



HAL
open science

Le Projet INDANA : Méta-analyse sur données individuelles des essais cliniques du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle

François Gueyffier

► **To cite this version:**

François Gueyffier. Le Projet INDANA : Méta-analyse sur données individuelles des essais cliniques du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle. Pharmacologie. Université Claude Bernard Lyon 1, 1997. Français. NNT: . tel-02632535

HAL Id: tel-02632535

<https://hal.science/tel-02632535v1>

Submitted on 27 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse

Présentée devant l'Université Claude Bernard - Lyon I
en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat,
et soutenue publiquement le 5 décembre 1997 par

François Gueyffier

Le Projet INDANA

**Méta-analyse sur données individuelles des essais cliniques du
traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle**

Jury : Messieurs les Professeurs

Jean-Pierre Boissel (Lyon)
Jean-Claude Evreux (Lyon)
Alain Froment (Lyon)
Jean-Louis Imbs (Strasbourg)
Stuart Pocock (Londres)
Alain Simon (Paris)

Table des matières

1. Sigles et abréviations utilisés	14
2. Introduction	15
2.1 <i>La pression artérielle</i>	15
2.2 <i>L'hypertension artérielle</i>	16
2.3 <i>Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle</i>	19
2.3.1 Apport des essais cliniques	19
2.3.2 Les effets indésirables symptomatiques des médicaments antihypertenseurs	20
2.4 <i>L'hypertension artérielle est un problème de santé publique</i>	21
3. Evolution des façons de percevoir l'hypertension artérielle et de son traitement	22
3.1 <i>Vers une impossible définition consensuelle</i>	21
3.2 <i>Une idée un peu trop simple</i>	23
4. Présentation du projet INDANA	25
4.1 <i>Argumentaire du projet INDANA</i>	25
4.1.1 La nécessaire quantification du bénéfice thérapeutique	25
4.1.2 Dans l'hypertension artérielle, l'objectif thérapeutique est d'abord de nature pronostique	25
4.1.3 Le modèle thérapeutique et les objectifs thérapeutiques des médicaments de l'hypertension artérielle	26
4.1.4 l'hypothèse d'isotropie	27
4.1.5 La population cible du traitement antihypertenseur	27
4.1.5.1 Le bénéfice thérapeutique exprimé en absolu est très hétérogène	28
4.1.5.2 La population cible définie sur les chiffres de pression artérielle n'intègre peut-être pas tous les bénéficiaires potentiels du traitement	28
4.1.6 Définitions des répondeurs	29

4.1.7 Les analyses en sous-groupes	30
4.1.8 Les méta-analyses en sous-groupes	31
4.1.9 L'exploration du modèle d'effet	33
4.1.10 Les avantages potentiels de la disponibilité des données individuelles	37
<i>4.2 Naissance conceptuelle du projet</i>	38
<i>4.3 Calendrier de déroulement du projet INDANA</i>	39
4.3.1 Réunions INDANA	39
4.3.2 Réception des fichiers de données	41
<i>4.4 Organisation formelle du projet</i>	41
<i>4.5 Bilan de la collecte des données</i>	42
4.5.1 Bilan actuel	42
4.5.2 Analyse des difficultés de collecte des données	44
<i>4.6 Contrôle de qualité des données</i>	45
<i>4.7 Elargissement de la collaboration autour d'INDANA</i>	47
5. L'analyse principale	48
<i>5.1 Objectif principal du projet INDANA</i>	48
<i>5.2 Les essais</i>	48
5.2.1 Critères d'inclusion	48
5.2.2 Les essais non inclus en raison de l'inaccessibilité des données	50
5.2.3 Essais non retenus pour raisons méthodologiques	53
<i>5.3 Critères de jugement</i>	54
<i>5.4 Description succincte de la population constituée par la base de données INDANA</i>	55
<i>5.5 Méthodes d'identification des répondeurs</i>	57
5.5.1 Identification directe des répondeurs	57
5.5.2 Recherche d'interactions	60
5.5.2.1 Estimation de l'effet thérapeutique dans les modèles de régression	60

5.5.2.2 Ajustement et confusion dans les modèles de régression multivariée	61
5.5.2.3 Interaction dans les modèles de régression multivariée	63
5.5.2.4 Interaction arithmétique et biologique	64
5.5.2.5 Elaboration du modèle de prédiction	65
5.5.2.6 Recherche d'interactions entre les variables de base et le traitement	67
5.5.2.6.1 Choix des options du modèle	67
5.5.2.6.2 Résultats	69
5.5.2.7 Interprétation des résultats et discussion	77
5.5.2.7.1 Résumé des résultats	77
5.5.2.7.2 Analyse de type exploratoire	79
5.5.2.7.3 Nombre de tests réalisés	80
5.5.2.7.4 Importance clinique versus importance statistique	80
5.5.2.7.5 Puissance de la recherche d'interactions	80
5.5.2.7.6 Validité et validation des résultats	81
5.5.3 Exploration du modèle d'effet	83
5.5.4 Pour la pratique	84
<i>5.6 Vers une prédiction individuelle du bénéfice thérapeutique</i>	87
5.6.1 La prédiction individuelle du bénéfice passe par la prédiction individuelle du risque	87
5.6.2 La prédiction individuelle du risque dispose déjà d'outils, mais leur application nécessite certaines explorations	87
5.6.3 La prédiction individuelle du risque comme celle du bénéfice thérapeutique ne prend toute sa valeur qu'assortie de sa précision	90
5.6.4 L'utilisation de la prédiction individuelle quantifiée du bénéfice thérapeutique représente un changement important du raisonnement médical	94
5.6.5 Scénario d'application de la prédiction du bénéfice à la décision thérapeutique	96
6. Les analyses ancillaires	97
6.1 <i>Effet du traitement antihypertenseur chez la femme et chez l'homme</i>	97
6.2 <i>Effet du traitement chez les survivants d'accident vasculaire cérébral</i>	98

6.3 Effet du traitement chez les diabétiques	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
6.4 Effet du traitement en fonction du temps	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
6.5 Effet du traitement selon l'âge	103
6.6 Effet du traitement selon le niveau de pression artérielle	104
6.7 Fonction rénale	104
6.8 La réduction de pression artérielle observée sous traitement explique-t-elle la réduction du risque ?	
<i>Test de l'hypothèse d'isotropie.</i>	105
6.8.1 Les enjeux de l'isotropie	105
6.8.2 Approches antérieures de l'isotropie appliquée à la pression artérielle	106
6.8.3 L'isotropie dans INDANA : aperçu des méthodes et résultats préliminaires	109
6.8.3.1 Choix de la date de mesure de pression artérielle dans le suivi	109
6.8.3.2 Choix du modèle de régression	110
6.8.3.3 Autres choix difficiles	111
6.8.3.4 Méthodes envisagées	111
6.8.3.4.1 Influence du traitement sur la relation entre pression artérielle et risque	111
6.8.3.4.2 Quelle part de l'effet thérapeutique sur le risque est expliquée par la baisse de pression artérielle ?	112
7. Autres travaux : participation au mouvement de formalisation de l'information thérapeutique et intégration du projet INDANA dans l'évaluation approfondie du traitement antihypertenseur	113
7.1 Vers un système de collecte et de synthèse des données source	114
7.1.1 Petite histoire de la Collaboration Cochrane	114
7.1.2 Le projet FICHTRE	116
7.1.3 Interactions entre la Collaboration Cochrane et le projet INDANA	116
7.2 La méthodologie de la définition de la population cible de la thérapeutique : un argumentaire pour les méta-analyses sur données individuelles	117
7.3 Vers un système de dissémination de l'information thérapeutique	119
8. Discussion	119

<i>8.1 Rappel des principaux résultats</i>	<i>119</i>
<i>8.2 Limites</i>	<i>120</i>
8.2.1 Tous les objectifs thérapeutiques possibles n'ont pas été pris en compte	121
8.2.2 Variété des traitements testés	121
8.2.3 Durée limitée des essais	122
8.2.4 Faible puissance des recherches d'interaction	123
8.2.5 Validation nécessaire mais difficile	124
<i>8.3 Les aspects éthiques</i>	<i>124</i>
8.3.1 Les premiers à payer	124
8.3.2 Inclusion des essais dans un projet de synthèse	125
8.3.3 Quelle confiance faut-il accorder aux résultats ?	126
8.3.4 Financement des recherches sur la population cible de la thérapeutique	126
<i>8.4 Une question subsidiaire : les méta-analyses sont-elles un travail scientifique ?</i>	<i>127</i>
9. Publications et présentations	151
10. Lettre type de prise de contact avec l'investigateur responsable d'un essai à inclure	319
11. Contrat type	321
12. Liste des variables demandées	323
13. Résumés standardisés des essais inclus	324
14. Résumés standardisés des essais non inclus	349

Tables des illustrations

Figures	Page
1 Répartition des mesures de pression artérielle dans une population	10
2 Relation entre pression artérielle et risque	10
3 Distribution des pressions artérielles chez les femmes du Programme Lyonnais de lutte contre l'hypertension	11
4 Distribution des pressions artérielles chez les hommes du Programme Lyonnais de lutte contre l'hypertension	11
5 Graphique du modèle d'effet	26
6 Modèle d'effet multiplicatif pur	27
7 Modèle d'effet additif pur	27
8 Modèle mixte ou complet	28
9 Mortalité cardiovasculaire dans les groupes contrôle	43
10 Distribution des âges chez les femmes et les hommes dans INDANA	48
11 Age et pression artérielle systolique dans INDANA	48
12 Age et pression artérielle diastolique dans INDANA	49
13 Identification directe des répondeurs	50
14 Limitation de la fonction de prédiction	51
15 Limitation de l'approche "identification directe"	52
16 Ajustement	55
17 Interaction	56
18 Modification du bénéfice prédit selon l'intégration des interactions dans le calcul	78
19 Précision de l'estimation du bénéfice et des risques pour trois profils individuels	85
20 Evolution de l'effet du traitement antihypertenseur sur les événements coronariens majeurs en fonction du temps	92
21 Evolution de l'effet du traitement antihypertenseur sur les accidents vasculaires cérébraux en fonction du temps	93
22 Hypothèse d'isotropie	100
23 Différence de pression artérielle entre groupes de traitement	101
24 Survie sans accident vasculaire cérébral dans INDANA	102

25	Survie sans infarctus du myocarde dans INDANA	102
26	Relation entre pression artérielle et risque dans les essais cliniques	104

Tableaux		Page
1	Quelques repères dans le temps adaptés de l'ouvrage de Postel Vinay	15
2	Calendrier des réunions INDANA	32
3	Calendrier d'obtention des données dans INDANA	33
4	Bilan de la collecte des données	35
5	Recherche d'interactions en approche dite "univariée"	62
6	Illustration des interactions en approche univariée	63
7	Interactions entre effet thérapeutique et score de risque d'après Framingham	65
8	Interactions retenues par l'approche dite "multivariée"	66
9	Interactions entre effet thérapeutique et caractéristiques individuelles de base et leur hétérogénéité, par l'approche dite "multivariée"	68
10	Interaction entre l'effet thérapeutique et la pression artérielle systolique	70
11	Interaction entre l'effet thérapeutique, l'âge et la pression artérielle diastolique	74
12	Calcul des modifications de l'effet thérapeutique selon l'âge et la pression artérielle diastolique	74
13	Risque prédit attribuable entre populations	80
14	Comparaison du bénéfice observé au bénéfice attendu sous l'hypothèse d'isotropie	100
15	Modification de l'effet thérapeutique par la prise en compte de la pression artérielle à 6 mois et à 1 an	10

Préface

Ce travail aurait dû être un achèvement. Il n'est qu'une étape. L'objectif principal du projet INDANA, c'est à dire l'identification des répondeurs au traitement antihypertenseur, n'est pas encore atteint. Il ne le sera d'ailleurs jamais, mais les possibilités de la base de données colligées auraient pu être mieux exploitées, notamment avec l'exploration du modèle d'effet. Elles le seront dans un avenir plus ou moins proche.

Par nombre d'aspects, INDANA m'a permis de concrétiser les influences de mes deux mentors, Alain Froment et Jean-Pierre Boissel. Je mesure tous les jours la chance qui m'a été donnée de croiser leur route, et de les accompagner une partie du chemin.

Très tôt dans l'histoire du projet, j'ai bénéficié d'un certain nombre d'aides et de plusieurs concours de circonstances. Par exemple, les réticences des responsables de l'essai suédois STOP ont pu être réduites grâce aux talents de persuasion combinés de Stuart Pocock et de Lars Lindholm. Ce dernier avait été d'emblée enthousiasmé par l'idée du projet en 1990, lorsque je l'avais par hasard rencontré au Congrès de la Société Internationale d'Hypertension à Montréal, alors que INDANA n'était pas encore baptisé. Lars Lindholm m'avait fait rencontrer lors de ce congrès Stephen MacMahon, auteur d'une méta-analyse^{1,2} des essais dont j'essayais de réunir les données, devenue depuis une référence difficile à contourner. Stephen MacMahon avait réalisé cette méta-analyse en collaboration avec le groupe de Richard Peto et Rory Collins à Oxford. Ce groupe était alors impliqué dans trois projets de méta-analyse sur données individuelles de grande ampleur, concernant le traitement antiagrégant plaquettaire en prévention cardiovasculaire³, le traitement fibrinolytique dans l'infarctus du myocarde⁴, et la prise en charge du cancer du sein en phase précoce^{5,6}. Il est surprenant que ce groupe n'ait pas été en concurrence avec le projet INDANA. En 1995, Stephen MacMahon a été l'initiateur d'une sorte de suite amplifiée du projet INDANA, placée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'Hypertension^a. Son projet est prospectif, et intéresse tous les essais comparant différentes catégories de médicaments antihypertenseurs. En cela ce projet se démarque d'INDANA. Il vient néanmoins en concurrence avec INDANA pour les essais en cours ou à venir qui comparent contre placebo l'effet des médicaments antihypertenseurs dans des sous-groupes particuliers de personnes à risque mais sans

^a C'est l'ironie du sort qui a fait que le même comité de liaison OMS-SIH n'a pas accordé son soutien au premier projet de Boissel, Peyrieux et Moleur, pour honorer la demande de patronage de Stephen MacMahon huit ans plus tard.

hypertension artérielle ou dont l'hypertension artérielle est déjà traitée. La reconnaissance de la complémentarité nécessaire des deux projets est acquise, formellement depuis la réunion du groupe WHO-ISH en mai 1997 à St Jean-Cap Ferrat^b.

Le plus souvent, les grands projets de méta-analyse sur données individuelles sont réalisés par une équipe ayant déjà coordonné un essai clinique d'envergure sur le sujet. Le fait qu'ils disposent déjà d'une base de données solide leur confère une autorité naturelle pour conduire un tel projet. Il est particulièrement remarquable que le projet INDANA se soit concrétisé sous la direction d'une équipe n'ayant pas elle-même contribué à un essai clinique du domaine. Il restera évident à tous que le projet INDANA n'aurait pu voir le jour à Lyon sans qu'une personnalité reconnue au plan international dans le domaine des essais cliniques et de la méta-analyse ne s'y implique continuellement. INDANA doit son existence lyonnaise à Jean-Pierre Boissel.

Le prolongement indéfini de la collecte des données, ainsi que la poursuite de mon activité de soins tout au long du projet (et notamment pendant deux ans de clinicat à plein temps dans le service d'Alain Froment) expliquent en partie le délai anormalement long entre le DEA et la soutenance de thèse.

Remerciements

Les premières personnes impliquées dans le projet sont celles ayant accepté de se prêter à l'expérimentation clinique. Sans leur participation la recherche clinique est évidemment impossible. Si cette participation n'est pas volontaire, la recherche clinique n'est pas éthique.

La seconde entité qui, par son soutien indéfectible, a contribué à la réalisation d'INDANA est l'Association pour la Promotion de la Recherche et l'Evaluation des Thérapeutiques (APRET), dont Jean-Pierre Boissel est directeur scientifique, et dont un grand nombre de membres ont été impliqués de près ou de loin. Dans le département informatique, que dirige Jean Maupas, Nigel Strang, Maria Gaydarova et Ibrahim Njeim m'ont aidé à lire les bandes reçues des Etats Unis, ainsi que les bandes du fichier australien. Sylvie Delair-Chabeau et Eric Belin ont souvent contribué à ce que le réseau informatique et la station de travail puissent assurer le transfert et la gestion des fichiers parfois très volumineux. Les autres membres du

^b Fin août 1997, l'équipe de Stephen MacMahon nous a demandé (nous : Jean-Pierre Boissel et moi) de participer à une revue systématique sur le même sujet, dans le cadre du Groupe de Revue sur les accidents vasculaires cérébraux de la Collaboration Cochrane, en incluant les données d'INDANA.

département statistique (et notamment Thierry Ducruet, mon parrain de DEA, et Pascal Girard, l'actuel responsable de ce département) ont souvent montré grandes patience et tolérance aux contraintes que je leur imposais avec le blocage du réseau par des programmes consommant toutes les ressources du système pendant plusieurs heures, alors que nombre de ces programmes trop gourmands correspondaient à des erreurs de jeunesse. Caroline Thien, puis Joëlle Gillet et son équipe, ainsi que Carine Gentelet, du département médical dirigé par Alain Leizorovicz, m'ont aidé dans le travail de secrétariat, pour le contact des investigateurs, l'envoi des demandes de crédit, la circulation des manuscrits.

Florent Boutitie a été mon compagnon d'infortune, en assurant l'extraction de données de certains fichiers ingrats, dont la documentation dépasse de loin le volume du Vidal® (en moins digeste!), et en participant au contrôle de qualité des données extraites et des programmes d'analyse. Ses conseils statistiques ont toujours été d'un grand secours.

Michel Cucherat a prêté le concours de son logiciel EasyMA à mes projets méta-analytiques classiques (sur données résumées), et de sa rigueur aux errances statistiques qui ont jalonné mon parcours avec INDANA.

Les responsables des essais cliniques ont confié leurs données au projet, parfois sous la forme du fichier de base (contenant toutes les informations saisies sur informatique au cours de l'essai), ce qui marque leur confiance, et leur volonté de transparence. Les premiers à répondre favorablement ont été le Dr. Coope de Bollington en Grande Bretagne et le Dr. Paul Magnus de la Fondation du Cœur d'Australie. Les jeux de données correspondant ont été reçus au début de l'année 1991, et m'ont permis d'effectuer les premières analyses statistiques dont les résultats sont consignés dans le rapport technique du DEA (septembre 1991).

Soutien financier

Tout au long du projet, les investissements les plus importants ont été réalisés par l'APRET.

La Société Française d'Hypertension Artérielle et les Hospices Civils de Lyon ont reconnu l'intérêt du projet dès l'année de son lancement, en apportant leur concours sous la forme respectivement d'une bourse de recherche, et d'une année d'internat supplémentaire après le concours de l'internat médaille d'or.

La Ligue Mondiale contre l'Hypertension a apporté sa caution morale au projet dès 1991. La Fondation pour la Recherche Médicale aussi a apporté son soutien sous la forme d'une allocation de recherche en 1993.

Grâce à une bourse de recherche mixte du Ministère des Affaires Etrangères dans le cadre du programme Lavoisier, et de l'Association Cardiologique du Rhône, j'ai pu passer sept mois à Londres dans l'Unité de Statistiques Médicales du Pr. Stuart Pocock de septembre 1996 à mars 1997. J'y ai bénéficié d'un enseignement statistique de haut niveau, dispensé notamment par Chris Frost, Ian White et Michael Hughes, aux côtés de Stuart Pocock^c. Je ne suis pas devenu statisticien, et beaucoup des cours ne m'ont permis que de mesurer l'étendue de mes faiblesses. Mais j'ai pu acquérir une certaine confiance dans les méthodes employées, notamment les modèles de régression appliqués aux données de survie.

La Commission Européenne apportera son soutien en 1998 dans le cadre du programme BIOMED2 pour que certaines analyses soient approfondies en collaboration avec l'équipe de Stuart Pocock et de Robert Fagard.

J'espère sincèrement que les investissements que j'ai pu réaliser avec INDANA seront utiles à d'autres, soignés, soignants et chercheurs, qui sauront encore et mieux que moi exploiter la richesse des données, tout en gardant à l'esprit leurs limites.

^c La simplicité de l'analyse en sous-groupes selon le sexe m'avait fait pencher pour une publication sous la forme d'une lettre. Stuart Pocock a suggéré que la première publication de résultats d'INDANA méritait un article à part entière. L'acceptation de cette publication par les Annals of Internal Medicine lui a donné raison.

1. Sigles utilisés

Sigles d'essais cliniques ou de méta-analyses

ANBPS ⁷	Australian National Blood Pressure Study
Carter ⁸	Trial which published report was signed by Carter
Coope ⁹	Trial which published report was signed by Dr John Coope
EWPHE ¹⁰	European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial
Hamilton ¹¹	Trial which published report was signed by Hamilton
HCSCSG ¹²	Hypertension-Stroke Cooperative Study Group
HDFP ¹³	Hypertension Detection and Follow - up Program
HYVET ¹⁴	Hypertension in the Very Elderly Trial
INDANA ^{GUE15,} d	Individual Data Analysis of Antihypertensive drug interventions
MRFIT ¹⁶	Multiple Risk Factor Intervention Trial
Oslo ¹⁷	Trial which was conducted in the town of Oslo (Oslo trial)
PATS ¹⁸	Post-stroke Antihypertensive Treatment Study
SHEP-FS ¹⁹	Systolic Hypertension in the Elderly Program - full scale trial
SHEP-PS ²⁰	Systolic Hypertension in the Elderly Program - pilot study
STOP ²¹	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
SYST-EUR ²²	Multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly
UK-MRC1 ²³	United Kingdom Medical Research Council trial in middle age patients
UK-MRC2 ²⁴	United Kingdom Medical Research Council trial in middle older patients
USPHS ²⁵	Unites States Public Health Service trial
VA/NHLBI ²⁶	Veterans Administration - National Heart, Lungs and Blood Institute feasibility trial
VAS1 ²⁷	Veterans Administration trial, first report on the sub-group with severe hypertension
VAS2 ²⁸	Veterans Administration trial, second report on the sub-group with moderate hypertension
Wolff ²⁹	Trial which published report was signed by Wolff
WHO-ISH ³⁰	Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborative Group.

^d Les références aux travaux reproduits au § 9 sont indiquées dans le texte par le préfixe ^{GUE}

2. Introduction

A des fins de lisibilité pour des lecteurs de différents horizons, quelques termes sont précisés, comme la pression artérielle, l'hypertension artérielle, et quelques notions sont apportées sur la place de l'hypertension artérielle en santé publique.

2.1 La pression artérielle

Pression artérielle, pression sanguine et tension artérielle sont des termes équivalents dans la littérature et la pratique médicale; ils désignent la pression du sang dans les grosses et moyennes artères (le terme de pression intra-artérielle serait d'ailleurs plus juste que celui de pression artérielle). La régulation de la pression artérielle est complexe et loin d'être complètement explicitée. Elle fait intervenir des phénomènes physiologiques, pathologiques, mentaux et comportementaux qui s'intriquent. Par exemple, pour un même individu, les émotions, l'effort augmentent la pression artérielle, le repos, le sommeil, le travail digestif la diminuent.

Différentes méthodes sont possibles pour mesurer la pression artérielle. Elles sont étalonnées sur la mesure directe intra-artérielle (méthode dite sanglante ou invasive). La méthode utilisée dans les essais cliniques est indirecte (méthode auscultatoire). C'est aussi la plus couramment effectuée en pratique médicale. Elle a de même été utilisée dans les études épidémiologiques qui ont observé la valeur pronostique de la pression artérielle. Les chiffres enregistrés sont au moins une pression artérielle maximum (dite systolique: PAS) et une pression artérielle minimum (dite diastolique: PAD). Ces deux chiffres reflètent les extrêmes entre lesquelles la pression artérielle varie en permanence : la systole correspond à l'éjection du sang par le coeur grâce à la contraction du ventricule gauche, la diastole correspond à

l'intervalle entre deux contractions. La pression artérielle diastolique ne s'abaisse pas jusqu'à zéro, en raison de la résistance à l'écoulement du sang qu'offrent les petits vaisseaux, et de la force restituée par les parois élastiques des grosses artères, qui se laissent distendre pendant la systole. La pression artérielle est mesurée contre la force d'une colonne de mercure, d'où le nom des unités : mm Hg (millimètres de mercure).

Chaque méthode de mesure a ses causes d'erreur (on a pu estimer la probabilité d'une erreur de 20 mm Hg sur la PAS > 5%, et de 20 mm Hg sur la PAD > 10%³¹). La variabilité de la pression artérielle est importante chez un même individu, conduisant à standardiser les conditions de mesure (assis ou couché, après au moins 5 mn de repos), sans que cela annule certaines causes de variation (mentales en particulier) dont la prise en compte ne s'est développée que récemment.

Le rôle pronostique de la pression artérielle est incontestablement établi. De vastes études de population¹ ont permis de montrer qu'il existe une relation monotone, continue et non gradée entre le niveau de la pression artérielle et le risque de survenue de certains événements pathologiques comme l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, ou l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs. Cette relation a fait qualifier la pression artérielle de facteur de risque cardiovasculaire, parmi d'autres caractéristiques individuelles dont le niveau ou la présence influencent la survenue de tels événements (ces caractéristiques sont essentiellement l'avancement en âge, le sexe masculin, une cholestérolémie élevée, le tabagisme, le diabète, les antécédents d'événements pathologiques; elles agissent de façon différentes sur chaque type d'événement).

