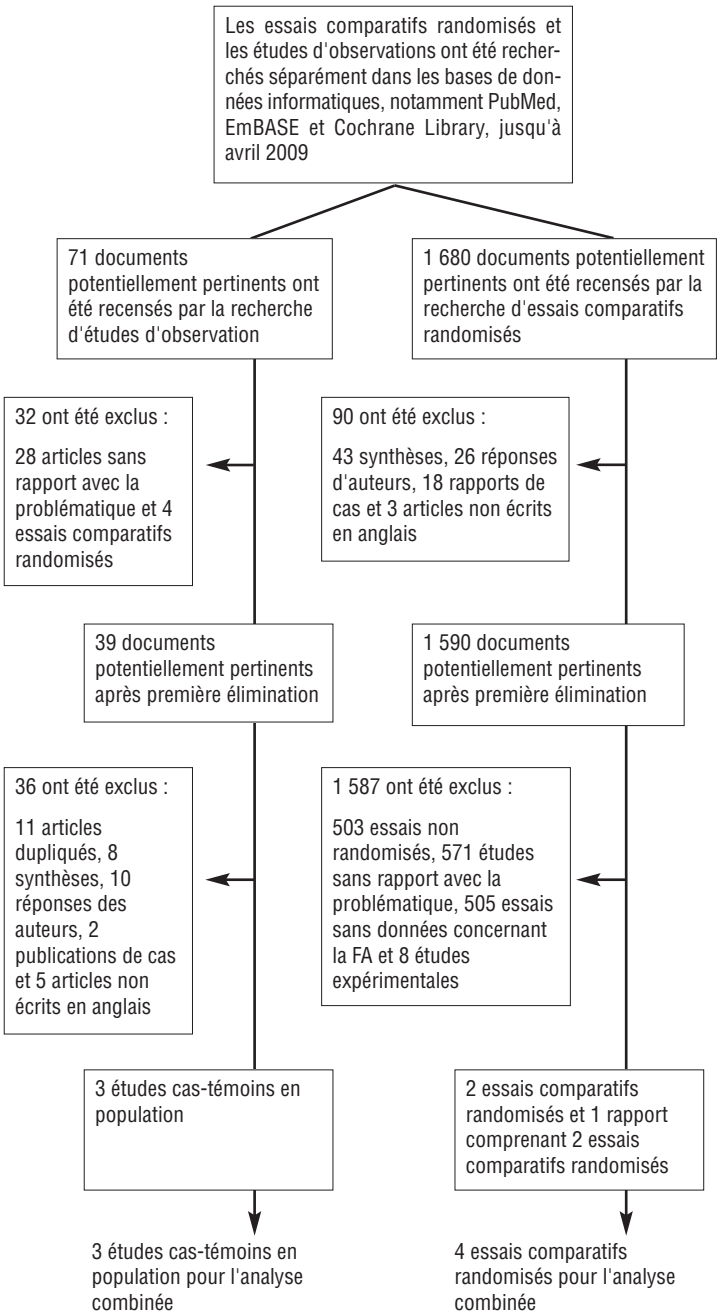


Figure 1 summarizes the results of the literature search. (…)

essais randomisés ne rapportant pas l'incidence de la fibrillation auriculaire (n = 505) et les études expérimentales (n = 8), 2 essais comparatifs randomisés et 1 communication brève incluant 2 autres essais comparatifs randomisés ont été éligibles pour la méta-analyse. Parmi ces 4 essais comparatifs randomisés, deux évaluaient l'efficacité et les effets indésirables du zolédronate (l'essai HORIZON Pivotal Fracture et l'essai HORIZON Recurrent Fracture) et les deux autres étaient publiés sous forme d'une communication brève rapportant les résultats des deux essais Fracture Intervention Trials [FIT]*. (…)*



La figure 1 résume les résultats de la recherche documentaire. (…)

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

EXERCICE N° 35 : **On ne trouve que ce que l'on cherche**

Combined OR of AF from 4 RCTs

Data from 4 RCTs (the HORIZON Pivotal Fracture Trial, the HORIZON Recurrent Fracture Trial and the 2 FIT of alendronate) were pooled and the combined estimate revealed a non-significantly higher risk of AF amongst patients in the bisphosphonate group compared with those in the placebo group (OR 1.184, 95% CI 0.837-1.656) (See Figure 2). (…)

Combined OR of AF from observational studies

Combination of the results of the three large population-based case-control studies revealed that bisphosphonate users had a non-significantly higher risk of development of AF compared to non-bisphosphonate users (OR 1.251, 95% CI 0.980-1.732). (…) »

1- Mak A et coll. "Bisphosphonates and atrial fibrillation : Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies" *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009 ; **10** (113) : 12 pages.

Rapport de cotes combiné de la FA dans 4 essais comparatifs randomisés

Les résultats des 4 essais comparatifs randomisés (l'essai HORIZON Pivotal Fracture, l'essai HORIZON Recurrent Fracture et les 2 FIT avec l'alendronate) ont été combinés et l'estimation combinée du risque relatif a montré une augmentation non significative de FA parmi les patients du groupe diphosphonate, en comparaison aux patients du groupe placebo (rapport de cotes : 1,184 ; IC95 : 0,837-1,656) (voir figure 2). (…)

Rapport de cotes combiné de la FA dans les études d'observation

Les résultats combinés des trois grandes études cas-témoins en population ont indiqué que les utilisateurs de diphosphonates avaient un risque de survenue d'une FA accru de manière non significative en comparaison aux non-utilisateurs de diphosphonates (rapport de cotes 1,251 ; IC95 : 0,980-1,732). (…) »

Traduction ©Prescrire

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

EXERCICE N° 35 : **On ne trouve que ce que l'on cherche**

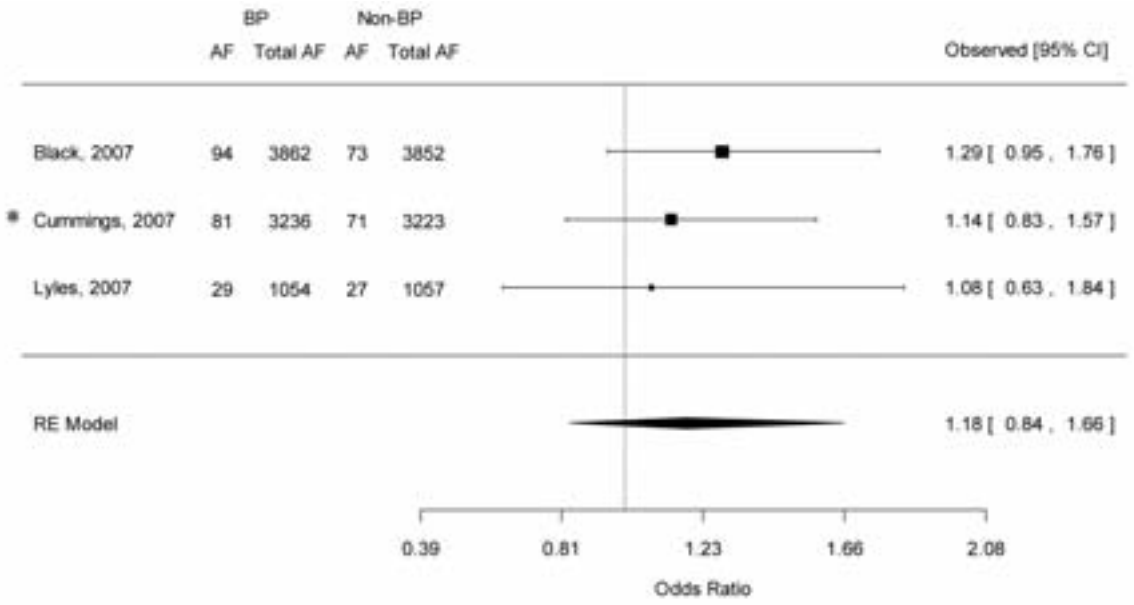


Figure 2
Forest plot of the odds ratio of atrial fibrillation: Bisphosphonate users versus controls by pooling 4 *RCTs.
Abbreviations: RCT, randomized control trial; BP, bisphosphonate; AF, atrial fibrillation; CI, credible interval; RE, random effects. *Two RCTs in Cummings et al's study. See text for details.

Traduction
Figure 2
Graphique en forêt des rapports de cotes de fibrillation auriculaire : utilisateurs de diphosphonate versus témoins en combinant 4 essais comparatifs randomisés*.
Abréviations: BP : diphosphonate ; AF : fibrillation auriculaire ; Observed : observé ; 95% CI : intervalle de confiance à 95 % ; RE model : modèle à effets aléatoires ; Odds ratio : rapport de cotes. *Deux essais comparatifs randomisés dans l'étude de Cummings et coll. Voir texte pour les détails.

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

EXERCICE N° 35 : **On ne trouve que ce que l'on cherche**

Questions

Question n° 1

Cette étude vise à répondre à la question suivante : « Le traitement par diphosphonate expose-t-il à un risque accru de fibrillation auriculaire ? » Quel type d'étude a été choisi pour répondre à cette question ?