2.2 L'hypertension artérielle

A des fins pratiques, beaucoup de seuils ont été proposés comme niveau de pression artérielle susceptible de diviser une population en deux groupes: les personnes à risque

notable dites hypertendues, et les autres. Mais la distribution de la pression artérielle dans la population est continue (elle est de type log-gaussien, c'est à dire qu'elle a la forme d'une cloche dissymétrique, de pente plus prononcée du côté droit) (figure 1, 2 et 3), comme la relation entre la pression artérielle et le risque de survenue d'un événement (qui est elle de type exponentielle, avec une multiplication du risque identique pour une différence de pression artérielle donnée) (figure 4). Le choix d'un seuil est donc absolument arbitraire.

Figure 1 :

Figure 1: Répartition des mesures de pression artérielle dans une population en général

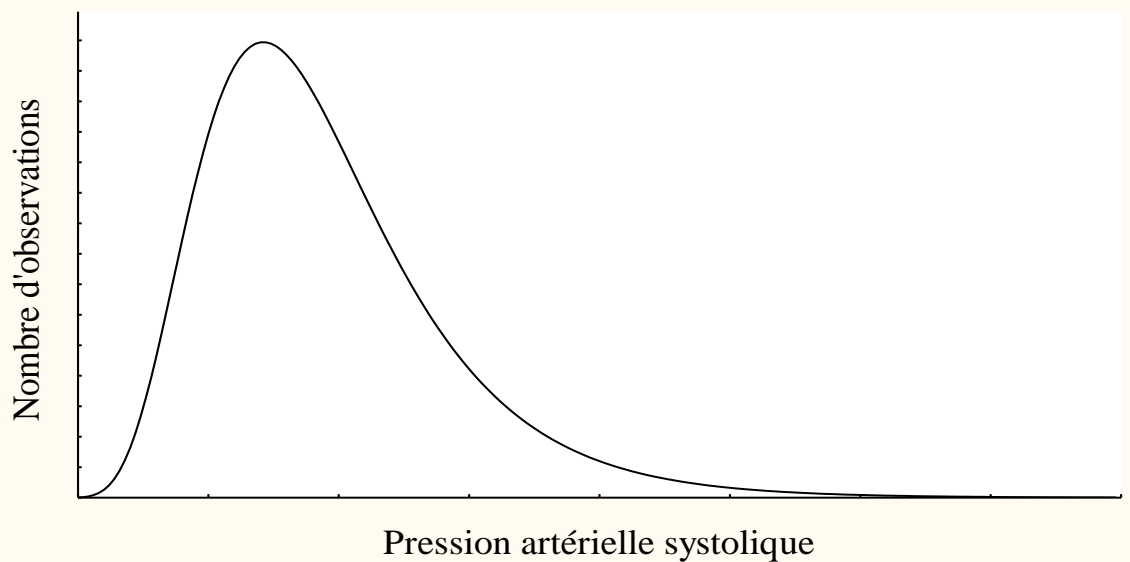


Figure 2 : Distribution des pressions artérielles chez les femmes du Programme Lyonnais de lutte contre l'hypertension

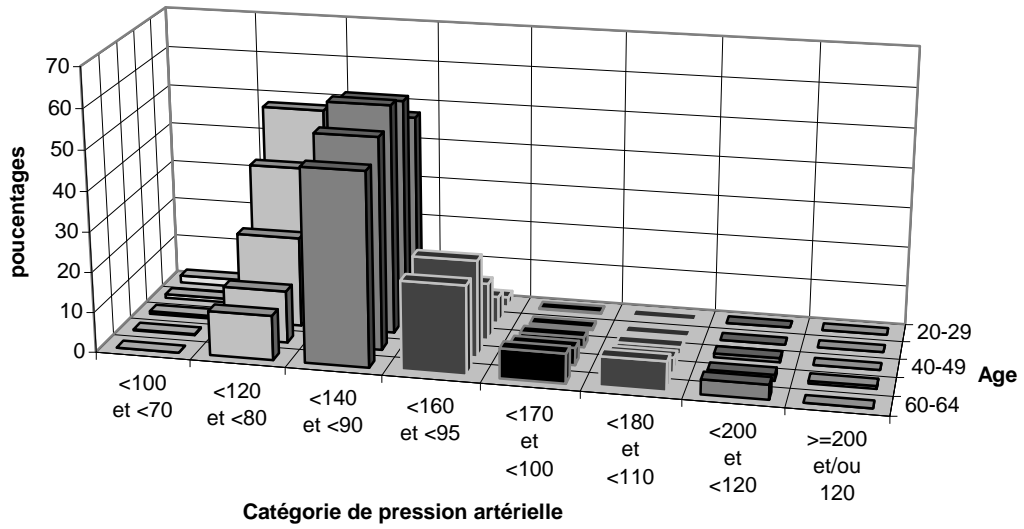


Figure 3 : Distribution des pressions artérielles chez les hommes du Programme Lyonnais de lutte contre l'hypertension

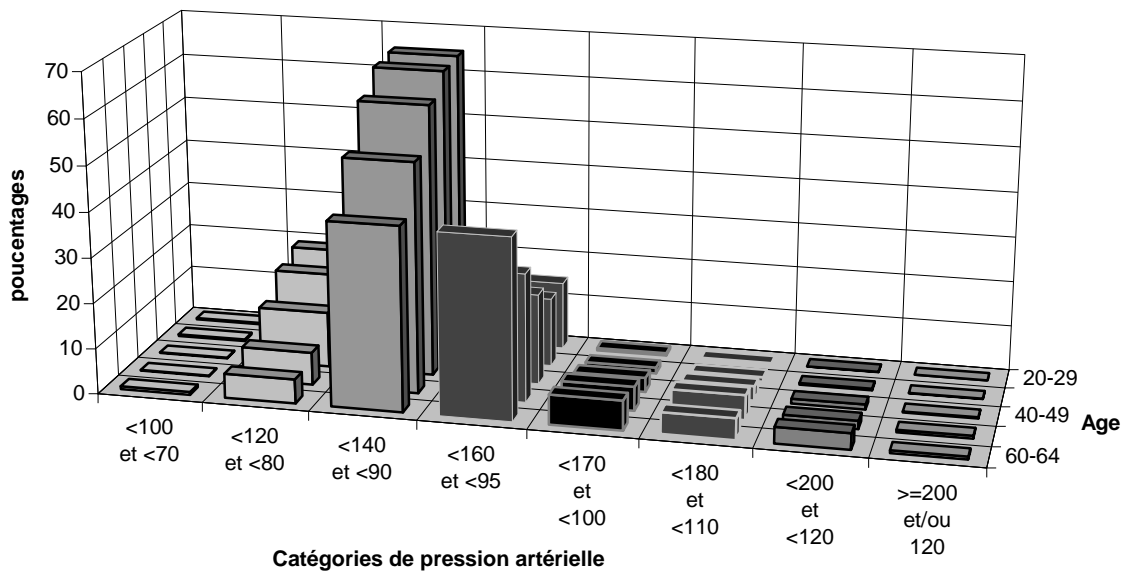
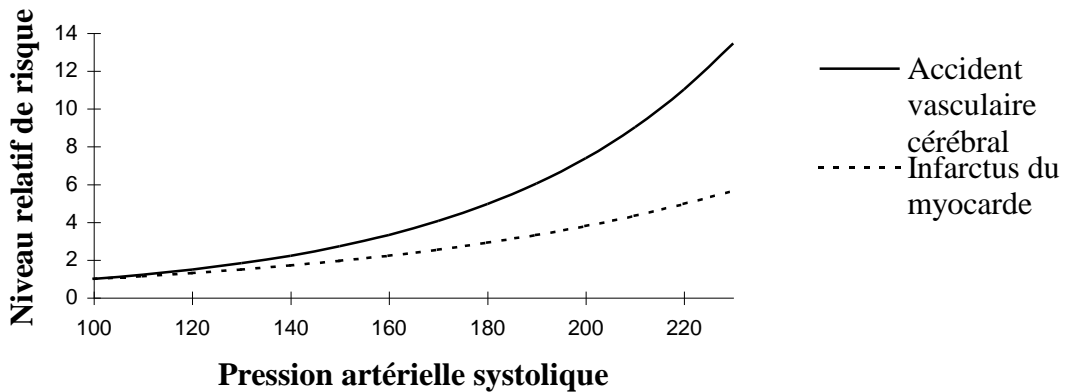


Figure 4 : Relation entre pression artérielle et risque



La définition la plus communément admise est celle proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé:³² pour l'adulte d'âge moyen, une pression artérielle est dite normale si elle est égale ou inférieure à 140 mm Hg pour la systolique et 90 mm Hg pour la diastolique; l'hypertension artérielle correspond à une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 160 mm Hg et / ou une pression artérielle diastolique égale ou supérieure à 95 mm Hg; les valeurs intermédiaires sont qualifiées d'hypertension artérielle limite.

C'est essentiellement la pression artérielle diastolique (ou plus exactement la moyenne d'un certain nombre de mesures de la pression artérielle diastolique) qui a servi de critère de sélection dans les premiers essais d'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques antihypertensives. La pression systolique a aussi largement été utilisée, mais plus récemment.

2.3 Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle

2.3.1 Apport des essais cliniques

Les premiers médicaments efficaces sur la pression artérielle (qui faisaient baisser celle-ci en même temps qu'ils en diminuaient les conséquences) ont été jugés à des niveaux de pression artérielle élevés (PAD autour de 130 mm Hg) qui s'accompagnent de complications

fréquentes et graves ainsi que de symptômes (hypertension artérielle maligne). Ce tableau sévère permettait, à tort ou à raison, de se faire une opinion sur l'efficacité des médicaments, comme celle des diurétiques mercuriels dans l'oedème du poumon^e. Le rapport entre les effets bénéfiques et délétères du traitement étant de moins en moins évident à appréhender pour des niveaux de pression artérielle moins élevés, de nombreuses études ont été réalisées pour en préciser le caractère favorable, jusqu'à des chiffres de pression artérielle diastolique de 90 mm Hg. Pour affirmer que la réduction du risque est bien imputable au traitement évalué, il est nécessaire d'éliminer un certain nombre de biais par une approche expérimentale. Dans ce but, une méthodologie appropriée a été développée au fil du temps. Les résultats des essais cliniques comparatifs avec répartition aléatoire des individus entre les groupes ont ensuite été synthétisés, avec là aussi le développement d'une méthodologie spécifique : la méta-analyse³³. La rigueur méthodologique apportée à ces synthèses en assure la reproductibilité. Elles fournissent une estimation quantitative du bénéfice thérapeutique, et permettent d'explorer les facteurs de variation de l'intensité du bénéfice.

Les comptes-rendus de ces études, et les synthèses qui en ont été faites à maintes reprises, permettent de conclure à l'efficacité des interventions en moyenne, variable selon le critère de jugement adopté (exprimée en réduction relative, l'efficacité est la plus grande sur le risque d'accident vasculaire cérébral, puis sur le risque d'infarctus du myocarde, enfin sur la mortalité globale). La durée de ces études est le plus souvent de 5 ans en moyenne, laissant sans réponse la question de la durée optimale du traitement.

2.3.2 Les effets indésirables symptomatiques des médicaments antihypertenseurs

Les effets indésirables les plus fréquents sont de type symptomatique : ils ne concernent plus un risque d'événement de santé grave, mais touchent à la sphère du confort ou de la

^e Alain Froment. Communication personnelle.

qualité de vie. Ils sont donc par nature plus difficiles à mesurer, et il est impossible de prévoir un équilibre bénéfices / effets indésirables du traitement généralisable. L'effet d'étiquetage^{34,35} est mis en jeu dès que l'on suggère le diagnostic d'hypertension. Cet effet peut avoir des répercussions importantes dans la vie des individus, là aussi difficiles à mesurer.

2.4 L'hypertension artérielle est un problème de santé publique

On estime entre 8 et 18% la proportion de personnes adultes hypertendues selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé dans les pays dits développés. En fait, cette prévalence dépend dans une très large mesure de la définition adoptée : hypertension artérielle diastolique pure (rare chez la personne âgée), systolique pure (rare chez la personne jeune), l'une ou l'autre ou l'association des deux, et le nombre de mesures : d'après le Programme Lyonnais de Lutte contre l'Hypertension³⁶, la prévalence est réduite par 2 en moyenne si l'on définit l'hypertension sur la base de trois mesures au lieu d'une.

La pression artérielle augmentant avec l'âge, la proportion d'hypertendus est plus forte dans les tranches les plus âgées, dont les effectifs augmentent avec le vieillissement important de ces populations. Indépendamment de son efficacité, le coût du traitement continu de cette population peut être qualifié de majeur. A partir d'un sondage auprès d'un échantillon de 300 pharmaciens, ce coût était estimé en France en 1985 à près de cinq milliards de francs par an. On a estimé aussi que la part des antihypertenseurs dans la facture de la consommation médicamenteuse en France est passée de 5% en 1983 à 10% en 1991³⁷. En 1993, des néo-zélandais précisait que les médicaments antihypertenseurs représentaient 15% des dépenses nationales en médicament. En 1994, il était estimé que 30% des citoyens des Etats Unis d'Amérique de 55 à 64 ans, et 40% entre 65 et 74 ans étaient traités par antihypertenseurs. Or tous les hypertendus ne sont pas traités³⁸. Il est naturel de se demander si une telle couverture thérapeutique est la meilleure façon de dépenser l'argent qu'elle représente.

3. Evolution des façons de percevoir l'hypertension artérielle et de son traitement

3.1 Vers une impossible définition consensuelle

Au début du siècle, les médecins se sont intéressés à l'hypertension comme source de symptômes. Ce sont les compagnies d'assurance sur la vie aux Etats-Unis d'Amérique qui ont les premières insisté sur l'importance des mesures de pression artérielle systématiques, et en ont montré la valeur pronostique en quantifiant le lien pression artérielle et mortalité.

Tableau 1 : Quelques repères dans le temps adaptés de l'ouvrage de Postel Vinay³⁹

1733	Première mesure expérimentale de la pression artérielle d'une jument par Stephen Hales
1819	Invention du stéthoscope par Laënnec
1834	Invention du sphygmomanomètre par Hérisson
1856	Première mesure directe de la pression artérielle fémorale par Faivre à Lyon, au cours d'une amputation
1876	Le rôle de l'hérédité dans des cas d'hémorragie cérébrale est suspecté par Dieulafoy
1887	Huchard recommande les dérivés nitrés comme agents hypotenseurs
1896	Présentation du sphygmomanomètre de Riva Rocci
1905	Nicolai Korotkoff décrit une méthode auscultatoire de mesure de pression artérielle
1911	Fischer recommande la mesure de pression artérielle chez tous les proposant à une assurance sur la vie
1913	Première série de patients hypertendus décrite par Janeway
1914	Description du tableau clinique d'hypertension maligne par Volhard et Fahr
1917	Fisher inscrit au compte rendu d'une réunion de l'association des Directeurs Médicaux de Compagnies d'Assurance Vie : "The higher the arterial tension, the greater the mortality."
1927	Première résection de phéochromocytome par Charles Mayo
1934	Premier modèle expérimental d'hypertension par Harry Goldblatt
1939	The Blood Pressure Study combine les statistiques issues de 15 compagnies d'assurance nord-américaines, cumulant des informations sur 1 309 000 assurés, établissant la dimension "épidémique" de l'hypertension artérielle
1940	Ayman propose d'utiliser les mesures de pression artérielle à domicile, par le patient ou sa famille
1947	Début de l'étude de Framingham
1955	Description de l'adénome surrénalien par Conn
1957	Freis rapporte au congrès de l'American Heart les premiers résultats cliniques avec le chlorothiazide
1959	L'Organisation Mondiale de la Santé recommande que soient considérés comme hypertendus les adultes dont la pression artérielle dépasse 160/95, et normotendus ceux dont la pression artérielle est inférieure à 140/90
1963	Lancement de l'essai clinique randomisé d'hydrochlorothiazide, reserpine ou hydralazine contre placebo par la Veterans Administration, chez des individus avec hypertension modérée à sévère
1967	Première publication de résultats démonstratifs d'un essai clinique randomisé du traitement antihypertenseur, sur le sous-groupe d'hypertendus sévère de l'essai de la Veterans Administration
1969	L'association entre critères électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche et pronostic est observée dans l'étude de Framingham
1994	Kaplan révèle que 30% des citoyens des Etats Unis d'Amérique de 55 à 64 ans, et 40% entre 65 et 74 ans sont traités par antihypertenseurs

La découverte de causes organiques à l'hypertension artérielle, puis la découverte du rôle des facteurs environnementaux dans l'hypertension artérielle, enfin la découverte du rôle de l'hérédité dans l'hypertension artérielle a enrichi le portrait de cette condition complexe. Entre 1902 et 1959, un grand nombre de définitions manométriques de l'hypertension ont été proposées. La grande variabilité des seuils proposés, allant de 120 à 180 mm Hg pour la systolique, et 70 à 110 mm Hg pour la diastolique, illustre le caractère irréaliste de cette approche, son arbitraire étant abondamment souligné. La polémique ne semble pas terminée, comme en attestent certains éditoriaux récents⁴⁰.

3.2 Une idée un peu trop simple

La validation expérimentale de l'effet préventif des interventions médicamenteuses antihypertensives chez l'hypertendu a accompagné la formidable lutte des firmes pharmaceutiques pour occuper un marché gigantesque. Il est possible que les intérêts commerciaux aient ralenti la mise en pratique d'une idée de bon sens : n'ont besoin d'être traités que les hypertendus à haut risque, ou à tout le moins dont le risque n'est pas complètement négligeable. Certains arguments doivent cependant rendre prudents dans l'adoption pure et simple de cette idée lumineuse. Par exemple, l'hypertension artérielle est un facteur de risque particulier, en raison de sa tendance à l'auto-aggravation⁴¹.

Certains, dans le but de rationaliser les interventions médicales, proposent de ne plus chercher à identifier une situation à risque que si elle est associée à la certitude que le risque peut être diminuée. Ainsi, l'hypertension artérielle ne serait individualisée que si la probabilité de réduire le risque associé aux chiffres de pression artérielle n'est pas négligeable. Il faudrait inventer un nouveau terme, pour désigner les bénéficiaires du traitement antihypertenseurs, qui ne correspondent pas aux hypertendus d'aujourd'hui. INDANA s'inscrit dans ce courant, en visant à rationaliser la thérapeutique, donc le diagnostic de l'hypertension artérielle.

4. Présentation du projet INDANA

4.1 Argumentaire du projet INDANA

4.1.1 La nécessaire quantification du bénéfice thérapeutique

Le projet INDANA est brièvement justifié dans l'introduction de la publication du protocole^{GUE15}. Les principaux points de l'argumentation peuvent être résumés ainsi:

- La proportion des patients qui tirent bénéfice du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle est faible : lorsque l'on prend en compte les événements cardiovasculaires majeurs, ce pourcentage varie pour une durée de 5 ans de traitement entre 0,4 et 13,2% selon les essais.
- La rationalisation des indications thérapeutiques nécessite une approche quantitative, basée sur la prédiction du bénéfice individuel, en termes de bénéfice absolu⁴².
- La quantification précise du bénéfice individuel nécessite de formuler un certain nombre d'hypothèses à la base des calculs prédictifs. L'analyse des données individuelles est l'outil le plus performant pour tester ces hypothèses, ou à tout le moins vérifier que ces hypothèses ne sont pas en contradiction avec les données disponibles.

L'argumentation est approfondie ici.

4.1.2 Dans l'hypertension artérielle, l'objectif thérapeutique est d'abord de nature pronostique

Le rattachement de symptômes à un niveau élevé de pression artérielle est difficile, pour les raisons suivantes: les variations individuelles de pression artérielle sont très importantes, même chez les sujets dits "normotendus". Des chiffres supérieurs aux bornes de l'hypertension

officielle sont très couramment observés, par exemple lors des épreuves d'effort. Ces élévations de pression artérielle n'entraînent habituellement pas les symptômes que l'on attribue à l'hypertension. Les symptômes d'hypertension artérielle ne sont pas spécifiques : les céphalées ou l'essoufflement sont des symptômes d'une banalité extrême. Des conditions de vie très courantes (comme des situations angoissantes, ou des difficultés rendant la vie momentanément pénible) peuvent s'accompagner à la fois d'une élévation de pression artérielle, et de symptômes ressemblant à ceux que l'on attribue à l'hypertension. Enfin, les préoccupations induites par le diagnostic d'hypertension artérielle peuvent focaliser l'attention des individus sur des petits troubles auxquels ils n'auraient d'ordinaire accordé aucune importance, et donner à ces troubles une dimension pathologique qui les font trop facilement passer pour secondaires à l'élévation de pression artérielle.

Les médicaments antihypertenseurs sont fréquemment responsables d'effets secondaires, dont certains ressemblent aux symptômes dont on accuse l'hypertension. Si l'aspect symptomatique est une dimension importante dans la prescription des médicaments antihypertenseurs, il n'est qu'exceptionnellement un objectif du traitement; il est beaucoup plus souvent un parasite, tant pour le demandeur de soins que pour le médecin. On ne considérera par la suite que l'aspect préventif du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle. L'aspect symptomatique est pour l'essentiel affaire de cas particuliers.

4.1.3 Le modèle thérapeutique et les objectifs thérapeutiques des médicaments de l'hypertension artérielle

L'aspect symptomatique étant laissé de côté, l'objectif du traitement est alors de prévenir la survenue d'un événement, d'un accident évolutif. On entend par modèle thérapeutique une construction logique intégrant les connaissances de divers horizons pour expliquer qu'une intervention thérapeutique est bénéfique. Pour les médicaments réduisant la pression

artérielle, le modèle thérapeutique est très simple. Il peut être résumé ainsi : le risque accru de survenue de certains événements associé à l'élévation de pression artérielle peut être réduit par une baisse de pression artérielle. Les événements en question sont, pour les plus importants, les complications de la maladie athéromateuse, dont l'hypertension artérielle est un facteur de risque (au premier rang desquels viennent l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, l'hémorragie intracrânienne).

4.1.4 l'hypothèse d'isotropie

Le modèle thérapeutique repose implicitement sur l'hypothèse d'isotropie. Il existe une relation unique entre la pression artérielle et le risque, qui décrit les changements de risque en rapport avec des différences de pression artérielle entre individus. Cette relation fonctionnerait aussi à l'échelle individuelle, pour décrire le changement de risque associé à une baisse de pression artérielle chez un individu donné. Ce second terme de l'hypothèse d'isotropie n'est pas démontré, contrairement au premier.

4.1.5 La population cible du traitement antihypertenseur

La population cible du traitement est constituée des patients chez qui le traitement réduit substantiellement le risque. On définit ces patients comme des répondeurs en termes de risque (cf. plus loin § 4.1.6). La population de dissémination du traitement est composée des individus qui prennent réellement le traitement. Dans le modèle des populations⁴³, l'objectif de l'information thérapeutique est de réduire l'écart entre population cible et population de dissémination de la thérapeutique. Tous les répondeurs doivent être traités, et seulement eux.

Si l'on se limite à l'analyse de la pression artérielle comme seul déterminant du risque cardiovasculaire, il existe à première vue une superposition entre la population à risque (les

hypertendus) et la population cible de la thérapeutique. En termes de pression artérielle, les critères d'inclusion adoptés dans les essais cliniques recourent toujours un des aspects de la définition de l'hypertension artérielle selon l'Organisation Mondiale de la Santé (hypertension artérielle systolique, diastolique, pures ou associées).

4.1.5.1 Le bénéfice thérapeutique exprimé en absolu est très hétérogène

Un examen attentif des résultats des essais cliniques montre une forte disparité dans l'intensité du bénéfice, exprimée en différence de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès cardiovasculaire) entre les groupes de traitement^{GUE15}. Cette différence est, par construction, inférieure au risque du groupe contrôle non traité (ou traité par placebo). Or dans certains essais, la dimension du risque elle-même était très faible, de l'ordre de 1 événement pour 1000 personnes chaque année. Si l'on restreint le bénéfice du traitement au nombre d'événements évités pendant la durée de celui-ci, un grand nombre de sujets apparaissent traités pour rien. On a vu les différences majeures de prévalence de l'hypertension artérielle selon le seuil de définition, et selon le nombre de mesures intégrées dans la mesure du niveau de pression artérielle. La population cible devrait déjà être définie sur des procédures aussi rigoureuses que celles adoptées dans les essais cliniques^f.

4.1.5.2 La population cible définie sur les chiffres de pression artérielle n'intègre peut-être pas tous les bénéficiaires potentiels du traitement

^f Cependant, ces procédures varient d'un essai à l'autre, et il est difficile de savoir laquelle adopter : par exemple, dans les essais du Medical Research Council britannique, des infirmières mesuraient la pression artérielle lors des premières visites de sélection, et des médecins lors de la visite d'inclusion. Or la dernière mesure par un médecin, sur les mêmes individus, était en moyenne plus élevée que les précédentes par une infirmière.

A l'opposé, certains individus sont à haut risque sans pour autant que leur pression artérielle corresponde à la définition de l'hypertension, c'est à dire que ni leur pression artérielle systolique ni leur diastolique ne dépasse les seuils fatidiques. Leur risque élevé est lié à la présence d'autres facteurs de risque, dont l'effet est cumulatif, comme la cholestérolémie, le sexe masculin (pour l'infarctus du myocarde) ou le diabète, le tabagisme et l'âge (pour l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde). Si l'hypothèse d'isotropie est vraie, on peut s'attendre à ce que chez de tels individus ("normotendus" à haut risque), une baisse de leur pression artérielle diminue le risque dans la même proportion que ce qui a été observé dans les essais cliniques chez des hypertendus. Ainsi, des individus chez qui le traitement serait responsable d'une différence de risque importante ne sont pas traités parce qu'ils ne correspondent pas à la définition actuelle de l'hypertension artérielle, que tout le monde reconnaît être arbitraire.