Question n° 2

Combien d'essais randomisés, publiés en anglais, évaluant un traitement de l'ostéoporose par diphosphonate ont été recensés par les auteurs ? Combien ont été inclus dans la méta-analyse ? Pourquoi les autres ont-ils été exclus ?

Question n° 3

Qu'est-ce qu'un rapport de cotes (en anglais : odds ratio) ?

Question n° 4

Dans la figure 2, que représentent les carrés ? Pourquoi n'ont-ils pas tous la même surface ?

Question n° 5

Dans la figure 2, que représentent les lignes horizontales sur lesquelles se situent les carrés ? Que représente le trait vertical ? Qu'en concluez-vous ?

Question n° 6

Rédigez le plan du paragraphe "discussion", en exposant à grands traits, la ou les principales idées que vous développeriez si vous aviez à rédiger cette discussion.

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

EXERCICE N° 35 : **On ne trouve que ce que l'on cherche**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Pour répondre à la question posée, les auteurs ont choisi de faire une synthèse méthodique avec méta-analyse, d'une part, des essais randomisés et, d'autre part, des études d'observation, pour comparer l'incidence de la fibrillation auriculaire sous diphosphonate versus sans diphosphonate.

Question n° 2

D'après le texte et la figure 1, les auteurs ont recensé 509 essais randomisés, publiés en anglais, évaluant un traitement de l'ostéoporose par diphosphonate : 4 essais qui ont été inclus dans la méta-analyse + 505 essais qui ont été exclus car leur compte rendu ne renseignait pas sur l'incidence de la fibrillation auriculaire au cours de l'essai.

Question n° 3

Le rapport de cotes est une estimation du risque relatif de survenue d'un événement. C'est la cote d'un événement dans un groupe, divisée par la cote du même événement dans le groupe témoin. La cote d'un événement est le nombre de fois où cet événement s'est produit (ici : le nombre de patients ayant eu une fibrillation auriculaire), divisé par le nombre de fois où ce même événement ne s'est pas produit (ici : le nombre de patients n'ayant pas eu de fibrillation auriculaire).

Question n° 4

Dans la figure 2, le centre des carrés correspond, sur l'axe horizontal des abscisses, au rapport de cotes observé. Les carrés n'ont pas tous la même surface, car leur surface est proportionnelle au nombre de patients inclus dans l'essai.

Question n° 5

Dans la figure 2, les lignes horizontales sur lesquelles se situent les carrés représentent, pour chaque publication, les intervalles de confiance à 95 % du rapport de cotes. Le trait vertical représente la valeur 1 du rapport de cotes. Puisque, pour chaque publication, la ligne horizontale qui représente l'intervalle de confiance franchit ce trait vertical, on en conclut qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

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

EXERCICE N° 35 : **On ne trouve que ce que l'on cherche**

Question n° 6

Proposition de plan du paragraphe discussion :
1- Bref résumé des principaux résultats.
La méta-analyse des essais randomisés et la méta-analyse des études d'observation ne montrent pas d'augmentation statistiquement significative du risque de fibrillation auriculaire sous diphosphonate.
2- Examen des explications possibles aux résultats.
Soit puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence une augmentation réelle du risque de fibrillation auriculaire sous diphosphonates, soit absence d'effet des diphosphonates en termes de fibrillation auriculaire.
3- Discussion de la "validité interne".
Les méthodes utilisées sont notamment à l'origine d'un biais de sélection (les données non publiées ou publiées dans une autre langue que l'anglais ne sont pas prises en compte) et d'un biais de mesure (les essais comparatifs ne sont pas conçus pour rechercher les effets indésirables d'un traitement).
4- Discussion de la "cohérence externe".
Confrontation des résultats de cette étude à d'autres données : données de l'expérimentation animale, données pharmacologiques, séries de cas, essais non comparatifs, études épidémiologiques ou essais comparatifs non pris en compte dans la méta-analyse, autres synthèses méthodiques.
5- Conclusion portant sur les implications cliniques et en termes de recherches futures.