4.1.6 Définitions des répondeurs

Dans le contexte de la recherche sur l'hypertension artérielle, la notion de réponse au traitement est souvent interprétée comme la baisse de pression artérielle[§]. Je l'utilise ici exclusivement pour désigner la modification du risque de survenue d'événements. Le concept de répondeur prend différents sens selon le moment où l'on se place.

La première définition est théorique, et ne peut jamais être vraiment matérialisée : les répondeurs sont les individus chez qui le traitement évite la survenue d'un événement sur une période donnée. A la fin d'un essai clinique, ce sont les individus chez qui la thérapeutique a prévenu un événement, qui serait survenu en absence de thérapeutique. L'observation

[§] Cette observation reflète la prééminence des conceptions physiopathologiques sur les conceptions thérapeutiques cliniques au sens dur, c'est à dire qui se limitent aux événements ayant un sens direct et évident pour la personne soignée, car réduisant la quantité ou altérant la qualité de la vie.

rétrospective des résultats des essais cliniques induit naturellement cette acception : la proportion de sujets à qui le traitement a évité un événement figure la proportion de répondeurs, les autres sont les non-répondeurs.

La seconde acception du répondeur correspond à la deuxième méthode proposée dans le protocole^{GUE15}. Elle compare le risque prédit et l'événement réellement survenu. Les répondeurs sont les individus à haut risque chez qui n'est pas survenu d'événement. Par rapport à la première définition, elle présente l'avantage d'être applicable en recherche dans deux buts: 1. Trouver des caractéristiques indicatrices de la réponse au traitement. 2. Evaluer la rentabilité d'un seuil de décision thérapeutique fondé sur la prédiction du bénéfice.

La troisième définition est la plus intéressante dans la mesure où elle est directement utilisable dans la décision thérapeutique. Les répondeurs sont définis par une différence de risque attendue supérieure à un seuil arbitraire donné. Cette différence de risque attendue est celle que l'on attribue *a priori* à la thérapeutique, en soustrayant le risque calculé sous traitement au risque calculé sans traitement. Cette troisième définition correspond à la première approche proposée dans le protocole^{GUE15}, la recherche d'interactions entre la thérapeutique et les caractéristiques de base des individus.

4.1.7 Les analyses en sous-groupes

De façon plus ou moins explicite et formelle, les analyses en sous-groupes, si fréquentes dans les comptes-rendus d'essais cliniques, visent à identifier les répondeurs. Leur pratique a été abondamment critiquée^{44,45,46,47,48} :

- Par définition, les sous-groupes ont un effectif plus modeste que la population dont ils sont issus. Or la taille de la population a été déterminée spécifiquement pour répondre à une question. L'examen de la même question sur des effectifs insuffisants augmente le risque de 2^{ème} espèce, de ne pas mettre en évidence une différence qui existerait réellement.

- La multiplication des tests augmente aussi le risque de première espèce, de mettre en évidence une différence qui ne serait pas réelle. La réalisation de comparaisons multiples devrait s'accompagner d'une diminution du seuil de signification nominal
- Les examens de la même question à l'échelle de la population et à l'échelle de sous-groupes ne sont pas indépendants. Lorsqu'un essai montre une différence à la limite de la signification, la probabilité pour un sous-groupe issu d'une partition complètement aléatoire de la population initiale de montrer une différence significative est voisine de 30%⁴⁹.

De nombreuses analyses en sous-groupes ont déjà été réalisées sur les essais qui nous intéressent (intervention antihypertensive); en voici quelques exemples:

- Dans l'essai du UK-MRC (United Kingdom Medical Research Council) consacré au sujets entre 35 et 64 ans, l'efficacité de l'un des deux traitements testés, le propranolol, disparaissait chez les fumeurs masculins²³. Ce résultat a été contredit par des essais ultérieurs : MAPHY⁵⁰ et IPPPSH⁵¹.
- L'essai MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)⁵² a montré un effet délétère de l'intervention chez les personnes présentant des anomalies électrocardiographiques basales (alors que l'on s'attendait plutôt à ce que ces sujets soient des bénéficiaires privilégiés). Ces résultats ont été corroborés par le HDFP⁵³ (Hypertension Detection and Follow-up Program) et l'essai d'Oslo¹⁷, mais non retrouvés dans l'essai IPPPSH⁵¹.
- L'essai HDFP a aussi étudié l'influence du niveau d'éducation sur l'effet de l'intervention: cette analyse en sous-groupes a été précisée par une régression logistique avec analyse d'interaction. Ce résultat ne semble pas avoir été confirmé ou infirmé par d'autres analyses.

4.1.8 Les méta-analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupes à partir des données de plusieurs essais regroupés en méta-analyses⁴ peuvent être rapprochées de celles conduites sur les essais géants⁵⁴. Elles peuvent suivre des objectifs différents.

Certaines sont manifestement réalisées dans le but de montrer que le bénéfice thérapeutique intéresse l'ensemble de la population recrutée dans l'essai ou les essais. Le message est que le traitement doit être généralisé à l'ensemble de la population qui correspond aux critères d'inclusion des essais. Des analyses en sous-groupes sur des critères fantaisistes (comme ceux établis selon les signes du zodiaque⁵⁵) illustrent la volonté pédagogique des auteurs.

Cependant, les méta-analyses en sous-groupes peuvent aussi préciser les éléments associés à la taille du bénéfice. Ainsi, avec Alain Froment et Marielle Gouton ^{GUE56}, nous avons analysé les résultats d'essais en les regroupant selon quatre grands profils d'individus inclus : les hypertendus âgés, les individus d'âge moyens avec hypertension modérée, les individus avec hypertension sévère, et les hypertendus survivants d'accident vasculaire cérébral^h. Chacun des profils correspondait à un niveau de risque assez homogène, et révélait un niveau de bénéfice thérapeutique absolu particulièrement contrasté par rapport aux autres profils. Ce type d'approche s'inscrit donc plus directement dans la problématique d'identification des répondeurs et de quantification du bénéfice thérapeutique. Les limites dans la précision de la description des profils sont évidentes.

Les résultats suggèrent une hétérogénéité de l'effet du traitement sur les événements coronariens : le rapport des cotes est estimé à 0,79 (intervalle de confiance (IC) à 95%: 0,68 à 0,92) chez les hypertendus âgés, et à 0,96 (IC à 95%: 0,81 à 1,14) chez les hypertendus

^h L'essai HDFP n'est pas inclus dans cette méta-analyse, dans la mesure où il compare deux systèmes de soins plutôt qu'il n'évalue au sens strict le traitement médicamenteux antihypertenseur.

modérés d'âge moyen. La même observation a été retrouvée indépendamment sur les mêmes données⁵⁷.

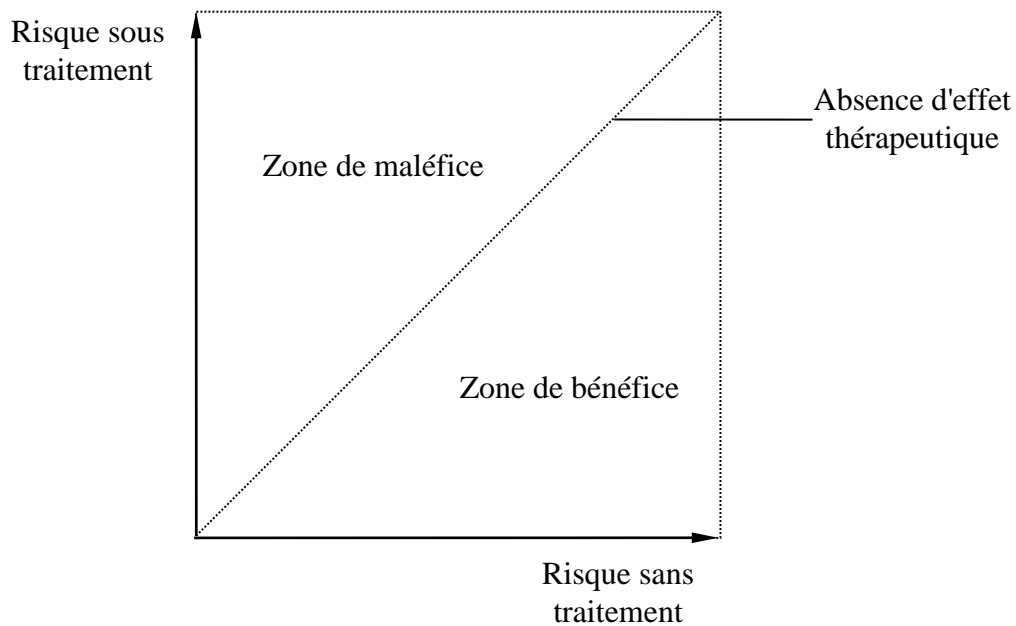
Ce travail présentait deux autres intérêts importants à souligner:

1. La mise en valeur du résultat correspondant à l'objectif principal de chaque essai a permis de conserver le bénéfice de la démarche expérimentale originale, en gardant toute sa valeur au test d'hypothèse. Cette attitude semble encore très peu adoptée en méta-analyse, alors qu'elle est susceptible de modifier l'estimation du niveau de preuve des données sources incluses dans la méta-analyse³³.
2. La question de la quantité d'effet était posée dans un aspect encore trop peu exploré: la sous-estimation du bénéfice lié à certaines contraintes expérimentales comme les sorties d'essai pour élévation de pression artérielle sévère. Ce point est repris dans la discussion.

4.1.9 L'exploration du modèle d'effet

Jean-Pierre Boissel⁵⁸ propose d'appeler modèle d'effet la relation entre le risque sous traitement et le risque sans traitement. Dans l'approche la plus simple, cette relation est estimée par une régression linéaire, l'axe des ordonnées figurant le risque sous traitement, celui des abscisses le risque sans traitement. La diagonale bissectrice indique l'identité des risques avec et sans traitement, donc l'absence d'effet thérapeutique. La partie du plan au dessus de la diagonale définit la zone de maléfice, où le risque sous traitement dépasse le risque sans traitement. La partie du plan en dessous de la diagonale est la zone de bénéfice, le risque sous traitement étant inférieur au risque sans traitement.

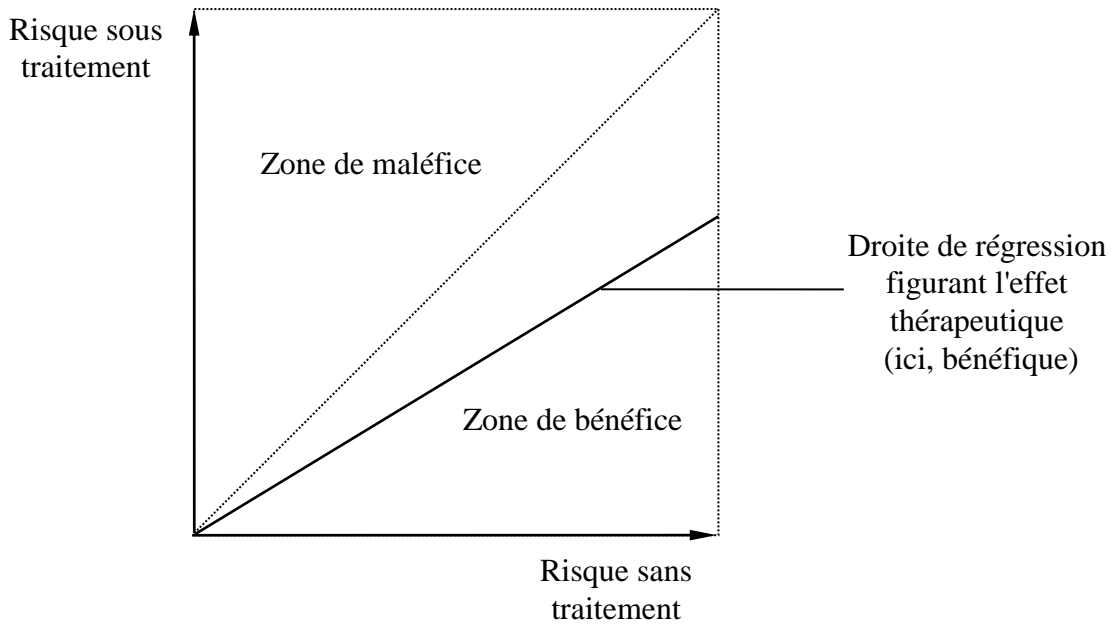
Figure 5 : Graphique du modèle d'effet



Les résultats peuvent se ranger en trois catégories, selon la signification statistique de la pente et de l'origine de la droite de régression.

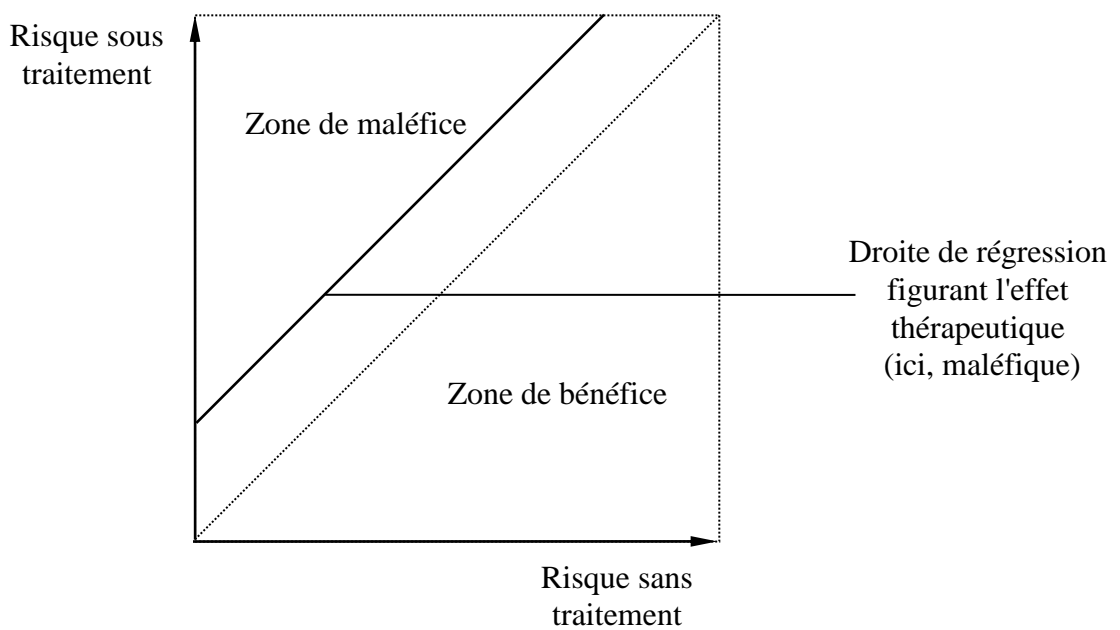
- 1) Lorsque la pente est significativement différente de 1, et que l'origine ne diffère pas de 0, le modèle d'effet est dit multiplicatif. Le risque sous traitement se déduit du risque sans traitement en le divisant par la pente de la droite de régression. Le rapport des risques ou risque relatif est constant pour toutes les valeurs du risque sans traitement. La différence des risques, ou bénéfice absolu, croît proportionnellement au risque sans traitement. Si la pente de la droite de régression est inférieure à un, le traitement est bénéfique; si elle est supérieure à un, le traitement est délétère. L'analyse des effets du traitement antihypertenseur selon le sexe en fournit une illustration.

Figure 6 : Modèle d'effet multiplicatif pur



2) Lorsque la pente se confond avec celle de la diagonale principale et que l'origine diffère de zéro, le modèle est dit additif. La différence des risques est constante pour toutes les valeurs du risque sans traitement.

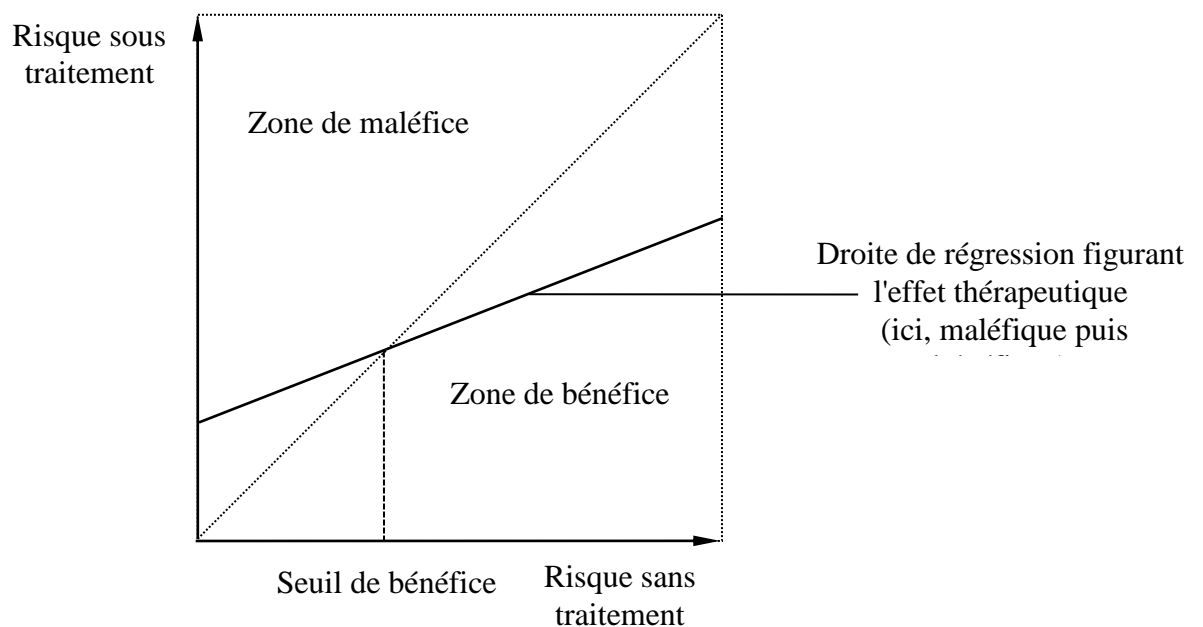
Figure 7 : Modèle d'effet additif pur



Le risque hémorragique sous traitement anticoagulant correspondrait à ce type de modèle d'effet⁵⁹.

3) Lorsqu'à la fois la pente diffère de celle de la diagonale principale et l'origine diffère de zéro, le modèle est dit mixte ou complet. Ce troisième modèle est illustré par la méta-analyse des essais de traitement antiarythmique après infarctus du myocarde⁶⁰. La droite de régression naît sur l'axe des ordonnées en un point figurant le risque sous traitement correspondant à un risque nul sans traitement. L'interprétation naturelle de ce point est le niveau de risque délétère attribuable au traitement. La droite présente une pente inférieure à un, qui lui fait croiser la diagonale principale. Le point de croisement représente le niveau de risque sans traitement pour lequel l'effet bénéfique annule l'effet délétère. Au delà, les bénéfices thérapeutiques l'emportent.

Figure 8 : Modèle mixte ou complet



Si un tel modèle représente bien la réalité, la prédiction du risque sans traitement permet de définir les répondeurs, dont le risque est au dessus du seuil ainsi défini. Hoes et al.⁶¹ ont appliqué cette approche à la mortalité totale, la survenue d'événements coronariens majeurs

ou d'accidents vasculaires cérébraux dans 7 essais de médicament antihypertenseur chez des hypertendus modérés. Le modèle d'effet semblait être multiplicatif pur pour les accidents vasculaires cérébraux, et mixte pour les événements coronariens et la mortalité totale, avec un seuil d'inversion du bénéfice à 6 décès pour 1000 patients années.

L'approche du modèle d'effet par régression linéaire simple pose des problèmes méthodologiques, qui sont repris au paragraphe suivant.

4.1.10 Les avantages potentiels de la disponibilité des données individuelles

On entend par données individuelles l'ensemble des caractéristiques enregistrées lors de l'inclusion et du suivi, pour tous les patients d'un essai clinique. Les avantages de la disponibilité des données individuelles ont été décrits en détail ^{GUE62, GUE63}. En résumé, la confiance dans les données augmente, la collaboration entre équipe est renforcée, et les possibilités d'analyses statistiques sont accrues. L'avantage le plus spécifique est la possibilité de conduire des analyses de survie et des analyses multivariéesⁱ, permettant d'explorer des relations entre variables, la modification de ces relations par le niveau des autres variables (interaction) ou par la prise en compte des autres relations (ajustement). L'analyse des interactions entre variables est particulièrement adaptée à la recherche des facteurs de modification de l'effet thérapeutique.

Sharp et collègues ont tenté de montrer que l'estimation des paramètres d'un modèle linéaire complet par les techniques de régression linéaire univariée était biaisée vers une majoration de l'effet thérapeutique avec les risques forts⁶⁴. Cependant leur démonstration repose sur l'hypothèse d'une variance de l'effet thérapeutique constante, peu réaliste. Ils

ⁱ L'application des techniques multivariées aux données résumées est assez limitée : elles sont appliquées sur des données moyennes, avec un petit nombre d'unités statistiques. Le nombre d'unités minimal conseillé dans un modèle multivarié serait dix fois celui du nombre de variables explicatives.

suggèrent que la recherche d'une interaction entre un score de prédiction du risque et l'effet thérapeutique est une façon non biaisée de tester l'hypothèse de modification du bénéfice avec le risque sans traitement. Cette technique a déjà été appliquée à la prédiction du bénéfice associé à la chirurgie de pontage coronarien⁶⁵.

4.2 Naissance conceptuelle du projet

Avant le lancement concret du projet INDANA, et dans d'autres domaines que l'hypertension artérielle, l'Unité puis le Service de Pharmacologie Clinique de Jean-Pierre Boissel se sont investis dans des projets de recherche importants orientés vers la prédiction individuelle du rapport bénéfice risque lié à une thérapeutique. Très tôt, il était apparu que la disponibilité des données individuelles était le meilleur moyen d'approcher ce problème.

En 1987, Jean-Pierre Boissel, Jean-Claude Peyrieux et Pierre Moleur ont proposé au groupe de liaison de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'Hypertension de financer un projet de méta-analyse sur données individuelles des essais consacrés à l'hypertension artérielle modérée (7 essais étaient alors recensés pour le projet). Cette demande de financement n'a pas abouti. L'argumentaire du projet était déjà orienté sur l'identification des individus à rapport bénéfice risque favorable, et les méthodes proposaient une recherche d'interactions dans des modèles de régression.

Jean-Pierre Boissel et Alain Leizorovicz avaient proposé aux investigateurs d'essais cliniques de bêtabloquants après infarctus du myocarde de former un groupe de collaboration, avec le même argumentaire. Ce projet a finalement été concrétisé par une analyse sur données en sous-groupes non publiées⁶⁶, les données individuelles n'ayant pas été accessibles.

Depuis, deux autres projets de méta-analyse sur données individuelles sont en cours dans le service de pharmacologie clinique de Lyon, l'un sur le traitement fibrinolytique à la phase

aiguë de l'accident vasculaire cérébral aigu ischémique⁶⁷, l'autre au traitement par amiodarone après infarctus du myocarde, regroupant deux essais puissants achevés récemment^{68,69}.

4.3 Calendrier de déroulement du projet INDANA

Le choix du projet INDANA comme thème de recherche pour mon DEA (année universitaire 1990-1991) a été arrêté dans les premiers mois de l'année 1990. Le premier travail a été d'identifier et localiser les responsables d'essais, ou les personnes clés pour avoir accès aux données individuelles. Les premières lettres de demande de données ont été envoyées en juin 1990 (cf. Lettre type en annexe). Plus de 300 lettres ont été adressées dans le cadre du projet INDANA seulement pour la collecte des données.

4.3.1 Réunions INDANA

Six rencontres ou réunions avaient été organisées avant la première réunion plénière du Comité de Pilotage, qui a pris place à Lyon en Avril 1995. Les fruits de cette première réunion plénière ont été concrétisés par la publication du protocole^{GUE15}. Les résultats préliminaires, obtenus sur les premiers fichiers disponibles, ont été présentés et discutés alors, mais deux ans ont été nécessaires pour aboutir à la première publication^{GUE70}.

La seconde réunion plénière se déroulera à Orlando en novembre 1997, satellite du congrès de l'*American Heart Association*.

Le tableau 2 indique les différentes réunions organisées pour le projet INDANA, et les dates des publications.

Tableau 2 : Calendrier des réunions INDANA

Date	Financement	Lieu	Participants	Essais représentés
06/90	Hoechst	Montréal	<i>FG</i> - <u>LaL</u> - <u>SMM</u>	STOP
11/90	BI	Dallas	<i>FG</i> - <i>JPB</i> - <u>JC</u> - <u>LF</u> - <u>RP</u> - <u>SMM</u>	HDFP - MRFIT - ANBPS
05/91	APRET	Louvain	<i>FG</i> - <i>JPB</i> - <u>AA</u> - <u>IS</u>	EWPHE
09/92	APRET	Nice	<i>FG</i> - <i>JPB</i> - <u>FB</u> - <u>SP</u>	UK-MRC
03/93	Searle	Anaheim	<i>FG</i> - <i>JPB</i> - <u>JC</u> - <u>LF</u>	HDFP - MRFIT - SHEP
05/94	APRET	Houston	<i>FG</i> - <i>JPB</i> - <u>ES</u> - <u>JC</u> - <u>LF</u> - <u>SP</u>	HDFP - MRFIT - SHEP - UK-MRC
04/95	APRET	Lyon	<i>FG</i> - <i>JPB</i> - <u>CC</u> - <u>FB</u> - <u>NS</u> - <u>LW</u> - <u>ES</u> - <u>JCo</u> - <u>LF</u> - <u>MP</u> - <u>RF</u> - <u>SP</u> - <u>TE</u>	HDFP - MRFIT - EWPHE - SHEP - STOP - Coope - UK-MRC - VA-NHLBI
06/95	MSD	Milan	<i>FG</i> - <u>SMM</u>	WHO-ISH*
09/95 : Publication du protocole d'INDANA dans Thérapie.				
01/96 : Publication d'une méta-analyse en sous groupes sur données résumées.				
06/96	Solvay Pharma	Glasgow	<i>FG</i> - <u>SMM</u>	WHO-ISH*
06/96	APRET	Nouvelle Orléans	<i>FB</i> - <i>JPB</i> - <u>JC</u> - <u>LF</u>	HDFP - MRFIT - SHEP
05/97	WHO-ISH	St Jean Cap Ferrat	<i>FG</i> - <i>JPB</i> - <u>JC</u> - <u>CB</u> - <u>RC</u> - <u>RF</u> - <u>SY</u> - <u>SMM</u>	WHO-ISH* EWPHE - HDFP - HYVET
05/97 : Première publication de résultats INDANA : effet du traitement antihypertenseur par sexe				
06/97	MSD	Milan	<i>FG</i> - <u>LiL</u> - <u>RF</u>	EWPHE - SYST-EUR - PATS
11/97	APRET, Searle et Servier	Orlando	<i>FG</i> - <i>JPB</i> et autres	HDFP - MRFIT - EWPHE - UK-MRC - ANBPS - SHEP et autres

Membres de l'unité de gestion des données

FG François Gueyffier (responsable du projet)
JPB Jean-Pierre Boissel (directeur de recherche)
CC Catherine Cornu (responsable du projet TASPP, méta-analyse sur données individuelles du traitement fibrinolytique dans l'accident vasculaire cérébral)
FB Florent Boutitie (biostatisticien)
LW Li Wei (statisticienne épidémiologiste)
NS Nigel Strang (informaticien)

Responsables d'essais

AA Anton Amery (EWPHE)
CB Christopher Bulpitt (HYVET)
ES Eleanor Schron (NHLBI, SHEP)
JC Jeffrey Cutler (NHLBI, HDFP)
JCo John Coope (Coope)
LF Lawrence Friedman (NHLBI, MRFIT)
LaL Lars Lindholm (STOP)
LiL Liu Lisheng (PATS)

MP Mitchell Perry (VA-NHLBI)
RF Robert Fagard (EWPHE)
RP Ronald Prineas (ANBPS)
SP Stuart Pocock (UK-MRC)
TE Tord Ekblom (STOP)

Responsable et membres du groupe WHO-ISH

SMM Stephen Mac Mahon
SY Salim Yusuf
RC Rory Collins

Financement :

APRET Association pour la Promotion de la Recherche en Evaluation des Thérapeutiques

Firmes pharmaceutiques ayant participé au financement de réunions :

Boehringer Ingelheim
Hoechst
MSD : Merck Sharp et Dohme
Searle
Servier

4.3.2 Réception des fichiers de données

La comparaison des dates de réception des fichiers avec les dates de publication des premiers résultats montre que les données des études les plus anciennes ne sont pas les plus simples à obtenir (tableau 3). Le délai le plus court est celui de l'essai du Medical Research Council britannique consacrée aux personnes âgées (un an). Les essais financés par le système public aux Etats Unis ont été récupérées dans des délais raisonnables, et même inférieurs au délai officiel de mise à la disposition du public (trois ans après la publication) pour l'essai SHEP. Les essais dont les données sont encore inaccessibles ont tous été publiés au plus tard en 1980. Le motif systématiquement avancé est l'absence d'archivage efficace des données (les données ont été détruites, ou les dossiers médicaux n'ont jamais fait l'objet d'une saisie informatique et sont à ce jour inaccessibles).

Tableau 3 : Calendrier d'obtention des données dans INDANA

Année de publication	Données non disponibles	Année de publication	Données obtenues	Année d'obtention
1964	Hamilton	1977	VA/NHLBI	1995
1966	Wolff	1979	HDFP	1992
1967	VAS1	1980	ANBPS	1991
1970	VAS2	1982	MRFIT	1992
1973	Weddel	1985	EWPHE	1991
1979	USPHS	1985	UK-MRC-1	1993
1980	Oslo	1986	Coope	1991
		1989	SHEP-PS	1996
		1991	SHEP-FS	1994
		1991	STOP	1994
		1992	UK-MRC-2	1993

En gras figurent le premier et le dernier jeu de données reçues.

4.4 Organisation formelle du projet

Les difficultés pratiques et techniques pour la gestion de la base de données INDANA ont conduit à définir précisément un cahier des charges et un cahier des procédures. Le premier temps a été effectué dans le cadre d'un contrat Européen sur la faisabilité des registres d'essais cliniques (le projet FICHTRE⁷¹, responsable scientifique : Pr. Jean-Pierre Boissel), où le projet INDANA représentait le troisième type de registre d'essai (cf. § 9.2.2). Outre les aspects techniques, ces rapports insistaient sur la philosophie de partage des responsabilités dans la conduite du projet. Les responsables d'essais sont en effet invités à participer aussi activement qu'ils le désirent. Ils sont au minimum coauteurs de toutes les publications de résultats. Ils peuvent les discuter directement au cours de réunions régulières, et proposent les analyses qui leur paraissent importantes. La gestion des données est assurée par l'unité centrale, mais peut, si le Comité de Pilotage le décide, être décentralisée pour des analyses spécifiques. Ces points s'opposent aux modalités de gestion de bases de données comparables, assurées par d'autres équipes, n'ayant pas le même souci d'impliquer les collaborateurs dans les analyses.

Les modalités de collaboration sont stipulées dans un contrat, signé par les représentants de l'unité de gestion des données et par le représentant de l'essai clinique (cf. *Annexe § 11*).

4.5 Bilan de la collecte des données

4.5.1 Bilan actuel

Trois essais ont été publiés après la soutenance de mon DEA en septembre 1991, aboutissant au bilan actuel indiqué dans le tableau 4. La réception des autres fichiers aux dates indiquées dans le tableau précédent 3 se poursuit donc bien après le DEA.

Tableau 4 : Bilan de la collecte des données

Essais	Patients	Patients années	AVC non mortels	IDM non mortels	Décès toutes causes	Evénement majeurs
Données non (encore ?) disponibles						
7 essais	1 964	9 112	36	42	69	147
Données collectées de 1991 à 1996						
11 essais	53 799	270 598	832	1 356	3 299	5 487
Total	55 763	279 710	868	1 398	3 368	5 634
% / total	96,5%	96,7%	95,8%	97,0%	97,9%	97,4%

La représentativité de la base de données INDANA est assurée dès 1994. Depuis, deux essais mineurs ont été intégrés (l'essai SHEP-pilot, et l'essai de faisabilité VA-NHLBI), mais leur contribution est extrêmement modeste en termes de quantité d'information (2,9% des patients, 1,1% des patients-années, 1,3% des événements majeurs). Des informations résumées sur les essais peuvent être trouvées dans les tableaux des publications (tableau 1 de la méta-analyse sur données résumées^{GUE56}, tableau 2 du protocole^{GUE15}, tableau 1 de la méta-analyse selon le sexe^{GUE70}). Des informations plus complètes figurent en annexe sous forme de résumés standardisés des comptes rendus publiés des essais. La plupart de ces résumés sont le fruit du travail⁷² du groupe qui assure la continuité du travail capital réalisé par Marielle Gouton dans sa thèse de médecine.

Deux autres essais vont probablement grossir le contenu de la base : l'essai PATS, dont les premiers résultats ont été publiés fin 1995 en anglais dans un journal chinois¹⁸, et l'essai SYST-EUR²², dont les premiers résultats ont été présentés lors du congrès de la Société

Européenne d'Hypertension à Milan en juin 1997. Le projet INDANA est donc un processus dynamique, qui se poursuivra après la fin de cette thèse.

4.5.2 Analyse des difficultés de collecte des données

Les principaux obstacles rencontrés ont été les défauts d'archivage des données, la difficulté à identifier la personne clé pour accéder aux données, et la motivation des investigateurs responsables.

Les défauts d'archivages des données sont l'explication fournie pour l'ensemble des essais dont les données sont restées inaccessibles. Cependant, l'essai SHEP-pilot qui semblait appartenir à cette catégorie, a finalement pu être intégré par un concours de circonstances m'ayant fait rentrer en contact avec Karla Kerlikowske, dans le cadre de la Collaboration Cochrane. De même, le fait de jouer un rôle dans le comité de pilotage du projet et de co-signer toutes les publications de résultats semble avoir séduit au moins un responsable d'une autre petite étude marginale, dont les données auraient été très difficiles à retrouver.

La motivation des responsables est bien entendu une clé du succès de la demande. Si les données des essais financés par le National Heart, Lungs and Blood Institute des Etats Unis sont légalement accessibles à la communauté scientifique, leur accès reste très réservé. L'image de Jean-Pierre Boissel dans cet institut liée à une collaboration ancienne dans les essais cliniques et les méta-analyses, a permis d'établir aisément les premiers contacts. Il a fallu néanmoins argumenter sérieusement l'intérêt du projet et montrer la rigueur de sa conduite avant d'accéder aux données. Le rôle important dévolu aux responsables d'essais dans la publication des résultats, défini clairement dans le contrat, avec des procédures entérinées unanimement lors de la première réunion plénière, a sans doute été déterminant^j.

^j Ce ne sont pourtant pas des raisons politiques ou diplomatiques qui ont présidé à l'adoption d'une telle philosophie de collaboration dans le projet INDANA. C'est bien plus le fruit d'une sensibilité partagée entre Jean-

Dans le cas d'un essai, l'acceptation du projet n'a pu être obtenue que par rencontre directe impliquant Jean-Pierre Boissel et assortie d'autres engagements dans des projets de collaboration. Dans le cas d'un autre essai, la conviction des responsables n'a pu être emportée que par des discussions multiples de personnalités intermédiaires, convaincue de l'intérêt d'INDANA ou impliquée dans le comité de pilotage, et impliquées dans d'autres projets avec ces mêmes responsables. Enfin pour les essais du Medical Research Council britannique, les responsables avaient fini par accepter l'idée que le projet INDANA était digne d'intérêt, mais ils ne désiraient en aucun cas y être impliqués directement. C'est donc par l'intermédiaire de Stuart Pocock, responsable de certaines analyses sur les données de ces essais, que les fichiers ont pu être transmis et intégrés à la base INDANA.

La modeste expérience acquise au long du projet INDANA suggère qu'il faut s'intégrer dans une équipe reconnue dans le domaine des essais cliniques et de la méta-analyse, qu'il ne faut pas se décourager au premier obstacle, qu'il ne faut pas hésiter à essayer plusieurs pistes (mais en prenant garde de ne pas froisser la susceptibilité de certains responsables), et qu'il est utile de disposer d'une certaine monnaie d'échange.

4.6 Contrôle de qualité des données

Chaque fois qu'un fichier de données est reçu, différentes étapes sont nécessaires à son intégration au fichier d'analyse final:

- Lecture approfondie du protocole et des publications
- Lecture informatique du support de transfert
- Archivage de la copie du support initial et de la documentation des fichiers

Pierre Boissel et moi-même, visant à ce que le maximum d'information utile soit extrait des données, et que tous les participants impliqués puissent être réellement motivés grâce à l'écoute et la prise en compte attentive de toutes leurs suggestions, commentaires ou critiques.

- Première extraction des données vers le logiciel d'analyse
- Tests de concordance entre descriptif et contenu des fichiers
- Vérification de la plausibilité biologique des données
- Tests de concordance entre données publiées et données extraites du fichier
- Seconde extraction des données et intégration au fichier d'analyse final

Différents niveaux de difficultés ont été rencontrés, reflétant le degré de professionnalisme des équipes de gestion des essais, la complexité de l'infrastructure mise en oeuvre, la distance entre le fichier transmis et celui qui a servi de base à la publication (essais ANBPS, EWPHE et STOP). L'étape de lecture informatique n'a jamais été un problème de plus d'une journée, grâce à l'efficacité du département informatique du Service de Pharmacologie Clinique. Les autres données sont parvenues sur disquettes, ou par transfert électronique sur l'Internet (UK-MRC).

Le travail de contrôle des données n'a pas mis en évidence d'éléments susceptibles de modifier les résultats des méta-analyses sur données résumées (voir détails dans la publication 10.3.3). Il est nécessaire pour utiliser avec une certaine confiance les données de base dans les analyses multivariées.

Le travail direct sur les données, et les contacts fréquents des responsables de l'essai australien, ont permis de révéler et confirmer un aspect méthodologique si peu apparent dans les comptes-rendus de l'essai pour qu'il n'avait jamais été signalé ni pris en compte dans les nombreuses synthèses qui ont inclus ses données. Le suivi était définitivement interrompu après la survenue d'événements dits "terminal end-points". Ces événements étaient aussi divers qu'un décès, un infarctus non fatal, ou une hémorragie au fond d'oeil. Même rétrospectivement si l'on disposait des moyens financiers, il ne serait pas possible de connaître l'incidence des décès par une enquête administrative, en raison de l'absence de système administratif de notification des décès en Australie à l'époque où a été réalisé l'essai. Toute

analyse portant sur une partie de ce critère de jugement combiné s'expose à un biais de censure. Prenons l'exemple des hémorragies au fond d'oeil. C'est un marqueur de la sévérité de l'hypertension artérielle, donc du risque d'accident vasculaire cérébral. Pour les patients ayant eu une telle hémorragie et ultérieurement un accident vasculaire cérébral, seule l'hémorragie au fond d'oeil aura été notée; or le traitement antihypertenseur a une influence sur l'incidence des AVC, et probablement des hémorragies au fond d'oeil. Certains AVC auront donc été ignorés, l'incidence des AVC ignorés étant dépendante du groupe thérapeutique, probablement plus fréquente dans le groupe placebo.

4.7 Elargissement de la collaboration autour d'INDANA

A côté des travaux dont je suis responsable et que cette thèse rapporte, le fichier INDANA a conduit et devrait conduire à d'autres travaux de recherche, dont certains aspects sont développés au § 6. *Analyses ancillaires*.

- Etude de la variabilité de l'effet du traitement antihypertenseur dans le temps, par Florent Boutitie (Service de Pharmacologie Clinique, Lyon).
- Etude des conséquences de la prise en compte des pressions artérielles dans le suivi sur l'estimation de l'effet du traitement antihypertenseur (courbe en J et hypothèse d'isotropie), par Florent Boutitie.
- Illustration des méthodes d'identification des répondeurs et de l'estimation de la précision du bénéfice thérapeutique, par Li Wei (Service de Pharmacologie Clinique, Lyon).
- Etude des différences d'effet du traitement antihypertenseur entre femmes ménopausées et femmes avant la ménopause, par Karla Kerlikowske (Veterans Administration, San Francisco).
- Etude de l'effet du traitement antihypertenseur chez les diabétiques et les non-diabétiques, par Michel Lièvre (Service de Pharmacologie Clinique, Lyon).

- Etude de l'effet du traitement antihypertenseur sur les paramètres de la fonction rénale, par Maurice Laville (Service de Néphrologie, Lyon).
- Etude de l'effet du traitement antihypertenseur chez les personnes de plus de 80 ans, par Christopher Bulpitt (Hammersmith Hospital, Londres).
- Etude de l'effet du traitement antihypertenseur chez les personnes avec hypertension systolique limite, c'est à dire entre 140 et 160 mm Hg, par Jeffrey Cutler (National Heart, Lungs and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA).

5. L'analyse principale

5.1 Objectif principal du projet INDANA

Identifier et décrire (1) le profil des individus hypertendus qui bénéficient le plus du traitement, et (2) le profil des patients qui n'en bénéficient pas.

5.2 Les essais

5.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des essais dans le projet INDANA sont : 1) le respect des principes minimaux de bonne méthodologie, avec une allocation dans les groupes de traitement véritablement aléatoire, la disponibilité des résultats en intention de traitement; 2) la comparaison d'une intervention médicamenteuse antihypertensive à un placebo, ou à l'absence d'intervention spécifiquement dirigée contre l'hypertension; 3) l'adoption de critères de jugement cliniques comme critère principal; 4) la disponibilité des données individuelles.

L'inclusion des données issues des essais HDFP et MRFIT a été discutée lors de la réunion plénière du comité directeur du projet à Lyon en avril 1995. Ces essais présentent comme particularité de tester un système de soins spécifiquement orienté vers la prévention, par comparaison avec le système de soins habituels. Dans le programme HDFP, le système de soins spécialisés était orienté vers l'hypertension artérielle, alors que dans l'essai MRFIT, le système était orienté vers trois facteurs de risque : hypertension artérielle, hypercholestérolémie et tabagisme. Les deux essais mêlent donc d'autres interventions que le traitement médicamenteux (et des interventions vers d'autres facteurs de risque pour l'essai MRFIT), les patients savaient bien évidemment à quel groupe ils appartenaient, et ils étaient suivis de façon différente dans les deux groupes. Pour les responsables de l'essai HDFP, l'effet observé est lié à la baisse de pression artérielle d'après des analyses statistiques spécifiques^{k,73,74}. Pour l'essai MRFIT, il a été décidé de ne tenir compte ni des 4854 patients non hypertendus (auxquels le traitement antihypertenseur n'était pas appliqué), ni parmi les hypertendus des 4078 patients fumeurs, pour lesquels l'intervention pour réduire le tabagisme semblait avoir un certain impact. L'intervention diététique dirigée contre l'hypercholestérolémie n'aurait eu, elle, qu'un impact modéré dont les conséquences sur les événements cliniques devrait être négligeable. Ainsi, des 12866 patients randomisés dans l'essai MRFIT, seuls 3934 hypertendus non fumeurs ont été retenus pour l'analyse^l. Pour les deux essais HDFP et MRFIT, il a été décidé de réaliser des analyses de sensibilité, pour vérifier que leur prise en compte n'expliquait pas ou n'influçait pas d'une façon trop déterminante les résultats obtenus.

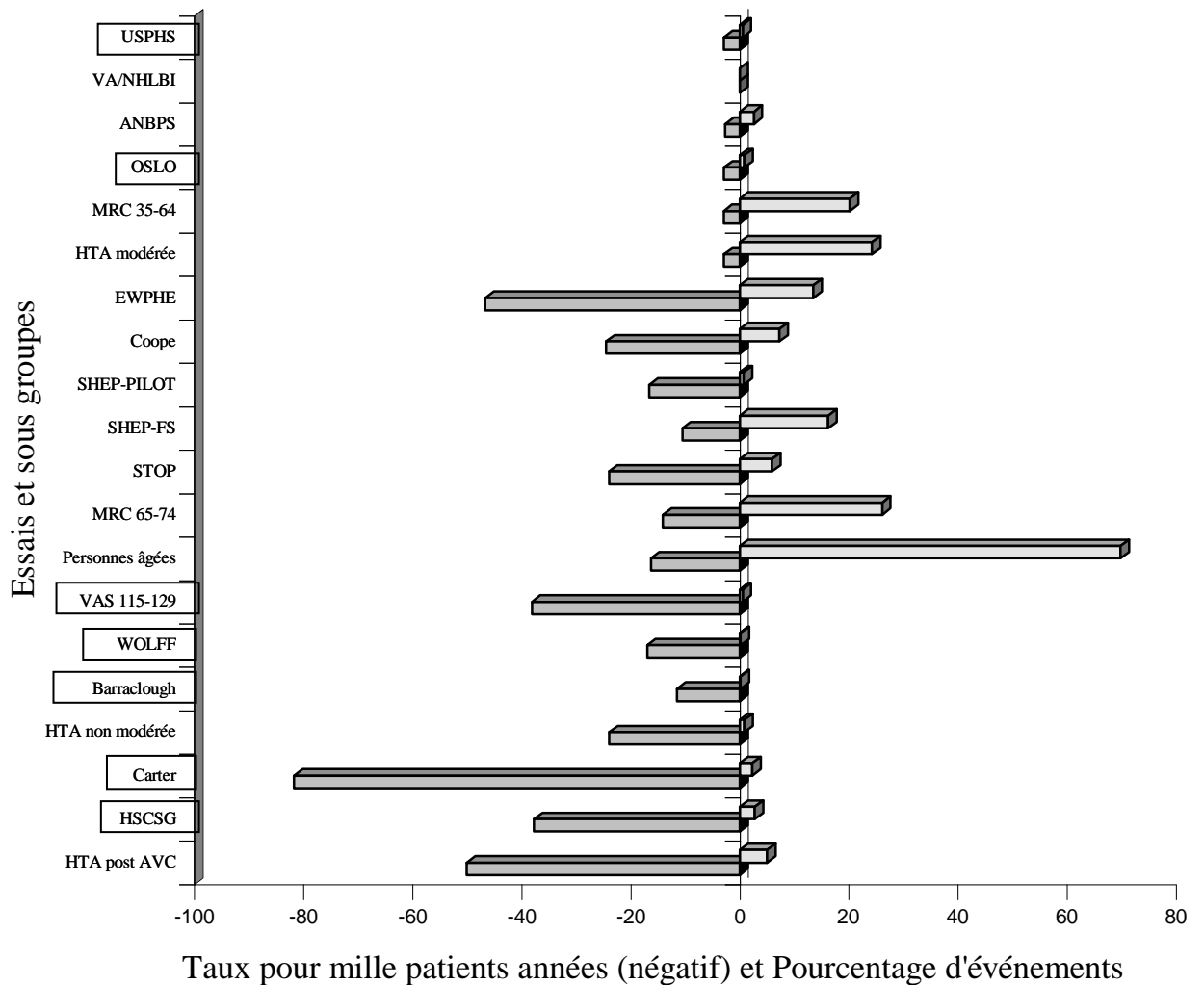
^k Les auteurs ont estimé dans un modèle logistique la part de la réduction de risque observée qui était attribuable à la pression artérielle dans le suivi.

^l Seuls les non fumeurs ont été retenus pour les analyses concernant l'effet thérapeutique; pour la construction de modèle de prédiction du risque, tous les hypertendus ont été inclus, fumeurs ou non.

5.2.2 Les essais non inclus en raison de l'inaccessibilité des données

Les essais correspondant aux critères d'inclusion dont les données n'ont pas pu être récupérées figurent dans le tableau 3. Le nombre d'années de suivi et d'événements qu'ils représentent, sans être négligeable, est très faible au regard du volume des données collectées (tableau 4). Il est peu probable que ces données puissent modifier les résultats obtenus sur les données disponibles de façon significative.

Figure 9 : Mortalité cardiovasculaire dans les groupes contrôle



La figure 9 indique la part représentée par les essais et leurs sous-groupes dans l'ensemble des données théoriquement à inclure dans INDANA, en termes de nombre de décès cardiovasculaires. Les essais dont les données ne sont pas disponibles sont signalés par un sigle encadré. Le versant négatif de l'axe des abscisses donne le taux de décès cardiovasculaire par essai, montrant à quel point les essais post accident vasculaire cérébral et l'essai de la Veterans Administration se distinguent par leur taux d'événements élevés.

Les essais ayant inclus des individus avec hypertension artérielle sévère ne sont pas encore représentés dans INDANA. Il est peu probable que de nouveaux essais soient réalisés contre placebo ou l'absence de traitement dans une telle population, tant la probabilité de bénéfice est

forte chez ces individus. Parmi les trois essais de ce sous groupe, seul l'essai de la Veterans Administration n'avait pas une puissance négligeable, même si les effectifs inclus n'ont pas été calculés selon les règles de l'art. Il n'est pas impossible que l'on finisse par découvrir le lieu d'archivage de ces données, qui ont une valeur autant symbolique qu'analytique. La particularité de cet essai est le recrutement d'individus avec pression artérielle très élevée, évoluant beaucoup moins vers la baisse dans le groupe contrôle qu'il n'est habituel dans les autres essais, l'écart de pression artérielle enregistré entre les groupes étant lui aussi d'une ampleur inhabituelle. Or la réduction relative du risque, quoique avec un intervalle de confiance assez large, est très importante dans cet essai (cf. Résumé standard VA 115-129 en annexe). L'apport potentiel de ces données dans l'évaluation de l'hypothèse d'isotropie serait peut-être important. Les deux autres essais dans le sous-groupe des hypertendus sévère ne représentent qu'une quantité infime de l'information.

De la même façon, les deux essais du sous-groupe hypertendus survivants d'accident vasculaire cérébral ne sont pas disponibles dans la banque de données INDANA. L'influence de ces données manquantes a été explorées indirectement dans le travail de synthèse qui va être publié dans la revue *Stroke*^{GUE75}. Cette influence semble mineure au regard du volume de données de l'essai PATS, qui devraient bientôt être intégrées à la base de données INDANA. La synthèse des données publiées et des données non publiées extraites d'INDANA suggère qu'il n'y a pas d'interaction entre la disponibilité des données et l'effet thérapeutique, dans ce sous-groupe particulier d'individus.

Les deux essais du sous-groupe des hypertendus d'âge moyen dont les données sont inaccessibles sont des essais peu puissants, représentant une quantité d'information négligeable.

L'essai dont les données sont manquantes dans le sous-groupe hypertendus âgés (Sprackling) est tout à fait négligeable en termes de quantité d'information. Il n'est pas indiqué pas sur la figure 9 ci dessus car seule la mortalité totale était disponible.

Il aurait été plus satisfaisant de disposer de toutes les données. Les données manquantes soulignent que la disponibilité des données individuelles ne concerne que rarement l'ensemble des données publiées, ce qui peut expliquer une part des différences observées en comparant les résultats obtenus sur données individuelles à ceux sur données résumées (cf. § 7.2. *La méthodologie de la définition de la population cible de la thérapeutique : un argumentaire pour les méta-analyses sur données individuelles*).

La frontière pour la définition des données "anciennes" non récupérables semble pouvoir être située autour de l'année 1980.

5.2.3 Essais non retenus pour raisons méthodologiques

Certains essais parfois retenus dans des méta-analyses publiées sur données résumées, n'ont pas été retenus dans INDANA.

Il a été décidé lors de la première réunion plénière du comité de pilotage à Lyon, de ne pas tenir compte des patients inclus dans l'essai australien dans les analyses principales du projet INDANA, pour les raisons exposées au § 4.6. *Contrôle de qualité des données*.