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

Commentaires de la Rédaction

Commentaire de la Rédaction sur la question 1. Une synthèse est dite méthodique lorsqu'elle suit une méthode explicite de recherche documentaire et de sélection des articles. Les critères de choix des articles sont définis à l'avance, pour éviter un biais de sélection. La méthode de recherche et de sélection est détaillée, afin qu'elle soit reproductible.
La méta-analyse est une méthode statistique qui combine les résultats quantitatifs de plusieurs études pour en faire une analyse globale. Une synthèse méthodique ne comporte pas nécessairement de méta-analyse. Inversement, une méta-analyse ne repose pas toujours sur une synthèse méthodique.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Dans la plupart des cas, les essais ne sont pas conçus pour rechercher les effets indésirables d'un traitement, mais pour évaluer son efficacité. Les évènements indésirables survenus au cours de l'essai sont souvent peu détaillés dans les comptes rendus d'essais, notamment lorsqu'il s'agit d'évènements indésirables assez rares pour lesquels on ne soupçonne pas a priori un lien de causalité avec le traitement étudié. C'est pourquoi, ici, tant d'essais n'ont pas été inclus dans la méta-analyse, faute de renseignement sur l'incidence de la fibrillation auriculaire.
Que cette donnée n'ait pas été publiée ne signifie pas qu'elle n'existe pas. Elle figure probablement dans le dossier que conservent les investigateurs ou les promoteurs de chaque essai et, au moins pour certains essais, est accessible en consultant les registres d'essai, les documents des agences chargées du médicament, ou en interrogeant directement les auteurs des publications. Une synthèse méthodique qui, comme celle-ci, limite sa recherche documentaire aux documents publiés en anglais et référencés par les bases de données bibliographiques, sans explorer les registres d'essais, ni les documents d'agences et sans interroger les auteurs des publications, risque de passer à côté de données importantes.

Commentaire de la Rédaction sur la question 3. Le rapport de cotes est une estimation valable du risque relatif à la condition que la fréquence de l'événement étudié soit faible, ce qui est le cas ici pour la fibrillation auriculaire.

Commentaire de la Rédaction sur la question 4 Le "graphique en forêt" ("forest plot" en anglais) sert à exprimer graphiquement les résultats de plusieurs études et de leur méta-analyse, ou le résultat d'analyses par sous-groupes et de l'analyse globale dans un essai comparatif. Il est utile de savoir lire ce type de graphique, car on y trouve de multiples informations, souvent exprimées à la fois sous forme graphique et sous forme numérique (lire aussi la réponse à la question 5 et le commentaire correspondant). Dans l'exemple utilisé ici, le rapport de cote représenté par un carré est aussi exprimé sous forme de nombres dans la colonne de droite. Et les données numériques figurant à gauche du graphique renseignent sur le nombre total de patients et sur le nombre de patients chez qui est survenue une fibrillation auriculaire dans chaque groupe.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. L'intervalle de confiance sert à quantifier l'incertitude statistique ; un intervalle de confiance à 95 % correspond à une valeur de p = 0,05. La valeur 1 du risque relatif (estimé par le rapport de cotes) est la valeur pour laquelle l'incidence de la fibrillation auriculaire dans le groupe diphosphonate est égale à l'incidence dans le groupe placebo.

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

Ici, puisque le carré symbolisant le rapport de cote se situe à droite du trait vertical qui correspond à la valeur 1, l'incidence constatée de la fibrillation auriculaire est plus élevée dans le groupe diphosphonate que dans le groupe placebo. Ce serait l'inverse si le carré se situait à gauche de ce trait. Lorsque les bornes de l'intervalle de confiance, symbolisées par les extrémités du trait horizontal, se situent de part et d'autre du trait vertical qui correspond à la valeur 1, la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Il est habituellement recommandé que le paragraphe "discussion" d'un article médical rapportant le résultat d'une recherche suive ce plan, qui correspond à quelques-unes des questions qu'il est utile de se poser lors d'une lecture critique :
Quels sont les faits observés ?
Quelles sont les explications possibles à ces résultats ?
Dans la méthode utilisée, qu'est-ce qui pourrait avoir affecté, dans un sens ou un autre, ces résultats ?
Ces résultats sont-ils cohérents avec d'autres données ? [À ce sujet, lire dans ce numéro pages 908-910].
Quelles sont les implications pratiques de cette étude ?

Commentaires de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice. Les auteurs n'ont retrouvé l'incidence de la fibrillation auriculaire que pour 4 essais parmi les 509 essais comparatifs randomisés recensés. Ces 4 essais totalisent 16 284 patients d'après la figure 2. Mais un tel effectif n'est pas toujours suffisant pour mettre en évidence un effet indésirable rare.
Faute d'avoir détaillé suffisamment les évènements indésirables, notamment la survenue de fibrillation auriculaire, dans les comptes rendus d'essais ; faute d'avoir recherché cette information ailleurs que dans les comptes rendus publiés, la question posée initialement reste sans réponse fiable.
Les stratégies utilisées habituellement pour apporter la preuve de l'efficacité ou de l'inefficacité d'un traitement sont souvent prises en défaut lorsqu'il s'agit de démontrer ou d'exclure l'existence d'un effet indésirable.

Pour aller plus loin

– 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.
– Prescrire Rédaction "Puissance d'une étude comparative : à prendre en compte pour interpréter certains résultats" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 634-636.
– Prescrire Rédaction "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

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 8,11,15.

■

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