L'essai signé par Hamilton¹¹, l'essai STONE et l'essai SYST-China (encore en cours de réalisation) n'ont pas été retenus en raison d'une allocation alternative. Ce terme signifie que dans un centre, les patients sont inclus alternativement dans un des groupes de traitement puis dans l'autre. Cette méthode expose aux biais d'allocation puisque celle ci est prévisible, et plus ou moins consciemment, le médecin recruteur peut privilégier l'allocation dans un groupe suivant le profil des individus.

Le compte rendu de l'essai signé par Kuramoto⁷⁶ utilise le terme de randomisation, mais la description de l'allocation des traitements n'apparaît pas comme une véritable randomisation. Une discussion directe avec le Dr Kuramoto en mai 1997, à laquelle participait le Dr Cindy Mulrow, n'a pas permis d'éclairer définitivement ce point. De toutes façons, les données individuelles de cet essai sont inaccessibles en raison de l'absence d'archivage.

L'essai de la Veterans Administration, consacré aux hypertendus avec une pression artérielle diastolique entre 90 et 114 mm Hg et habituellement considéré comme le premier essai favorable au traitement de l'hypertension artérielle modérée²⁸, n'a pas été retenu en raison du taux rédhibitoire de perdus de vue (15%) pour la mortalité.

5.3 Critères de jugement

Les critères de jugement à explorer ont été choisis après discussion lors de la première réunion plénière à Lyon en avril 1995. Sept catégories d'événements ont été retenues.

- Décès par accident vasculaire cérébral.
- Accidents vasculaires cérébraux, mortels ou non, à l'exclusion des accidents ischémiques transitoires.
- Décès par infarctus du myocarde, incluant les morts subites, définies comme un décès sans cause apparente et survenant moins de 24 heures après la survenue de symptômes.
- Événements coronariens majeurs, mortels ou non. Dans l'essai HDFP, la notification d'un infarctus du myocarde non mortel pouvait provenir de trois sources différentes : l'analyse séquentielle des électrocardiogrammes, les réponses à un autoquestionnaire de Rose en fin d'essai, ou à l'interrogatoire des individus par des personnes entraînées lors de visites de suivi à 2 et 5 ans. La troisième modalité a été retenue en raison de sa plus grande similitude avec les données des autres essais cliniques.
- Décès d'origine cardiovasculaire, incluant les embolies pulmonaires.

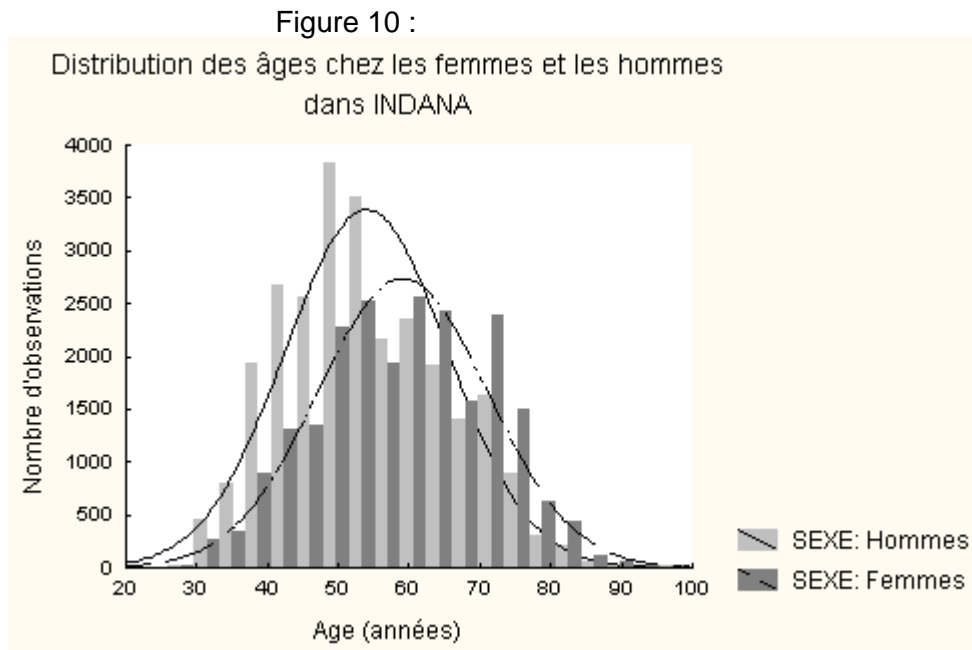
- Événements cardiovasculaires majeurs, combinant les précédents.
- Décès quelle qu'en soit l'origine.

Ces critères sont déjà nombreux. Ils ont été choisis en raison de leur disponibilité et leur similitude dans les différentes essais, et de leur caractère robuste. D'autres événements cardiovasculaires sont connus pour être liés à l'hypertension artérielle, comme la claudication intermittente, l'insuffisance cardiaque ou l'angine de poitrine, mais leur notification est beaucoup plus sujette à variation. Parmi ces critères de jugement, seule l'insuffisance cardiaque a fait l'objet de méta-analyses^{GUE56}. C'est le seul critère pour lequel l'effet thérapeutique s'avérait significatif dans les trois essais consacrés à l'hypertension artérielle sévère, qui n'avaient recruté que 334 patients au total. Le bénéfice relatif apparaissait majeur (rapport des cotes à 0,14, avec un intervalle de confiance à 95% entre 0,05 et 0,41), associé au bénéfice absolu le plus fort observé dans cette méta-analyse : le nombre de patients qu'il faut traiter pour éviter un événement a été estimé à 24 par an.

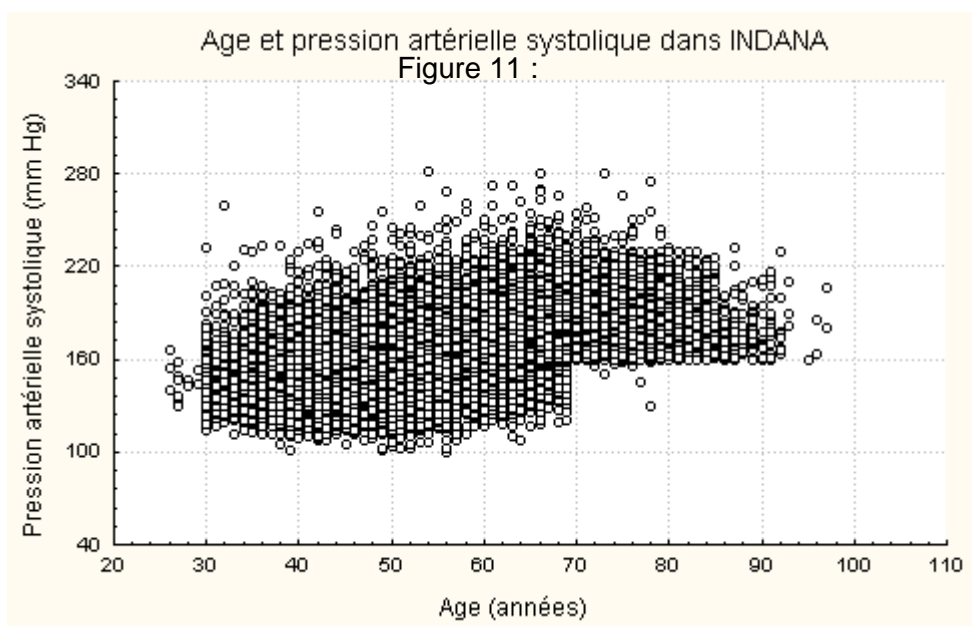
Les données épidémiologiques récentes montrent un accroissement de la prévalence de l'insuffisance cardiaque et des décès qui lui sont imputables, alors que les décès coronariens et par accident vasculaire cérébral ont considérablement diminué pendant les dernières décennies. Ces données constituent un argument contre l'explication simple qui attribue la réduction des décès par infarctus et accident vasculaire cérébral à la très large prescription d'antihypertenseurs.

5.4 Description succincte de la population constituée par la base de données INDANA

Les femmes sont en moyenne plus âgées que les hommes dans INDANA, ce qui explique la possibilité de phénomène de confusion lorsque les analyses intéressant le sexe ne sont pas ajustées sur l'âge et réciproquement.

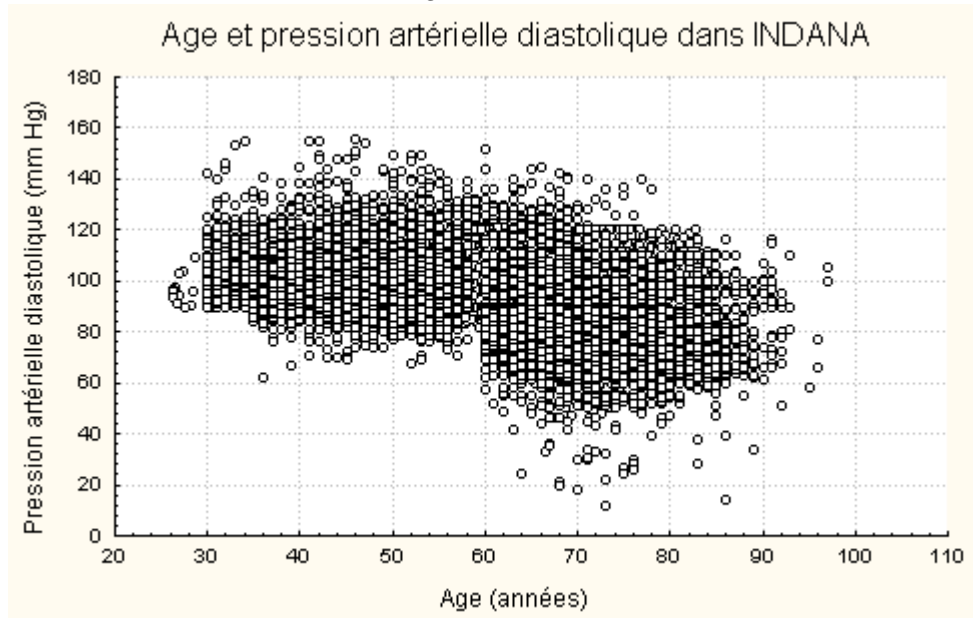


Au delà de 70 ans, ne sont plus représentées que les pressions artérielles supérieures à 160 mm Hg. Entre 30 et 70, l'éventail de pression artérielles systoliques est large. La corrélation âge et pression artérielle systolique est positive.



Avant 60 ans, il n'y a pas ou peu d'individu avec pression artérielle diastolique < 70 mm Hg. Au delà de cet âge, l'éventail de pression artérielle diastolique est large. La corrélation âge et pression artérielle diastolique est négative.

Figure 12 :



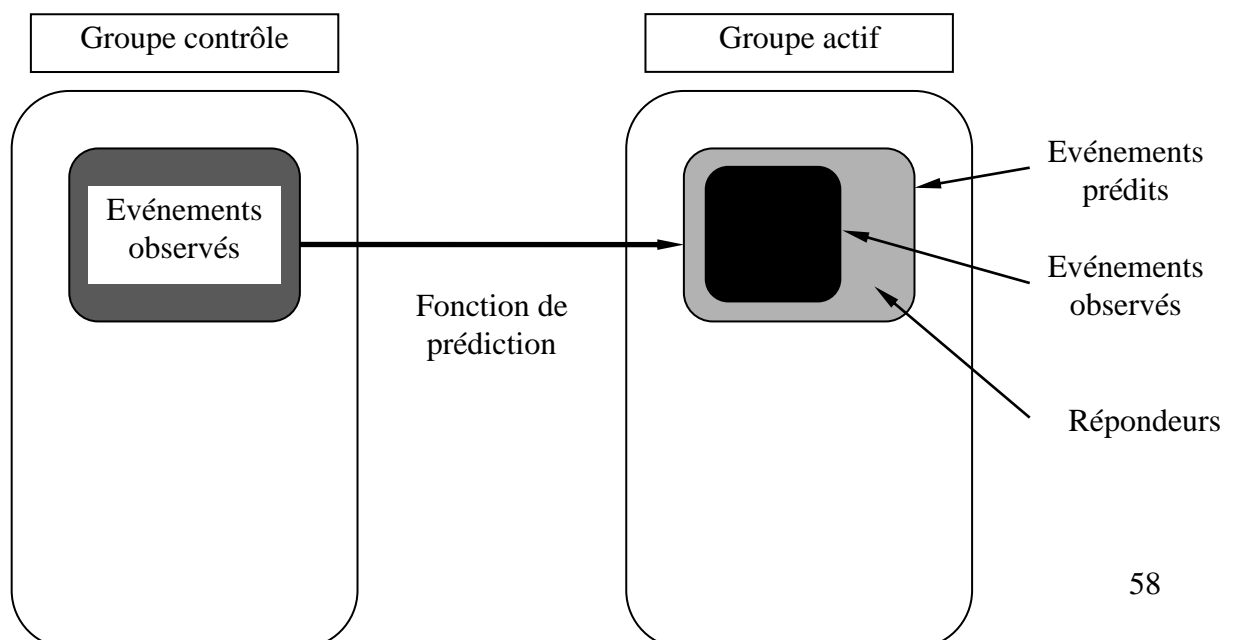
5.5 Méthodes d'identification des répondeurs

Trois méthodes ont été imaginées dès le début du projet pour atteindre ces objectifs: 1) l'identification directe des répondeurs; 2) la recherche d'interactions; et 3) l'exploration du modèle d'effet. Elles ont été exposées dans le rapport du DEA, et reprises en annexe dans la publication du protocole^{GUE15}. Seule la seconde méthode a été explorée à ce jour sur les données d'INDANA. La troisième méthode, l'exploration du modèle d'effet, est en cours d'application sur les données de l'essai EMIP-FR⁷⁷. Elle pose des problèmes spécifiques et encore non résolus, comme la taille idéale des unités statistiques, la dépendance de l'indice d'efficacité au risque sans traitement, les limites de validité de l'ajustement statistique.

5.5.1 Identification directe des répondeurs

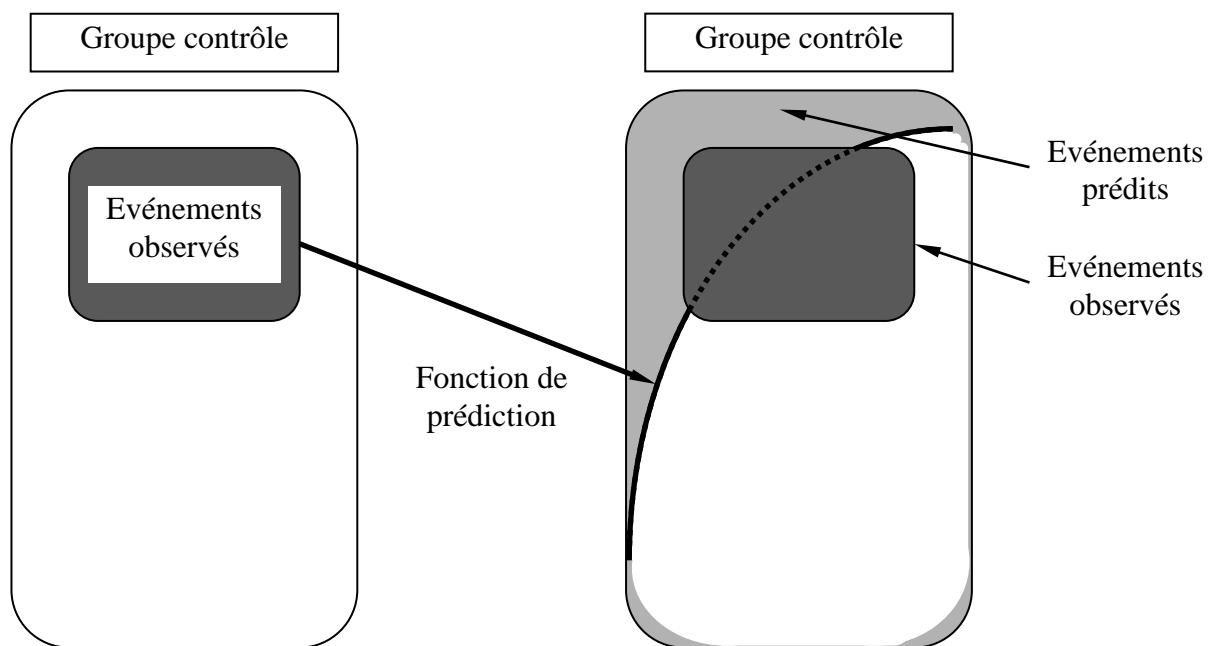
Cette "première méthode" correspond à l'approche du concept théorique de répondeur par la seconde acception de ce terme (cf. paragraphe 4.1.6 *Définitions des répondeurs*). Dans la définition théorique, les répondeurs sont les individus chez qui aurait dû survenir un événement en l'absence de thérapeutique, et chez qui la survenue de cet événement a été prévenue par la thérapeutique. Le seul moyen à notre disposition pour reconnaître les individus chez qui aurait dû survenir un événement est l'application d'un score de risque. Le score le plus efficace est le score de risque établi sur le groupe contrôle, puisque groupe contrôle et groupe traité sont similaires grâce à l'allocation aléatoire. La prédiction du risque permet de définir un groupe à haut risque, constitué par les individus dont le risque prédit dépasse un seuil. Le seuil de définition du haut risque est fixé de façon à ce que la proportion d'individus à haut risque égale la proportion d'individus ayant eu l'événement dans le groupe contrôle, sur lequel ont été déterminés les paramètres du score de prédiction. Idéalement, on observerait une superposition parfaite entre le groupe à haut risque prédit et le groupe des individus chez lesquels un événement a été observé (figure 13). Il suffirait alors de soustraire du groupe à haut risque les individus chez qui est survenu un événement malgré le traitement, pour identifier les répondeurs

Figure 13 : identification directe des répondeurs



Malheureusement, la validation du score de prédiction sur le groupe contrôle montre que le pouvoir prédictif du score de risque est faible^m, avec une forte discordance entre événements prédits et observés : environ 1/3 seulement des événements observés sont prédits avec le seuil définis comme précédemment (figure 14).

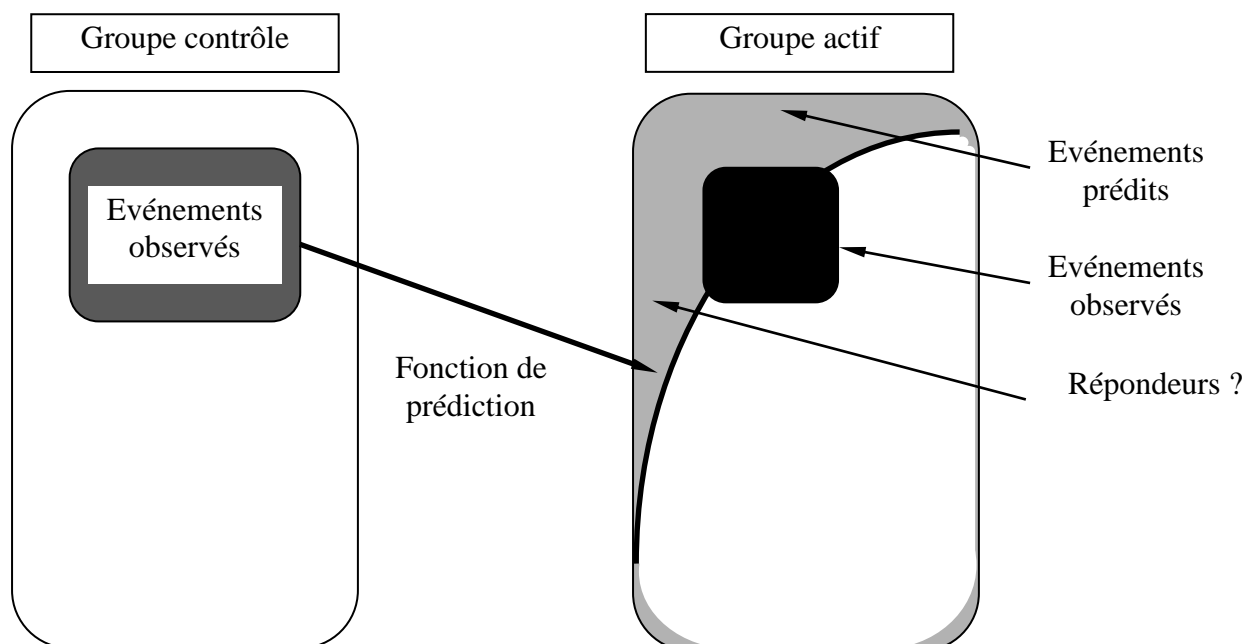
Figure 14 : Limitation de la fonction de prédiction



Etant donné le faible pouvoir de prédiction de la fonction de risque, l'analyse n'a pas été menée jusqu'à l'application au groupe actif.

^m Il s'agit d'une observation générale, peut-être encore accentuée dans INDANA en raison du faible niveau de risque moyen.

Figure 15 : Limitation de l'approche "identification directe"



5.5.2 Recherche d'interactions

5.5.2.1 Estimation de l'effet thérapeutique dans les modèles de régression

Les modèles dits "de régression" servent à décrire une variable en fonction d'autres. Les seuls modèles discutés ici sont le modèle de régression linéaire (où la variable à expliquer est de type continue), le modèle logistique (où la variable à expliquer est le logit du risque, c'est à dire le rapport du risque à son complémentaire à un) et le modèle de Cox (où la variable à expliquer est la durée d'observation avant la survenue d'un événement). La variable que l'on cherche à décrire est dite variable dépendante ou à expliquer. Les autres variables sont les variables explicatives ou indépendantes, souvent appelées aussi covariables. L'épithète indépendant est ambigu : le vocabulaire statistique désigne aussi par variables indépendantes

des variables qui ne montrent aucune association entre elles. Dans les modèles de régression, les variables indépendantes au sens d'explicatives sont souvent associées entre elles, donc non indépendantes ! Dans la recherche thérapeutique, la variable à expliquer est souvent le risque d'événement que la thérapeutique cherche à éviter. Dans le cas d'un essai clinique ou d'une méta-analyse, l'effet thérapeutique est représenté par une variable indicatrice, dont la valeur indique le groupe thérapeutique. Par exemple, la variable "Traitement" prend la valeur 0 pour les individus du groupe contrôle, et la valeur 1 pour les individus du groupe actif. Le modèle logistique fournit comme résultat un paramètre dont l'exponentielle est le rapport des cotes (odds ratio des anglo-saxons) entre les deux groupes de traitement. Avec les conventions choisies, un effet thérapeutique favorable au groupe actif se traduira par un paramètre négatif, dont l'exponentielle est inférieure à un, le risque étant diminué dans le groupe actif par rapport au groupe contrôle. Ce paramètre définit la relation entre le traitement et le risque, c'est à dire l'effet thérapeutique. Le modèle de Cox fournit comme résultat un paramètre dont l'exponentielle est le rapport des taux instantanés (hazard ratio an anglais).

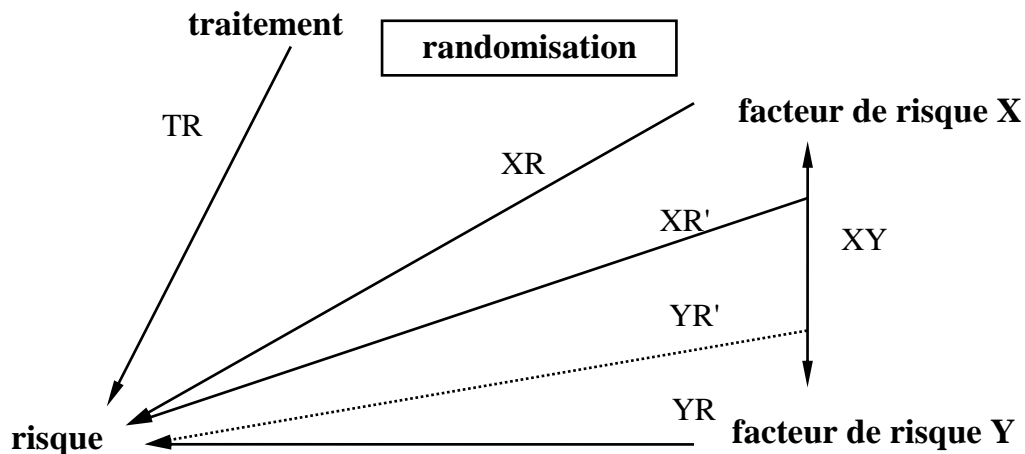
5.5.2.2 Ajustement et confusion dans les modèles de régression multivariée

Un modèle de régression est dit multivarié lorsqu'il comprend plusieurs variables explicatives. Lorsque l'on s'intéresse à une relation entre deux variables (le risque et la taille par exemple), le fait de tenir compte du niveau d'une autre variable dans l'analyse de cette relation est un ajustement. On peut examiner la relation entre le risque et la taille, en tenant compte du sexe. L'intérêt de l'ajustement est de démasquer les facteurs de confusion. Un facteur de confusion est un facteur dont la prise en compte modifie l'apparence d'une relation entre variables. Le phénomène de confusion est illustré par la relation entre la taille, le sexe et le risque cardiovasculaire. Par comparaison avec le fait d'être une femme, être un homme augmente le risque cardiovasculaire, ainsi que le fait d'être petit par rapport au fait d'être

grand. Si l'on exprime le sexe par une variable codée 0 pour les femmes (pardon Mesdames !) et 1 pour les hommes, il existe une relation positive avec le risque : sexe et risque augmentent ensemble. La relation taille et risque est négative, puisque le risque augmente lorsque la taille diminue. En moyenne, les hommes sont plus grands que les femmes : la relation sexe et taille est positive. Dans le fichier INDANA, il y a autant de femmes que d'hommes. Si l'on étudie la relation taille et risque dans un modèle univarié (c'est à dire impliquant la taille comme seule variable explicative), on trouve une relation positive, avec une augmentation du risque avec la taille. Si l'on étudie la relation taille et risque dans un modèle impliquant la taille et le sexe comme variables explicatives, on observe la relation négative attendue entre la taille et le risque. La relation apparemment positive entre taille et risque est due aux deux autres relations sexe - taille et sexe - risque. Les plus grands sont plutôt des hommes, donc à plus haut risque. Lorsque l'on ne tient pas compte du sexe, les plus grands sont les plus à risque. Si l'on tient compte du sexe, les plus grands des hommes sont à moindre risque que les autres hommes, et les plus grandes des femmes idem. La véritable relation taille risque apparaît, lorsque l'on ajuste cette relation sur le sexe. Notons le caractère mutuel de l'ajustement dans les modèles multivariés : si le modèle de régression du risque inclut sexe et taille, la relation taille risque sera ajustée sur le sexe, et la relation sexe risque sera ajustée sur la taille. La modification d'une relation donnée par l'ajustement sur une variable est d'autant plus susceptible de modifier la relation que la variable d'ajustement est plus liée aux deux termes de la relation. Théoriquement, deux variables indépendantes entre elles n'affectent pas l'apparence de leur liaison au risque. Ainsi le traitement, en raison de l'allocation aléatoire, est indépendant des caractéristiques des individus : les groupes de traitement comprennent la même proportion d'hommes que de femmes, avec des distributions d'âge et de taille similaires, etc. La relation

entre traitement et risque n'est donc théoriquement pas affectée par l'ajustement sur les caractéristiques des individus lors de l'allocationⁿ.

Figure 16 : Ajustement



Dans la figure ci-dessus, le facteur X est associé au risque (relation XR) et au facteur Y (relation XY), lui même associé au risque (relation YR). La relation XR' qui associe X au risque en tenant compte de la relation XY, est inchangée. Par contre, la relation YR' entre Y et le risque en tenant compte de XY, n'est pas la même que la relation initial YR. C'est le phénomène de confusion, dépiqué par l'ajustement. Le traitement est associé au risque par la relation TR, non affectée par la prise en compte des autres facteurs car la randomisation assure l'indépendance statistique entre le traitement et les facteurs.

5.5.2.3 Interaction dans les modèles de régression multivariée

L'interaction est la modification de la relation entre deux variables selon le niveau d'une troisième. Reprenons l'exemple taille, sexe et risque. Une interaction taille sexe significative consisterait en une modification de la relation entre taille et risque dans chacun des sexes. Par exemple (fictif), la relation entre taille et risque serait plus accentuée chez les hommes que chez les femmes, c'est à dire que le risque associé au fait d'être petit serait plus important que

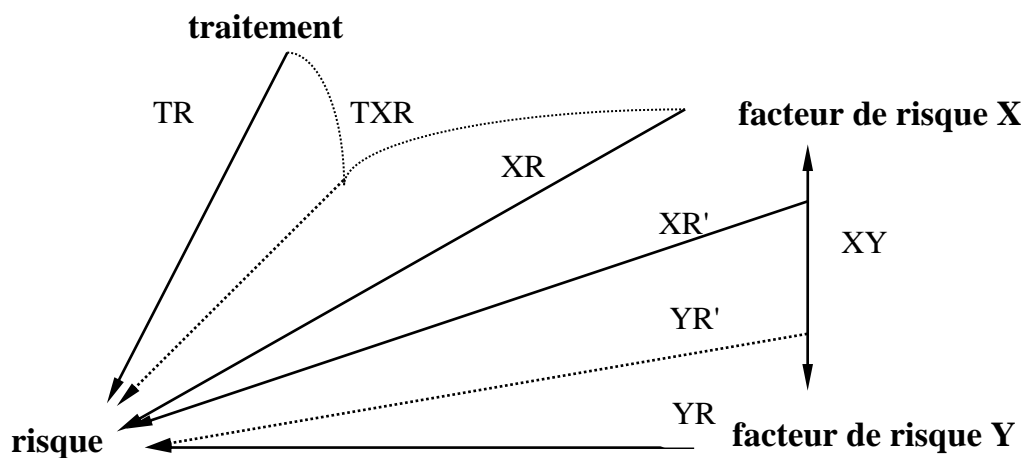
ⁿ En fait, l'estimation de l'effet est discrètement modifiée, avec des intervalles de confiance plus étroits en raison d'un gain de puissance, et une estimation de l'effet thérapeutique un peu moindre.

chez les femmes. L'interaction a aussi un caractère mutuel : dans cet exemple, le risque lié au fait d'être un homme serait plus accentué chez les petits par comparaison aux grands.

Notons qu'un terme d'interaction est susceptible d'être un facteur de confusion ! Ne pas tenir compte de l'interaction pourrait masquer une des relations sexe - risque ou taille - risque, voire les deux.

Si l'effet thérapeutique est peu ou pas modifié par la prise en compte des caractéristiques individuelles, il peut présenter des interactions avec ces caractéristiques. Par exemple, l'effet peut être plus intense chez les femmes. Si la modification de l'effet n'est qu'une modification de l'intensité, l'interaction est dite quantitative. Si le sens de l'effet est modifié, l'interaction est qualitative.

Figure 17 : Interaction



La figure ci-dessus figure l'interaction entre le traitement T et le facteur X. Cette interaction est significative, elle indique que l'effet thérapeutique TR est différent selon le niveau du facteur X.

5.5.2.4 Interaction arithmétique et biologique

On peut voir l'approche par modèle d'effet comme la recherche d'une interaction entre l'effet thérapeutique et le risque sans traitement. Dans le modèle d'effet multiplicatif, l'effet thérapeutique exprimé en rapport des risques est constant pour tous les niveaux du risque sans

traitement. Il n'y a pas d'interaction. Cependant, l'effet thérapeutique exprimé en différence de risques croît de façon proportionnelle au risque sans traitement. Le changement d'indice d'effet thérapeutique a fait apparaître une interaction. Une telle interaction, qui dépend purement de l'indice choisi, est dite arithmétique. Les interactions qui demeurent significatives quelles que soient l'indice choisi sont dites biologiques⁷⁸.

5.5.2.5 Elaboration du modèle de prédiction

Les covariables liées au risque peuvent être des facteurs de confusion, c'est à dire qu'elles peuvent masquer la relation entre d'autres variables, comme les variables d'interaction, et le risque. Il est donc nécessaire de rechercher les interactions à partir de modèles intégrant les covariables qui apparaissent significativement liées au risque. L'élaboration de tels modèles suit la démarche de construction des modèles de prédiction en épidémiologie^o. L'idée de construire des scores de prédiction à partir de plusieurs études n'est pas neuve⁷⁹. Considérer l'exploration de l'hétérogénéité des résultats entre études comme une source d'information utile et non parasite est une idée plus récente⁸⁰, qui apparaît essentielle lorsque l'on a comme but l'application des résultats à la pratique soignante (cf. Paragraphe 5.6.2 *La prédiction individuelle du risque dispose déjà d'outils, mais leur application nécessite certaines explorations*). L'élaboration de modèles de prédiction sur la population d'hypertendus que représente les groupes contrôle des essais inclus dans la base de données INDANA a fourni des informations intéressantes dans la perspective de l'utilisation clinique de scores de prédiction. C'est l'objet d'un article soumis à l'approbation des membres du Comité de Pilotage du projet INDANA avant publication, les résultats étant limités aux critères de jugement mortels^{GUE81}. En résumé, les quatorze covariables testées étaient associées à au moins l'un des quatre critères de jugement explorés. L'impact des facteurs de risque les plus habituels ont été

^o Cette première étape est commune avec la méthode d'identification directe des répondeurs.

retrouvés sans surprise : âge accru, sexe masculin, tabagisme, pression artérielle accrue, antécédent de maladie cardiovasculaire. Cependant, l'association entre le sexe masculin et les causes de décès montraient une interaction quantitative avec les essais : l'association entre sexe masculin et décès de causes cardiovasculaires était plus forte dans les essais britanniques. L'absence de valeur pronostique de la pression artérielle diastolique pouvait trouver plusieurs explications, parmi lesquelles sa distribution tronquée par le fait qu'elle servait de critère de sélection, ou une moindre importance par rapport à celle de la pression artérielle systolique, ou encore une modification de la valeur pronostique de la pression artérielle diastolique selon l'âge⁸². En effet, la variable d'interaction entre âge et pression artérielle diastolique est apparue significativement associée aux décès cardiovasculaires et à l'ensemble des décès, suggérant un changement qualitatif du lien entre pression artérielle diastolique et risque : l'association positive chez les sujets jeunes, s'inverserait autour de 65 ans pour devenir négative ensuite. Cette constatation corrobore l'importance pronostique de la pression artérielle pulsée (écart entre la systolique et la diastolique) chez la personne âgée⁸³.

L'hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique a été confirmée comme facteur de risque puissant, méritant du fait de sa simplicité de figurer dans la prédiction du risque.

La taille a été confirmée comme un facteur de risque cardiovasculaire, mais avec une forte hétérogénéité entre les essais, posant le problème de son application pratique sans confirmation spécifique préalable: dans certains essais anglais en effet, la taille présentait une association positive avec certaines causes de mortalité, alors que dans les autres essais et sur l'ensemble des essais, cette association était négative.

L'indice de masse corporelle (indice de corpulence divisant le poids par le carré de la taille) n'a été retrouvé associé avec aucun des trois critères de jugement cardiovasculaires, alors qu'il était associé négativement avec la mortalité totale (plus l'indice de masse était fort et plus faible était la probabilité de mourir).

Le taux de filtration glomérulaire, extrapolé à partir de la créatininémie, demeurait un facteur de risque significatif même après prise en compte des autres covariables : le rôle pronostique cardiovasculaire de l'insuffisance rénale n'apparaît donc pas expliquée, chez l'hypertendu, par les autres facteurs de risque qui lui sont associés, comme le diabète, l'âge ou la pression artérielle.

Enfin l'uricémie s'est révélée comme un marqueur de risque potentiellement intéressant à prendre en compte chez l'hypertendu, mais avec une hétérogénéité des résultats nécessitant une confirmation avant toute mise en pratique.

Le compromis est difficile à trouver dans cette modélisation entre le modèle le plus simple et le modèle le plus précis. Certains éléments ont fait l'objet de choix arbitraires. Ainsi, l'appartenance d'un individu à un essai peut être prise en compte dans le modèle en déclarant l'essai comme covariable d'ajustement, ou comme variable de stratification. La seconde solution présente l'avantage de ne pas contraindre le modèle à respecter l'hypothèse de risques proportionnels entre les essais, hypothèse qui n'est peut-être pas vérifiée. Le revers de la stratification est qu'elle ne permet plus l'estimation des risques associés aux essais, variable traduisant des variations environnementales et génétiques.

5.5.2.6 Recherche d'interactions entre les variables de base et le traitement

5.5.2.6.1 Choix des options du modèle

La recherche d'interactions a été effectuée dans un premier temps à l'aide d'une régression logistique^{84,p} (réunion plénière de Lyon 1995), le module PHREG (proportional hazard regression) qui permet d'utiliser le modèle de Cox n'étant pas encore disponible sur le logiciel utilisé⁸⁵. Depuis, les analyses ont été menées principalement à l'aide du modèle de Cox⁸⁶, qui

^p La régression logistique permet d'expliquer le risque de survenue d'un événement, sans tenir compte de la durée de surveillance, souvent variable d'un essai à l'autre, ou à l'intérieur d'un même essai.

permet de prendre en compte la dimension temporelle dans la régression, puisque la variable expliquée est le délai de survenue de l'événement. Les résultats obtenus par Florent Boutitie sur la variation de l'effet thérapeutique dans le temps⁸⁷ (cf. § 6.4 *Effet du traitement en fonction* du temps) posent un problème technique : l'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés, à la base du modèle de Cox, ne semble pas respectée entre les deux groupes de traitement. La difficulté peut être contournée en déclarant le traitement comme variable de stratification, ce qui affranchit le calcul des paramètres du modèle de l'hypothèse de proportionnalité entre les catégories de la variable de stratification. Ce choix, adopté dans l'approche de Li Wei⁸⁸, pose le problème de la complication du calcul de l'effet thérapeutique: il est nécessaire en effet de calculer une probabilité de survie pour un patient donné sous les deux hypothèses thérapeutiques (traitement ou absence de traitement), puis d'en faire la différence.

Dans un premier temps, j'ai exploré les interactions potentielles entre traitement et caractéristiques individuelles dans un modèle de Cox stratifié sur les essais, le traitement étant déclaré comme variable d'ajustement. Puis, j'ai exploré les mêmes interactions dans un modèle de Cox stratifié sur les essais et le groupe de traitement.

Comme pour la construction des modèles de prédiction, j'ai adopté une démarche par étapes:

- A partir d'un modèle contenant au moins les variables significativement associées au risque et disponibles dans tous les essais⁹, recherche des interactions une par une isolément (analyse "univariée").

⁹ Age, sexe, tabagisme actuel de cigarette, pression artérielle systolique et diastolique, antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou de diabète, taille, indice de masse corporelle, cholestérolémie totale.

- A partir d'un modèle contenant au moins les variables significativement associées au risque en multivariée et disponibles dans toutes les études, recherche des interactions par une procédure de sélection basée sur le meilleur score. Les interactions concernant les variables disponibles dans tous les essais, qu'elles soient associées ou non au risque, ont été évaluées. Elles ont été injectées toutes ensemble, il s'agit donc d'une sélection multivariée, où plusieurs covariables d'interactions significatives dans l'étape précédente peuvent s'exclure si l'une joue le rôle de facteur confondant.
- A partir d'un modèle contenant les variables significativement associées au risque et les interactions retenues lors de l'étape précédente, recherche des interactions impliquant les variables disponibles seulement dans certains essais (hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme, fréquence cardiaque, taux de filtration glomérulaire, uricémie).

Le seuil de signification pour retenir une interaction dans le modèle dit "multivarié" était de 0,05.

5.5.2.6.2 Résultats

5.5.2.6.2.1 Comparaison modèle stratifié et modèle ajusté

Les résultats issus des deux types de modèle ne sont pas très différents. Les différences de degré de signification fournis par les deux types de modèle ne vont pas toujours dans le même sens.

5.5.2.6.2.2 Analyse "univariée"

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés avec les interactions dont le degré de signification est inférieur à 0,1. Parmi les interactions qui atteignent ce degré de signification pour au moins un critère de jugement, il semble exister deux catégories: pour les premières, les variations de l'effet thérapeutique avec le niveau de la variable d'interaction évoluent en sens inverse sur les accidents coronariens et les accidents vasculaires cérébraux (lorsque l'effet augmente pour un type d'événement, il diminue pour l'autre); pour les secondes (les quatre

dernières du tableau 5, les variations de l'effet sont dans le même sens quel que soit le critère de jugement.

Tableau 5 : Recherche d'interactions en approche dite "univariée"

	Décès coronariens	Evénements coronariens majeurs	Décès cérébro-vasculaires	Accidents cérébro-vasculaires	Décès cardio-vasculaires	Evénements cardio-vasculaires majeurs	Décès toutes causes
Age	↗	↗	↘	↘	↗	↗	→
IMC	↘	↘	↗	→	↘	↘	↘
PAD	↘	↘	↗	↗	→	→	↘
HVG ECG	↗	→	↘	↘	↗	↗	↗
TFG	↘	↘	↗	→	↘	↘	→
FC	↗	↗	→	↘	→	→	→
Antécédent d'IDM	↘	↘	↘	↘	↘	↘	→
Antécédent d'AVC	↗	↗	→	→	↗	↗	↗
Tabagisme	↘	↘	→	↘	↘	↘	→
Acide urique	→	↗	↗	↗	→	↗	↘

IMC : Indice de masse corporelle; PAD : pression artérielle diastolique; HVG ECG : hypertrophie ventriculaire gauche définie par électrocardiogramme. TFG : taux de filtration glomérulaire; FC: fréquence cardiaque; IDM : infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral.

Les flèches fines ↗↘ indiquent une variation non statistiquement significative. Les flèches creuses ↗↘ indiquent une variation statistiquement significative seulement dans le modèle ajusté sur le traitement. Les flèches pleines ↗↘ indiquent une variation statistiquement significative dans le modèle stratifié sur le traitement, qu'elle ait été significative dans le modèle ajusté ou non.

Une flèche ascendante indique une majoration de l'effet thérapeutique (risque relatif plus éloigné de 1) avec les niveaux croissants de la variable d'interaction (pour les variables dichotomique, la présence de la caractéristique est indiquée par 1, l'absence par 0, la présence indiquant dans ce cas un effet thérapeutique plus important).

Tableau 6 : illustration des interactions en approche univariée

	Décès coronariens	Evénements coronariens majeurs	Décès cérébro-vasculaires	Accidents cérébro-vasculaires	Décès cardio-vasculaires	Evénements cardio-vasculaires majeurs	Décès toutes causes
Age	A		S				
40	1,22	1,04	0,53	0,60	0,97	0,88	0,93
50	1,05	0,95	0,57	0,61	0,91	0,83	0,92
60	0,91	0,88	0,62	0,63	0,86	0,79	0,91
70	0,78	0,81	0,66	0,64	0,81	0,75	0,90
80	0,68	0,74	0,72	0,66	0,76	0,71	0,89
Masse corporelle	A S				A S		A S
20	0,71	0,81	0,74	0,64	0,73	0,73	0,82
25	0,83	0,84	0,66	0,64	0,81	0,75	0,88
30	0,97	0,86	0,59	0,63	0,90	0,78	0,95
35	1,13	0,88	0,52	0,63	0,99	0,81	1,02
PA diastolique	A	A	A	A S			
75	0,72	0,72	0,98	0,77	0,82	0,75	0,86
85	0,79	0,79	0,81	0,68	0,83	0,76	0,88
95	0,88	0,87	0,67	0,60	0,84	0,77	0,90
105	0,97	0,96	0,56	0,53	0,85	0,78	0,92
115	1,07	1,05	0,46	0,47	0,87	0,79	0,94
HVG à l'ECG	A S				A S		A
Non	0,95	0,85	0,65	0,65	0,90	0,77	0,93
Oui	0,55	0,84	0,82	0,89	0,60	0,81	0,72
Filtration glomérulaire	A S		S				
45	0,68	0,72	0,68	0,65	0,76	0,71	0,88
65	0,79	0,80	0,61	0,67	0,80	0,76	0,89
85	0,90	0,89	0,54	0,68	0,85	0,82	0,90
105	1,04	0,98	0,49	0,70	0,91	0,88	0,91
125	1,20	1,09	0,44	0,72	0,97	0,95	0,92
Fréquence cardiaque				A S			
60	0,79	0,66	0,66	0,86	0,91	0,74	0,91
70	0,83	0,74	0,65	0,73	0,90	0,74	0,90
80	0,87	0,81	0,64	0,61	0,89	0,75	0,89
90	0,91	0,90	0,62	0,52	0,87	0,75	0,88
100	0,95	1,00	0,61	0,44	0,86	0,75	0,87
Antécédent d'IDM	A S	S		A S	S	A S	
Non	0,85	0,84	0,64	0,63	0,82	0,84	0,90
Oui	1,22	1,25	0,82	3,31	1,08	1,25	0,92
Antécédent d'AVC					A		A
Non	0,89	0,85	0,65	0,64	0,86	0,77	0,91
Oui	0,69	0,68	0,63	0,64	0,58	0,64	0,66
Tabagisme actuel				A S		A S	
Non	0,85	0,80	0,68	0,59	0,82	0,71	0,89
Oui	0,95	0,95	0,59	0,80	0,88	0,90	0,92
Uricémie			S	A S		A S	
200	0,87	0,94	0,83	0,86	0,82	0,88	0,83
300	0,85	0,83	0,68	0,70	0,82	0,78	0,87
400	0,83	0,73	0,56	0,58	0,81	0,69	0,90
500	0,80	0,64	0,45	0,48	0,81	0,61	0,94

Le tableau 6 indique les variations de l'effet thérapeutique (rapport des taux) en fonction du niveau de la variable d'interaction pour les différents critères de jugement. "A" indique une interaction retenue au seuil de 0,1 par le modèle ajusté, "S" par le modèle stratifié, "A" et "S" au seuil de 0,05.

5.5.2.6.2.3 Exploration des interactions entre les scores de risque et l'effet du traitement

La disponibilité des données individuelles permet de calculer pour chaque individu inclus un score de risque, par exemple une fonction linéaire des caractéristiques de base, comme en produisent les régressions logistiques ou par le modèle de Cox. Deux types de score ont été explorés : une série de scores établis pour chaque critère de jugement sur la population INDANA, et des scores trouvés dans la littérature pour les maladies coronariennes⁸⁹, les accidents vasculaires cérébraux⁹⁰ et les décès d'origine cardiovasculaire⁹⁰. Le score de risque a été injecté dans le modèle sous la forme du logarithme du vecteur des covariables linéaire, soit sous la forme du vecteur lui-même. L'interaction entre le score de risque et l'effet thérapeutique a été évaluée dans un modèle correspondant à la première étape décrite au § 5.5.2.6.1 *Choix des options du modèle*, c'est à dire qu'elle était la seule covariable d'interaction dans un modèle ajusté sur les variables significativement associées au risque et disponibles dans tous les essais. Le modèle était stratifié sur le traitement, puis ajusté afin de pouvoir disposer d'une estimation de l'effet thérapeutique dans chaque tertile de risque prédit. Le tableau 7 montre :

- que les résultats ne diffèrent pas nettement entre le modèle stratifié et le modèle ajusté
- qu'aucune interaction n'atteint le seuil de signification de 5%
- qu'il existe une discordance entre l'importance clinique et l'importance statistique : (1) l'interaction trouvée pour les décès coronariens n'est pas du tout significative, mais elle suggère une tendance qui, si elle était vérifiée, annulerait le bénéfice pour les individus à haut risque coronarien; (2) l'interaction pour les accidents vasculaires cérébraux mortels

ou non est à la limite de la signification statistique, alors que son importance clinique serait purement quantitative.

Tableau 7: Interactions entre effet thérapeutique et score de risque d'après Framingham

	Degré de signification dans un modèle		Modification du rapport des taux par tertile de risque prédit	
	stratifié	ajusté		
Décès coronariens				
Traitement		0,48	Tertile 1	0,87
Score de risque	0,0001	0,0001	Tertile 2	0,91
Interaction	0,41	0,31	Tertile 3	1,00
Événements coronariens majeurs mortels ou non				
Traitement		0,78	Tertile 1	0,83
Score de risque	0,0001	0,0001	Tertile 2	0,86
Interaction	0,62	0,45	Tertile 3	0,91
Décès cérébrovasculaires				
Traitement		0,93	Tertile 1	0,68
Score de risque	0,035	0,025	Tertile 2	0,69
Interaction	0,85	0,91	Tertile 3	0,69
Accidents vasculaires cérébraux				
Traitement		0,0571	Tertile 1	0,62
Score de risque	0,024	0,0184	Tertile 2	0,53
Interaction	0,11	0,0618	Tertile 3	0,45
Décès cardiovasculaires				
Traitement		0,3258	Tertile 1	0,85
Score de risque	0,0001	0,0001	Tertile 2	0,85
Interaction	0,66	0,8366	Tertile 3	0,84
Événements cardiovasculaires majeurs, fatals ou non				
Traitement		0,0538	Tertile 1	0,78
Score de risque	0,0001	0,0001	Tertile 2	0,76
Interaction	0,33	0,4959	Tertile 3	0,73

Quels que soient les scores utilisés, dérivés des données INDANA ou de Framingham, les résultats suggèrent l'absence de modification significative de l'effet thérapeutique pour les différents niveaux du score. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse d'un modèle purement multiplicatif.

Tableau 8 : Interactions retenues par l'approche dite "multivariée"

	Décès coronariens	Evénements coronariens majeurs	Décès cérébro-vasculaires	Accidents cérébro-vasculaires	Décès cardio-vasculaires	Evénements cardio-vasculaires majeurs	Décès toutes causes
Antécédent d'IDM	↘	↘		↘	↘	↘	
Tabagisme actuel				↘		↘	
PA diastolique				↗			
HVG à l'ECG	↗				↗		
Acide urique			↗	↗			
Fréquence cardiaque				↗			

Les interactions qui demeurent significatives en approche multivariée avec un seuil de rétention à 0,05 sont peu nombreuses. Parmi les variables disponibles sur l'ensemble des essais, seules trois sont concernées : les antécédents d'infarctus du myocarde, le tabagisme actuel de cigarette, et la pression artérielle diastolique. Seuls les antécédents d'infarctus du myocarde atteignent le seuil de signification statistique pour plus de deux critères de jugement.

5.5.2.6.2.4 Exploration de l'hétérogénéité des interactions entre essais

Le tableau 9 montre si les interactions retenues par l'analyse "multivariée", soit ajustées sur le traitement, soit stratifiées sur le traitement, sont hétérogènes entre les essais. Pour les variables d'interactions dont l'hétérogénéité était trouvée globalement significative entre essais, une recherche par procédure rétrograde pas à pas a été utilisée pour identifier les essais responsables de l'hétérogénéité. Les colonnes de droite figurent ces essais, la variation du rapport des taux lié à la variable d'interaction estimée dans l'essai, et cette même variation estimée sur les essais restant.

Les résultats des modèles contenant les interactions avec des variables disponibles dans certains essais seulement, comme l'uricémie, l'hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique, ou la fréquence cardiaque, figurent une ligne en dessous de ceux issus de modèles contenant les interactions avec des variables disponibles dans tous les essais.

Tableau 9 : Interactions entre effet thérapeutique et caractéristiques individuelles de base et leur hétérogénéité, par l'approche dite "multivariée"

	Modèle ajusté		Modèle stratifié			Essais responsables de l'hétérogénéité	Rapport des taux	<i>p</i>	Rapport des taux résiduel
	<i>p</i>	Rapport des taux	<i>p</i>	Rapport des taux	<i>pH</i>				
Décès coronariens									
Traitement	0,0063	0,83							
IDM anté.	0,066	1,46	0,0485	1,55	0,15				
Traitement	0,10	0,89							
HVG ECG	0,032	0,59	0,0479	0,61	0,25				
IDM anté.	0,059	1,49	0,0528	1,55	0,34				
Infarctus mortels ou non									
Traitement	0,0047	0,84							
IDM anté.	0,21	1,50	0,0945	1,74	0,053	SHEP	1,08	0,0429	2,68
Décès vasculaires cérébraux									
Traitement	0,36	1,62							
Uricémie	0,057	0,997	0,0272	0,996	0,030	UK-MRC1	0,988	0,0185	0,997
AVC mortels ou non									
Traitement	0,25	1,81							
PAD	0,023	0,987	0,022	0,982	0,020	Coope SHEP	0,963 0,966	0,061 0,0204	0,994
Tabagisme	0,036	1,43	0,093	1,34	0,70				
IDM anté.	0,049	4,90	0,034	5,55	0,21				
Traitement	0,022	5,80							
PAD	0,55	0,996	0,17	0,988					
Tabagisme	0,031	1,60	0,10	1,43					
IDM anté.	0,37	3,02	0,28	3,76					
Uricémie	0,098	0,998	0,032	0,997	0,88				
Fréq. Card.	0,023	0,983	0,0017	0,975	0,005	SHEP	1,00	0,0048	0,967
Décès cardiovasculaires									
Traitement	0,0001	0,81							
IDM anté.	0,14	1,30	0,062	1,43	0,070				
Traitement	0,012	0,86							
HVG ECG	0,041	0,68	0,083	0,72	0,13				
IDM anté.	0,12	1,33	0,051	1,45	0,15				
Événements cardiovasculaires majeurs, mortels ou non									
Traitement	0,0001	0,69							
Tabagisme	0,012	1,29	0,042	1,23	0,037	UK-MRC1	1,59	0,0044	1,02
IDM anté.	0,063	1,65	0,022	1,88	0,0006	SHEP	1,11	0,0006	3,90

pH : *p* d'hétérogénéité

5.5.2.7 Interprétation des résultats et discussion

5.5.2.7.1 Résumé des résultats

Les principaux résultats de la recherche d'interactions peuvent être résumés ainsi:

- La diminution de l'effet du traitement chez les survivants d'infarctus par comparaison avec les autres personnes n'est pas homogène entre les essais. MRFIT et HDFP ont recruté plus de 80% des individus avec antécédent d'infarctus dans INDANA^r. La réduction de l'effet thérapeutique chez ces individus reflète donc surtout l'influence de ces deux essais, puisqu'elle n'est pas retrouvée sur le troisième contingent le plus important, SHEP, cette hétérogénéité étant significative. On peut se demander dans quelle mesure la particularité des essais MRFIT et HDFP n'expliquerait pas ce résultat. Cependant, l'hétérogénéité pour cette interaction est significative aussi pour deux critères de jugement regroupant les événements mortels et non mortels, dans lesquels MRFIT et HDFP n'interviennent pas. Une étude approfondie de ce sous-groupe apparaît souhaitable.
- La diminution de l'effet thérapeutique sur les événements cardiovasculaires majeurs chez les tabagiques serait surtout le fait de l'essai MRC1, où cette constatation avait déjà été faite dans la publication des résultats principaux. La même diminution d'effet est observée sur les accidents vasculaires cérébraux, mais elle n'est pas source d'hétérogénéité statistiquement parlante.

^r Sur les 1833 survivants d'infarctus inclus dans les essais, 55% l'ont été dans HDFP, 26% dans MRFIT, 10% dans SHEP, 5% dans MRC1, 2% dans STOP et 1% dans Coope.

- L'intensification de l'effet thérapeutique sur les événements coronariens et cardiovasculaires mortels en présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme ne montre pas d'hétérogénéité significative entre les essais^s.
- L'intensification de l'effet thérapeutique sur les accidents vasculaires cérébraux avec les plus forts taux d'uricémie montre une hétérogénéité qualitative, cette variation d'effet étant significativement plus intense dans l'essai MRC1.
- La diminution de l'effet thérapeutique sur les accidents vasculaires cérébraux pour les plus fortes pressions artérielles diastoliques est plus marquée dans les essais ayant inclus les individus avec les pressions artérielle diastoliques les plus basses. Il s'agit dans ces deux essais d'hypertendus âgés, et la pression artérielle diastolique basse aurait plutôt chez eux une valeur pronostique péjorative. Cette modification de l'effet thérapeutique est donc dans la lignée d'un accroissement de l'effet thérapeutique parallèlement au niveau de risque.
- Il n'y a pas de preuve d'une diminution de l'effet thérapeutique en termes relatifs pour les niveaux les plus bas de pression artérielle systolique mesurée à l'entrée dans l'essai. Cela ne constitue par une preuve que l'effet est constant pour tous les niveaux de pression artérielle. Le calcul des rapports de taux d'après le modèle intégrant un terme d'interaction "effet thérapeutique * pression artérielle systolique" suggère une tendance, non significative mais homogène entre les différents critères de jugement sauf la mortalité totale, à une diminution de l'effet thérapeutique pour les niveaux de pression artérielle les plus bas. Cette tendance à la diminution du risque est observée surtout pour les événements mortels. Elle est de moindre importance pour les accidents vasculaires mortels ou non. Le jeu de données le plus puissant disponible aujourd'hui n'a pas réfuté

^s Sur les 1483 individus avec de tels critères, 53% ont été recrutés dans HDFP, 16% dans SHEP, 13% dans MRC1, 13% dans MRC2, 3% dans MRFIT et 2% dans Coope.

cet aspect de l'hypothèse d'isotropie appliquée au traitement de l'hypertension artérielle. Il s'agit d'un argument majeur pour explorer l'effet de médicaments réduisant la pression artérielle^t chez des normotendus à haut risque.

Tableau 10: Interaction entre l'effet thérapeutique et la pression artérielle systolique

Niveau de pression (mm Hg)	Décès coronariens	Événements coronariens majeurs	Décès cérébro-vasculaires	Accidents cérébro-vasculaires	Décès cardio-vasculaires	Événements cardio-vasculaires majeurs	Décès toutes causes
120	0,94	0,89	1,02	0,70	0,97	0,86	0,90
140	0,92	0,88	0,88	0,68	0,92	0,83	0,90
160	0,90	0,86	0,75	0,66	0,87	0,79	0,90
180	0,88	0,84	0,64	0,64	0,83	0,76	0,90
200	0,86	0,83	0,55	0,62	0,79	0,73	0,90
220	0,83	0,81	0,47	0,60	0,75	0,70	0,90
<i>p</i>	<i>0,65</i>	<i>0,78</i>	<i>0,11</i>	<i>0,73</i>	<i>0,23</i>	<i>0,42</i>	<i>0,99</i>

- L'absence d'interaction entre l'effet thérapeutique, exprimé en termes relatifs, et les caractéristiques des sujets, y compris le risque prédit, est un argument fort pour un modèle d'effet multiplicatif.

5.5.2.7.2 Analyse de type exploratoire

La limite principale de l'analyse présentée tient à sa nature exploratoire. Il n'y avait pas d'hypothèse formulée a priori. Il aurait été possible de choisir une ou deux questions parmi celles fréquemment posées dans l'approche thérapeutique de l'hypertension artérielle. Cependant, la pensée médicale courante dans ce domaine est imprégnée des résultats des essais cliniques, et toute hypothèse ainsi déterminée aurait probablement de près ou de loin été générée par les données des mêmes essais cliniques qui servent de support à l'analyse. Le premier principe de la méthode expérimentale n'aurait donc pas été respecté. L'analyse de l'effet thérapeutique dans certains sous-groupes (selon le sexe, selon les antécédents d'accident

^t Le terme d'antihypertenseur ne serait plus vraiment adapté à une telle situations.

vasculaire cérébral, ou le fait d'être diabétique, voir § 6. *Analyses ancillaires*) répond d'ailleurs à ce reproche. Il ne s'agit pas dans ces analyses en sous-groupes de tester définitivement l'hypothèse que l'effet thérapeutique est différent selon certaines caractéristiques individuelles, mais plutôt de vérifier dans quelle mesure l'application des résultats obtenus à partir de l'ensemble des essais clinique à des sous-groupes d'individus particuliers est en accord avec les données disponibles. Le raisonnement s'écarte du test d'une hypothèse pour adopter le point de vue de la synthèse et de la validité de l'extrapolation.

5.5.2.7.3 Nombre de tests réalisés

Le nombre de tests de signification des covariables d'interactions dans l'approche univariée atteint la centaine : avec un test pour chaque covariable et chaque critère de jugement, on arrive à $7 \times 15 = 105$ tests. Des procédures ont été proposées pour exploiter les résultats issus de comparaison multiples selon le modèle statistique. La correction proposée par Bonferroni est de diviser le seuil de signification par le nombre de tests. Une autre proposition moins conservatrice est de diviser le seuil de signification par la racine carrée du nombre de tests. Le seuil de signification raisonnable serait donc entre 0,0005 et 0,005. Aucune interaction n'atteint ce degré de validité statistique (au sens de l'erreur de première espèce et du modèle statistique).

5.5.2.7.4 Importance clinique versus importance statistique

Le tableau 6 des résultats de l'analyse univariée montre, pour les sept critères de jugement, les variations correspondant aux interactions retenues pour au moins un critère de jugement au seuil de 0,1. Certaines variations sont calculées à partir de coefficients d'interaction non significatifs, bien que leur dimension soit cliniquement significative. Ainsi, la variation de l'effet sur les événements coronariens mortels ou non selon l'âge est cliniquement importante.

5.5.2.7.5 Puissance de la recherche d'interactions

La discordance entre interaction cliniquement intéressante et statistiquement non significative pose le problème de la puissance de la recherche d'interaction : les explications possibles sont l'inadéquation du modèle utilisé aux données (défaut de puissance méthodologique), le manque de puissance statistique, ou enfin l'absence d'interaction.

L'interaction entre le traitement et une variable X définit une variation de l'intensité de l'effet thérapeutique en fonction du niveau de X. Que cette interaction atteigne le seuil de signification statistique indique que les variations de l'intensité de l'effet thérapeutique avec le niveau de la variable sont plus importantes que les variations aléatoires de l'intensité de l'effet. La variabilité de l'effet thérapeutique, qui n'est observé que par comparaison de groupes d'individus, et qui ne peut être reproduite stricto sensu sur la même population lorsqu'il s'agit d'un effet préventif, est une grandeur difficile à appréhender. Un des aspects séduisants de l'exploration du modèle d'effet est qu'elle devrait permettre de mesurer directement la variabilité de l'effet.

5.5.2.7.6 Validité et validation des résultats

Comme pour les autres méthodes d'identification des répondeurs, il était prévu initialement d'explorer les interactions sur une moitié aléatoire de la population et de valider les résultats sur l'autre moitié. Le problème de cette approche est la perte de puissance qu'elle entraîne. Les analyses préliminaires ayant montré que les quelques interactions trouvées étaient d'un faible niveau de signification statistique, la technique de validation par héli-échantillon n'a pas été poursuivie.

Par ailleurs, cette technique et ses dérivés (Bootsrap, Jacknife) constituent une approche non paramétrique pour estimer la variance de paramètres, plutôt qu'une estimation de la validité externe des résultats. Avec de telles méthodes, on n'explore jamais que la validité interne des résultats.

La façon la moins discutable d'apprécier si les résultats obtenus à partir d'un jeu de données comme INDANA pourraient être reproduits dans d'autres contextes semble l'exploration de leur hétérogénéité entre essais. La meilleure validation externe des résultats demeure leur reproduction sur un autre jeu de données.

L'extrapolation des résultats de l'approche multivariée doit demeurer prudente, et bien définir ses propres limites. Ainsi, les interactions entre d'une part le traitement et d'autre part l'âge et la pression artérielle diastolique et leur interaction étaient marginalement significatives pour un seuil de 0,05 lorsque considérées ensemble dans le modèle ajusté sur le traitement.

Tableau 11 : Interaction entre l'effet thérapeutique, l'âge et la pression artérielle diastolique

	Degré de signification de l'interaction		
Traitement * âge	0,4586	0,7468	0,0788
Traitement * PAD	0,0369	0,0497	0,041
Traitement * âge * PAD			0,0726

L'application des coefficients de ces interactions au calcul de l'effet thérapeutique conduit à prédire un effet thérapeutique inverse (interaction qualitative) pour les individus de 40 ans avec pression artérielle diastolique de 70 mm Hg.

Tableau 12 : Calcul des modifications de l'effet thérapeutique selon l'âge et la pression artérielle diastolique

		Effet thérapeutique sur les décès par AVC (rapport des taux)		
Age (ans)				
40	3,66	1,04	0,3	
60	1,57	0,85	0,46	
80	0,67	0,69	0,7	
	70	90	110	PA diastolique (mm Hg)

Ces valeurs d'âge et de pression artérielle existent dans INDANA. Cependant, les individus les plus jeunes ont été recrutés dans les essais sur des pressions artérielle diastolique au moins supérieure à 90 mm Hg (sauf 345 individus âgés entre 35 et 40 ans dans l'essai MRC1), et les seuls individus avec pression artérielle de moins de 75 mm Hg sont des individus âgés. La cellule correspondant à l'effet thérapeutique des individus de 40 ans et dont la pression artérielle diastolique est de 70 mm Hg est donc une pure extrapolation, et n'a pas la même valeur qu'un résultat qui serait issu d'un sous-groupe réel de la population.

5.5.3 Exploration du modèle d'effet

Par comparaison avec la recherche d'interactions dans un modèle de prédiction du risque, où l'effet thérapeutique est décrit comme le paramètre de la covariable "traitement", l'exploration du modèle d'effet présente l'intérêt théorique d'étudier directement l'effet thérapeutique : l'effet n'est plus une covariable du risque, mais représente la variable que l'on cherche à expliquer. Les particularités éventuelles de la relation entre l'effet thérapeutique et les caractéristiques des individus sont *a priori* plus simples à prendre en compte.

Chaque essai clinique fournit une mesure de l'effet. Cependant, le nombre d'essais est trop limité pour explorer les facteurs de variation dans des analyses multivariées^u. La disponibilité des données individuelles permet de bâtir de nouvelles unités statistiques plus nombreuses que les essais. Ces unités doivent remplir certaines contraintes:

- L'allocation aléatoire doit être respectée à l'intérieur de l'unité statistique. Le centre de recrutement est toujours un facteur de stratification de l'allocation aléatoire, et semble donc un bon candidat comme unité statistique, ou sous-unité en cas de regroupement de plusieurs centres au sein d'une unité afin de remplir les autres contraintes. Il a d'ailleurs été

^u Il est classique de considérer que le nombre de covariables dans un modèle ne doit pas excéder le dixième du nombre des observations.

proposé d'analyser les résultats d'un essai clinique en stratifiant l'analyse par centre de recrutement⁹¹. Cela revient à considérer l'essai clinique comme une méta-analyse de petits essais. L'intérêt au plan statistique est une réduction de la variance de l'estimation de l'effet thérapeutique, puisqu'on extrait de la variabilité totale la part qui revient aux centres de recrutement, donc un gain en puissance.

- Le nombre d'événements observé dans chaque unité doit être suffisant pour estimer l'effet thérapeutique avec une certaine précision.

Les effets du traitement qui ne peuvent être appréhendés que par comparaison des groupes peuvent être mesurés pour chaque unité, qu'il s'agisse des effets sur le risque ou d'autres effets. Par exemple, la relation entre la différence de risque et la différence de pression artérielle entre groupes, mesurée à l'échelle de chaque unité statistique, peut être étudiée directement (voir § 6.8. *Hypothèse d'isotropie*).

L'analyse multivariée du modèle d'effet reste à développer sur les données INDANA. Notons que la recherche d'interaction entre les scores de risque testés et l'effet thérapeutique (§ 5.5.2.6.2.3 *Exploration des interactions entre les scores de risque et l'effet du traitement*) constituerait pour certains⁶⁴ une approche plus satisfaisante car non biaisée de la relation entre risque sous traitement et risque sans traitement.

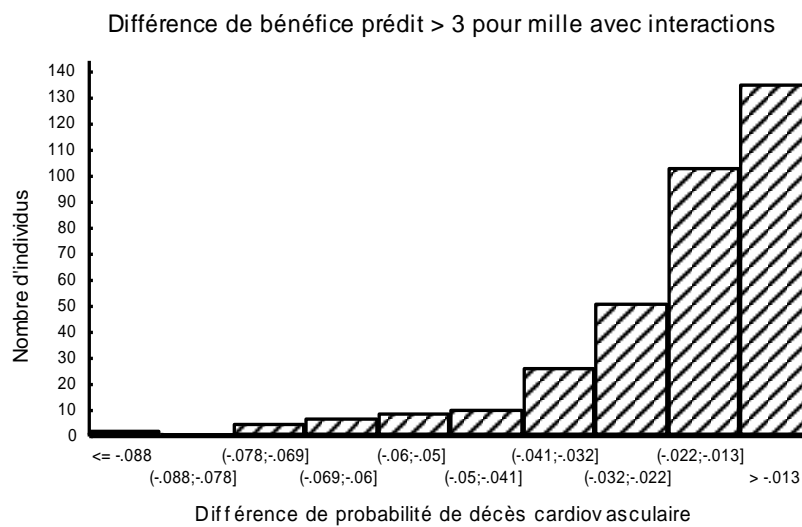
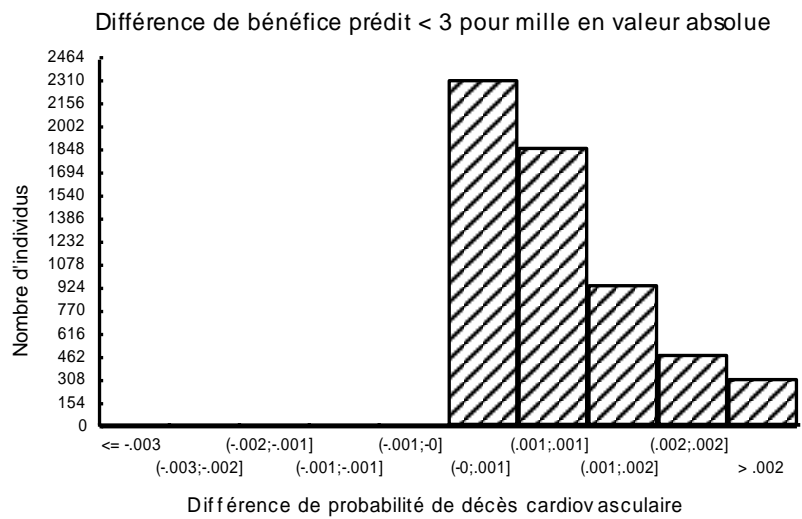
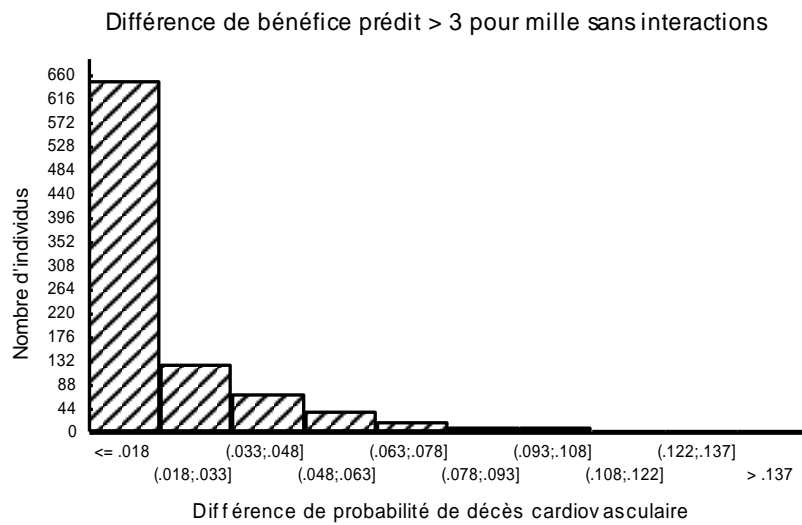
5.5.4 Pour la pratique

En définitive, la recherche d'interactions entre l'effet thérapeutique et les facteurs de risque classiques n'a pas montré de résultat dont la signification statistique est telle qu'elle pourrait s'imposer dans la pratique. Notamment, la validité du calcul du bénéfice thérapeutique par l'application d'une réduction relative moyenne à un risque prédit au niveau individuel n'est pas fortement remise en question. Cependant, la recherche d'interactions n'a pas écarté non plus toute possibilité que de telles interactions existent, dont les conséquences seraient

cliniquement importantes. Les interactions potentielles suggérées le plus fortement concernent une réduction de l'effet thérapeutique avec les antécédents d'infarctus du myocarde, le tabagisme, et une majoration de l'effet en présence de critères électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche. Elles ne peuvent à ce jour être considérées que comme de nouvelles hypothèses de travail, qui réclament confirmation avant d'être mises en pratique. Les essais cliniques en cours peuvent évaluer certaines de ces nouvelles hypothèses, et des essais spécifiques pourraient être réalisés à cette fin. En attendant les résultats de ces explorations, il est difficile de dire si la prédiction du bénéfice thérapeutique absolu doit intégrer ses interactions ou non.

On peut suggérer de calculer le bénéfice attendu en intégrant les interactions et sans les intégrer. Il est probable que le plus souvent, le bénéfice sera similaire par les deux approches. Le choix entre les deux approches sera limité aux cas où le seuil de décision est situé entre les deux résultats. Pour illustrer ce propos, j'ai calculé le bénéfice prédit en termes de décès cardiovasculaires, d'abord sans tenir compte des interactions entre traitement et hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG ou antécédent d'infarctus du myocarde, puis en intégrant ces interactions au calcul (figure 18). Les résultats sont limités au 7221 individus dont le suivi est compris entre 4,8 et 5,2 ans, ou qui sont morts avant de cause cardiovasculaire. Pour 935 individus, (13%), le bénéfice prédit avec interactions est inférieur au bénéfice prédit sans interaction, avec une différence $> 3\%$. Pour 5936 autres (82%), le bénéfice est inférieur à 3% en valeur absolue. Pour les 350 individus restant (5%), le bénéfice prédit avec interactions est supérieur au bénéfice prédit sans interaction, avec une différence supérieure à 3% .

Figure 18 : Modification du bénéfice prédit selon l'intégration des interactions dans le calcul



5.6 Vers une prédiction individuelle du bénéfice thérapeutique

5.6.1 La prédiction individuelle du bénéfice passe par la prédiction individuelle du risque

Entre modèles d'effet multiplicatif, additif ou complet, le modèle multiplicatif semble le mieux adapté pour décrire les résultats des essais cliniques de traitement antihypertenseur (cf. § 5.5.2.6.2.3. *Exploration des interactions entre les scores de risque et l'effet du traitement*). Ce modèle permet de calculer le risque sous traitement à partir du risque sans traitement. La différence de risque, dont on admet qu'elle est la façon d'exprimer le bénéfice thérapeutique la plus pertinente pour une décision individuelle de traitement⁹², est directement proportionnelle au risque sans traitement dans un tel modèle. Le risque sans traitement peut être prédit dans une certaine mesure, grâce aux facteurs de risque réunis dans un score multivarié. La démarche reste à ce niveau de simplicité lorsqu'il n'y a pas d'interaction entre les caractéristiques individuelles et l'effet du traitement. S'il existe des interactions, elles doivent être intégrées au modèle d'effet, par exemple selon la méthode proposée par Li Wei⁸⁸, ou celle explorée par un autre chercheur du Service de Pharmacologie Clinique, Françoise Bugnard, sur les données de l'essai EMIP-FR⁷⁷. Qu'il y ait ou non interaction, une bonne prédiction du bénéfice nécessite une bonne prédiction du risque.

5.6.2 La prédiction individuelle du risque dispose déjà d'outils, mais leur application nécessite certaines explorations

La structure des risques semble être différente entre les populations. L'application de scores de prédiction du risque à visée de soins à une population donnée nécessiterait donc dans l'idéal de disposer de résultats obtenus spécifiquement sur cette population. En attendant d'atteindre

cet idéal (dont le coût n'est pas nul, et dont la probabilité de se réaliser est nulle, comme celle de tout idéal), il est nécessaire de déterminer les éléments utiles à une prédiction du risque qui soit la plus générale (valable sur le plus grand nombre de populations, ou sur la population moyenne regroupant l'ensemble des populations visées), et de parvenir à adapter cette prédiction générale à la population dont est tirée l'individu que l'on voudrait soigner. On peut distinguer dans la prédiction du risque la part commune de la part spécifique à chaque population, et la part expliquée par les facteurs de risque identifiés de la part non expliquée (tableau 13).

Tableau 13: Risque prédit attribuable entre populations

	Part non expliquée	Part expliquée par les facteurs de risque connus
Part commune	Risque de base	Influence générale des facteurs de risque
Part spécifique d'une population donnée	Risque spécifique de la population	Interaction des facteurs de risque avec la population

Dans le but d'appliquer les résultats de la prédiction individuelle du risque à la pratique des soins, les questions préalables semblent^v:

1. Peut-on dégager une valeur générale du paramètre caractéristique de la relation entre chaque facteur de risque et le risque, qui soit valable dans toutes les populations ?
2. Existe-t-il des variations de l'association entre un facteur de risque donné et le risque, qui dépende de la population d'étude ? Il s'agirait d'interactions entre facteur de risque et population.
3. Quelle est la part des variations du risque de base qui n'est pas associée ou expliquée par les facteurs de risque déjà identifiés ? Cette part serait composée d'une part de risque qui ne

sera jamais expliquée, et d'une part liée à des facteurs non encore identifiés, par exemple génétiques et environnementaux.

Le risque cardiovasculaire est moindre en France que dans des pays de l'Europe du Nord et qu'aux Etats Unis d'Amérique⁹³. Cette différence est-elle expliquée par une différence de niveau des facteurs de risque, une différence d'influence des facteurs de risque, ou une différence de risque de base, la part non expliquée spécifique à la population française ? Les études épidémiologiques devraient apporter des réponses à ces questions. Une seule étude épidémiologique en France a réuni suffisamment d'informations pour les explorer, mais elle n'intéressait que des hommes en âge de travailler⁹⁴.

L'étude OCTAVE2 ^{GUE95} a été mise en place conjointement par le Collège National des Cardiologues Français et le Service de Pharmacologie Clinique de Lyon pour évaluer la valeur pronostique spécifique de la mesure ambulatoire de pression artérielle, par comparaison à la valeur pronostique de la mesure de pression artérielle conventionnelle. Dans ce cadre, 3569 individus ont été inclus en 1991, l'enquête finale prenant place en 1997. L'étude OCTAVE2 pourrait contribuer à l'évaluation de la pertinence d'équations de score de risque établis sur d'autres population, ainsi qu'à la production de scores de prédiction de risque spécifiquement français. La comparaison des fonctions de risque établies sur différentes populations est réalisée au mieux par l'analyse commune des données individuelles de chaque cohorte⁸⁰. L'étude OCTAVE2 et l'étude des employés de la préfecture de police de Paris pourraient apporter conjointement leur pierre à l'édifice de la prédiction du risque cardiovasculaire en France. D'autres projets d'essais cliniques ou d'études épidémiologiques pourraient s'associer à l'échelle nationale pour établir ou préciser des scores de risque spécifiques.

^v Le jour où l'on considérera que les outils de prédiction du risque sont suffisamment adaptés pour une population donnée, se posera le problème de la dérive des risques, de leur facteurs et de leur association dans le temps.

5.6.3 La prédiction individuelle du risque comme celle du bénéfice thérapeutique ne prend toute sa valeur qu'assortie de sa précision

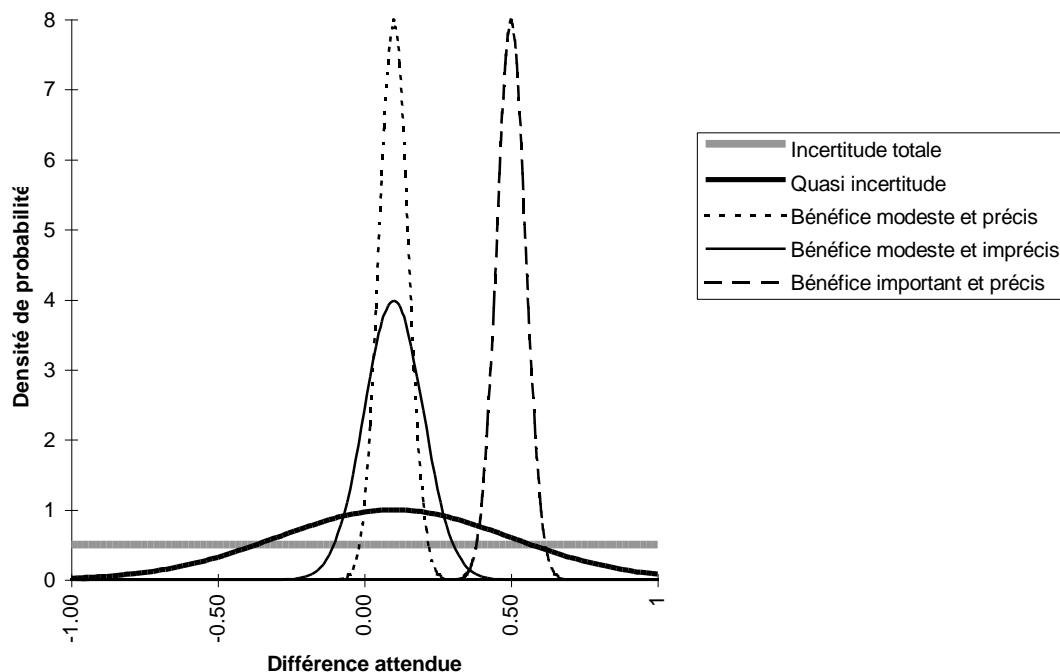
Lorsque l'on mesure la pression artérielle d'un individu, on sait que la reproductibilité de cette mesure est limitée, en raison des fluctuations de cette variable. Il en est de même de l'estimation du risque au niveau individuel.

Supposons qu'il existe un algorithme de prédiction du bénéfice thérapeutique, qui serait exprimé sous la forme du couple risque sans traitement - différence de risque attribuable au traitement. Ces deux indices peuvent être fournis par leur moyenne, le paramètre de position correspondant à la valeur la plus fréquemment observée dans une population qui aurait les mêmes caractéristiques que l'individu demandeur de soins. Cependant, la dispersion de la différence de risque attendue est un élément fondamental dans la prise en compte de ce paramètre. La différence de risque attendue est bornée entre -1 (qui désigne ici le maléfice maximal : aucun risque sans traitement, et 100% de risque avec le traitement) et 1 (qui désigne le bénéfice maximal, 100% de risque sans traitement, et plus aucun risque avec le traitement). La situation d'incertitude totale, correspondant à l'absence de preuve sur l'efficacité thérapeutique mais aussi à l'absence totale d'information quant au risque spontané, montre une distribution uniforme des probabilités (de 50%) tout le long du segment [-1;1] (figure 19). De façon plus réaliste en situation de prévention, on dispose de quelques informations sur le risque sans traitement. Les individus d'âge moyen ont une probabilité moyenne d'événements cardiovasculaires à 5 ans inférieure à 10%, dont la distribution pourrait être log-gaussienne centrée sur une probabilité de 0,1. La différence de risque serait par construction à gauche de la limite droite de cette courbe.

Si l'algorithme de prédiction indique une estimation moyenne de la différence de probabilité attendue de 0,1 (10%), il est intéressant de savoir comment se répartissent les

estimations pour un profil de patient donné : si la répartition de ces probabilités sur le segment $[-1;1]$ est très proche de la distribution uniforme d'incertitude, la probabilité du bénéfice est très proche de l'incertitude, même si en moyenne, elle est centrée sur 50 %, c'est à dire un bénéfice d'une dimension tout à fait inhabituelle. Si, par contre, la distribution est très étroite autour de la prédiction moyenne, la probabilité individuelle de bénéfice est assez précise, c'est à dire qu'on a de bonnes chances qu'elle soit proche de la "vraie valeur".

Figure 19 : Quelques types de densité de probabilité de bénéfice thérapeutique d'un individu



Des méthodes existent pour appréhender cette variabilité à partir de la modélisation du risque. L'application de telles méthodes à l'identification des répondeurs à une thérapeutique est l'objet de la thèse de Li Wei. La figure 19 montre les résultats que Li Wei obtient en calculant la précision de l'estimation du bénéfice. Ils illustrent comment la représentation de la variabilité de la prédiction modifie l'idée que l'on se ferait en considérant l'estimation moyenne comme une donnée fixée. La distribution des risques prédits a été obtenue en simulant par calcul (5000 fois pour un profil individuel donné) une prédiction intégrant la

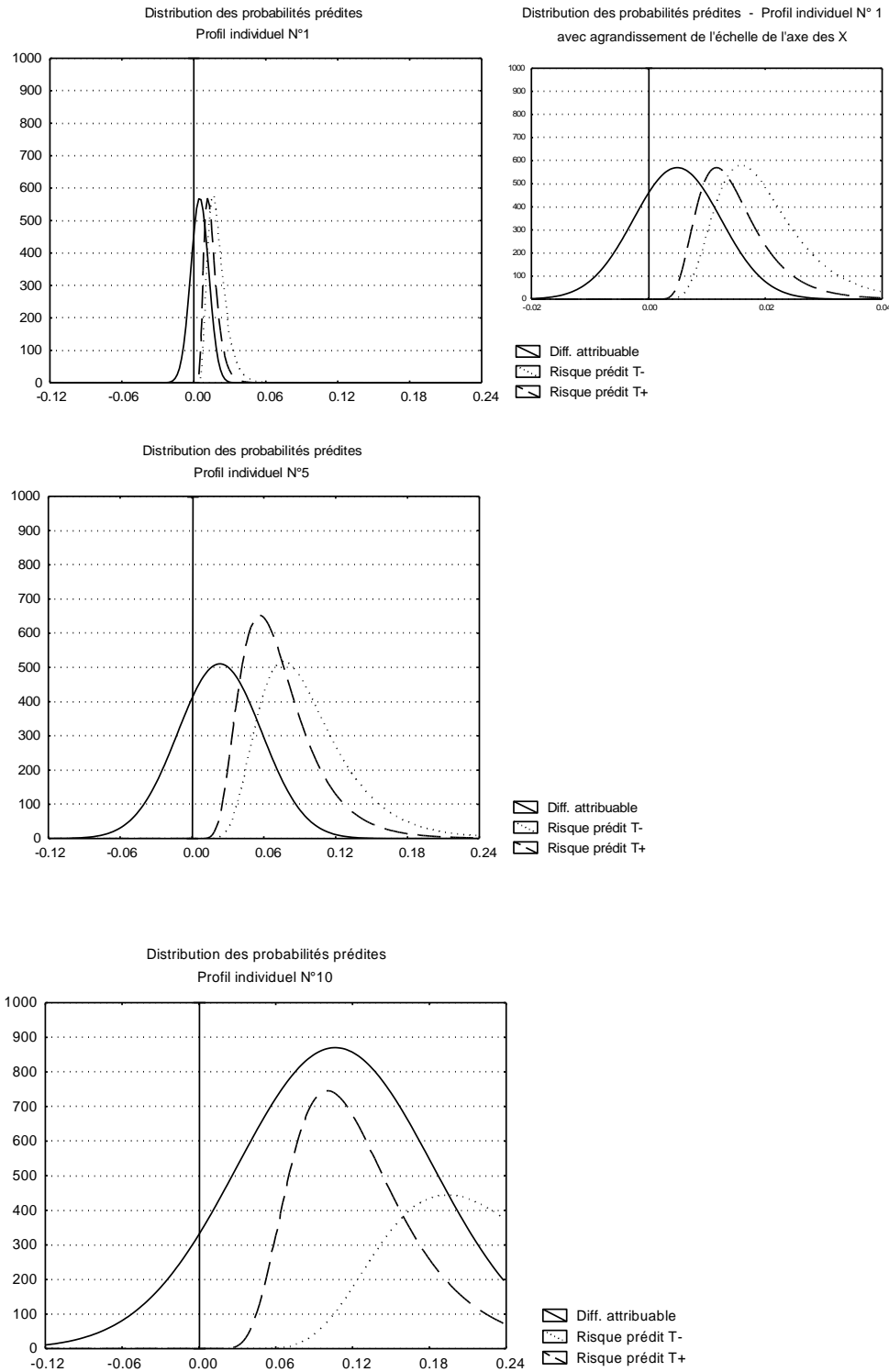
variabilité des coefficients du modèle de prédiction. La distribution des risques prédits (avec et sans traitement) est approximativement log-normale, celle de leur différence semble plutôt normale. Les trois profils individuels sont:

Individu N°1 : Homme de 48 ans, 99 Kg pour 183 cm (IMC 29,6 kg/m²), non fumeur, non diabétique, n'ayant jamais été traité pour hypertension, sans critère d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme, dont la pression artérielle est de 124/92 mm Hg, la cholestérolémie totale de 7,2 mmol/l, sans antécédent d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral.

Individu N°5 : Homme de 54 ans, 74 KG pour 168 cm (IMC 26,3 kg/m²), non fumeur, diabétique, n'ayant jamais été traité pour hypertension, sans critère d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme, dont la pression artérielle est de 169/102 mm Hg, la cholestérolémie totale de 8,6 mmol/l, sans antécédent d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral.

Individu N°10 : Homme de 56 ans, 73 Kg pour 174 cm (IMC 24,0 kg/m²), non fumeur, non diabétique, n'ayant jamais été traité pour hypertension, avec des critères électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche, dont la pression artérielle est de 170/104, la cholestérolémie totale de 6,8, sans antécédent d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral, mais angineux.

Figure 19 : précision de l'estimation du bénéfice et des risques pour trois profils individuels



Dans cette approche, les caractéristiques individuelles sont considérées comme fixées, alors que certaines, comme la pression artérielle, correspondent à des variables aléatoires. L'imprécision d'une mesure entraîne une sous-estimation de la valeur des paramètres de la relation entre le score de risque et le risque. Il serait intéressant d'évaluer dans quelle mesure la prise en compte de leur variabilité intra-individuelle améliore la prédiction du risque^w.

5.6.4 L'utilisation de la prédiction individuelle quantifiée du bénéfice thérapeutique représente un changement important du raisonnement médical

Le souci de précision dans l'estimation du bénéfice peut paraître dérisoire. Certains argumenteront une approche plus simple, basée sur la prise en compte d'un petit nombre de facteurs, et supposant un modèle multiplicatif pur sans interaction⁹⁶. Cette approche simple a le mérite de paraître aisément et directement applicable. Malgré sa simplicité, elle ne semble pas encore entrée dans les habitudes. On peut imaginer plusieurs raisons à cela :

- elle conduit à placer les autres facteurs de risque sur le même plan que la pression artérielle pour décider d'un traitement antihypertenseur;
- baser les indications de traitement antihypertenseur sur une quantité prédite de bénéfice change les fondements actuels de la prescription;
- la confiance du prescripteur envers le chiffre proposé par un diagramme papier mettra sans doute longtemps à dépasser celle qu'il a acquise dans son sphygmomanomètre, à force d'habitude au cours des décisions antérieures;
- la mesure du bénéfice renvoie à un autre arbitraire que celui de la définition de l'hypertension artérielle, celui de la définition du seuil de bénéfice;

^w Cette exploration est possible dans une certaine mesure sur les données INDANA, car l'on dispose de plusieurs mesures pour la sélection des individus lors de l'inclusion. Elle sera surtout intéressante sur les données d'OCTAVE 2, puisque la variabilité intra-individuelle sera bien explorée.

- cette approche pourrait conduire à des indications thérapeutiques très remaniées : si le modèle d'effet est probablement multiplicatif, ou proche d'un modèle multiplicatif, ce n'est sans doute pas vraie pour toutes les thérapeutiques et toutes les situations pathologiques;
- les informations contenues dans l'algorithme ne peuvent pas être apprises et utilisées sans avoir l'algorithme sous les yeux, sauf à s'y entraîner longtemps. Le prescripteur serait alors obligé de faire référence à un outil de calcul extérieur à sa propre intelligence. Combien de médecins craignent de perdre la confiance de "leurs patients" s'ils regardent trop souvent le Vidal® ?

Entre les deux options 1) prédiction semi-quantitative et 2) prédiction du bénéfice la plus précise possible, on pourrait proposer d'utiliser la première pour dégrossir le problème, et de réserver la seconde aux situations où la quantité de bénéfice prédit est proche du seuil de décision.

Demeure à terme le problème du choix du seuil de décision. La représentation de la précision de la prédiction souligne la nature arbitraire de tout seuil, qui sera souvent situé quelque part dans la distribution de la probabilité de bénéfice. Le seuil de décision doit être envisagé à deux niveaux. Au niveau collectif, les organismes de prise en charge financière des soins devraient être intéressés par cette approche rationnelle pour la maîtrise des dépenses de santé. La modélisation des effets du choix de différents niveaux de seuil en termes d'événements évités sur l'ensemble de la population, rapporté au coût du traitement, devrait permettre de choisir un seuil selon les contraintes courantes. On peut suggérer une approche moins discutable, avec deux seuils, distinguant trois situations : la situation où le bénéfice thérapeutique est improbable, la situation où le bénéfice thérapeutique est très probable, et une situation intermédiaire où les valeurs propres du demandeur de soins jouent le rôle fondamental dans la décision. Il n'est pas question ici de dire que les valeurs du soigné sain

d'esprit ne sont pas toujours prépondérantes. Il existe des situations d'incertitude telles que la décision ne peut faire l'objet d'un conseil médical, mais seulement d'un exposé de l'incertitude. Les deux autres situations n'imposent pas une décision, mais le conseil médical y est assez évident.

5.6.5 Scénario d'application de la prédiction du bénéfice à la décision

thérapeutique

Les étapes de la rencontre entre le médecin et le demandeur de soins^x pourraient être les suivantes:

1. Identification de la demande
2. Bilan de la situation
3. Identification de l'objectif thérapeutique
4. Sélection des interventions possibles en référence à la situation, à l'objectif thérapeutique, et au profil du demandeur
5. Détermination du seuil décisionnel de bénéfice désiré par le demandeur
6. Evaluation de la probabilité du bénéfice avec les éléments disponibles. Si la décision est suffisamment claire, s'arrêter là. Sinon, déterminer quels éléments manquants peuvent contribuer à préciser l'estimation du bénéfice.

Un tel scénario, imaginé dans le cadre du projet EPIDAS, implique un changement profond de conception par rapport à la pratique actuelle, où le médecin estime qualitativement les bénéfices et décide si telle intervention est utile ou non^y. Passer brutalement de la conception

^x Le qualificatif de demandeur de soins est volontairement provocateur dans le contexte de l'hypertension artérielle, où les individus qui sont amenés à prendre un traitement n'ont le plus souvent aucune demande spontanée de soins.

^y Il serait intéressant d'analyser les références de comparaison avec lesquelles les médecins posent aujourd'hui les indications de traitement antihypertenseur.

actuelle à la nouvelle serait traumatisant pour certains demandeurs de soins. Il est facile de concevoir le caractère traumatisant de la mesure du risque, chez un individu qui a bâti sa vie durant un système de protection lui permettant d'oublier sa condition de mortel. La ténuité du bénéfice, et l'incertitude dont il est entaché, pourra décourager bon nombre de demandeurs, qui aujourd'hui prennent leur traitement persuadés qu'ils seraient morts sans elles, et qu'il leur permet de retrouver l'immortalité.

Ce type de démarche s'inscrit nécessairement après une évaluation par le médecin de l'attente du demandeur en termes de précision des connaissances sur le traitement proposé et sa justification, et en termes de désir de s'impliquer dans la décision thérapeutique (cf. Freud et l'information sur son cancer).

Le manque de référence de comparaison^z est probablement un des obstacles à surmonter pour que l'estimation quantifiée du bénéfice prenne tout son sens, pour les individus qui demanderaient à participer à la décision en toute connaissance de cause.

6. Les analyses ancillaires

Parallèlement à la poursuite de l'objectif principal du projet, un certain nombre d'analyses ancillaires ont été proposées. Certaines sont achevées et publiées, d'autres sont en cours de réalisation. Elles sont toutes orientées vers la problématique de l'identification des répondeurs.

6.1 Effet du traitement antihypertenseur chez la femme et chez

l'homme

^z On pourrait utiliser comme référence de comparaison le risque que représenterait une conduite automobile rapide, et la réduction de risque associée à une conduite plus prudente. La comparaison avec la réduction de risque associée à d'autres traitements bien connus en général ou que la personne aurait déjà pris une autre référence de comparaison utile.

La question d'une différence d'effet du traitement entre les deux sexes est ancienne, et revient régulièrement sous la plume des auteurs de méta-analyses et éditorialistes. La prise en compte des minorités dans les essais cliniques a fait l'objet d'une violente polémique récente aux Etats-Unis d'Amérique, qui intéressait cette "minorité" que sont les femmes. Il a été observé que les essais cliniques dans le domaine cardiovasculaire incluaient moins de femmes que d'hommes, et que les femmes étaient prises en charge différemment des hommes et probablement moins bien⁷⁸. Par ailleurs, le sexe est une variable facile à déterminer, le découpage d'une population sur ce critère ne reposant donc pas sur un seuil arbitraire. Enfin, épidémiologie et biologie (et observations quotidiennes...) nous enseignent à quel point hommes et femmes sont différents, et l'hypothèse d'une différence réelle d'effet méritait bien un examen spécifique. Les résultats^{GUE70} sont compatibles avec un modèle d'effet multiplicatif pur, et un risque relatif de même valeur dans les deux sexes. La seule différence d'effet entre femmes et hommes apparaît en termes de bénéfice absolu, et est fortement corrélée au risque de base, ce qui est évident sous l'hypothèse du modèle multiplicatif.

6.2 Effet du traitement chez les survivants d'accident vasculaire cérébral

Les antécédents d'accident vasculaire cérébral sont fréquemment un critère d'exclusion dans les essais cliniques antihypertenseurs. La constitution de la base de données INDANA a permis de constater qu'une petite proportion des individus inclus dans certains essais avaient de tels antécédents. Le nombre total de ces patients équivaut à celui des patients inclus dans deux essais spécifiquement consacrés aux survivants d'accident vasculaire cérébral, et il était logique d'en réaliser une analyse spécifique, les deux essais cités n'ayant pas apporté de preuve définitive du bénéfice dans cette population particulière. Un essai chinois récemment publié¹⁸

était consacré au même sujet, et a pu être inclus dans la méta-analyse sur données résumées, dont les résultats font l'objet d'une publication spécifique reproduite en annexe.

6.3 Effet du traitement chez les diabétiques

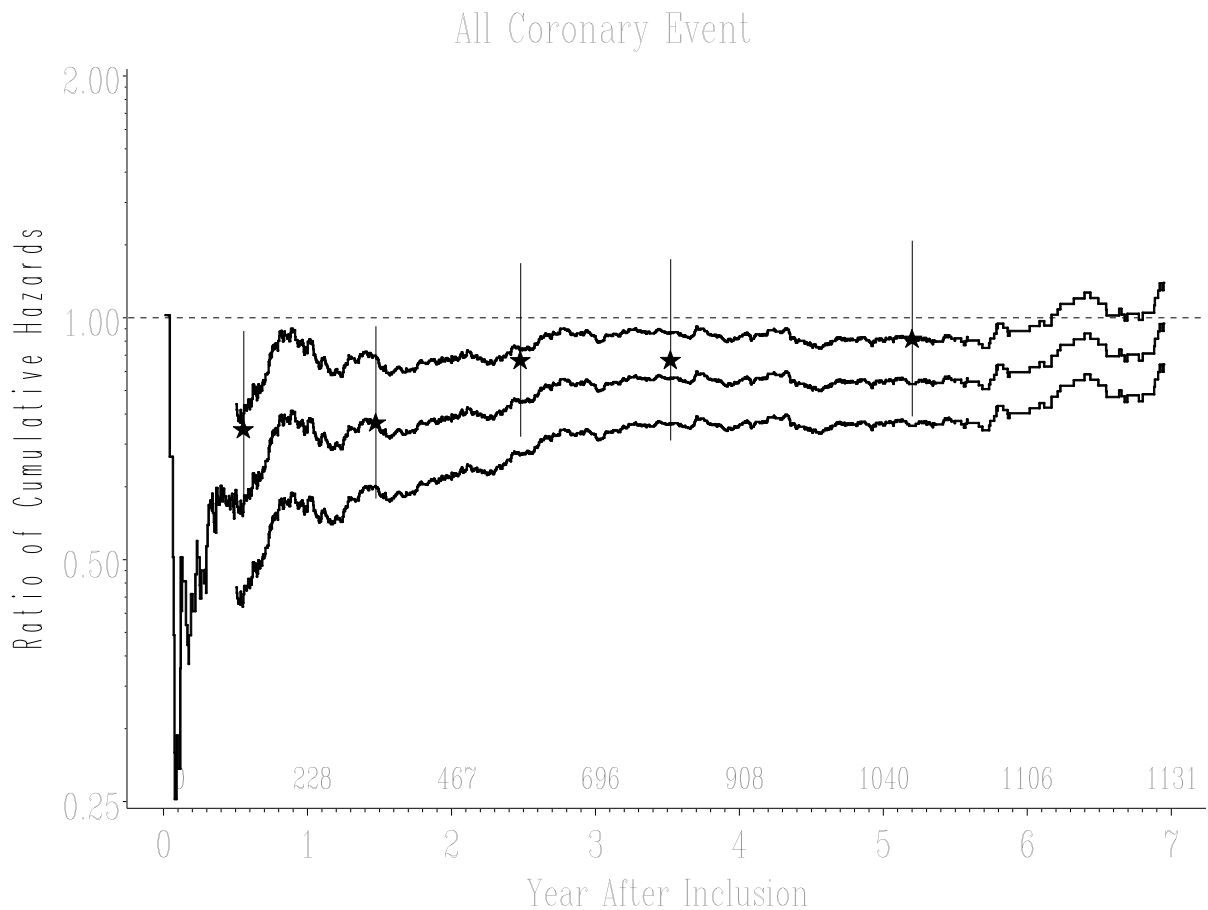
Les deux catégories de médicaments dont l'effet de prévention cardiovasculaire lorsqu'ils sont utilisés en première intention a été validé par des essais cliniques sont les diurétiques et les bêtabloquants. Le traitement diurétique expose à une élévation de la glycémie, qui a fait redouter un effet délétère éventuel lié à l'évolution vers le diabète et ses complications. La banque de données INDANA contient des informations sur 1698 patients inclus dans 5 essais avec la mention de diabète. L'analyse de ces données a été conduite par Michel Lièvre, et le manuscrit est en cours de révision par les membres du Comité Directeur du projet INDANA. Le résumé est joint en annexe.

6.4 Effet du traitement en fonction du temps

Dans le cadre d'un travail de PhD sous la direction de Stuart Pocock, Florent Boutitie a exploré les variations de l'effet du traitement antihypertenseur dans le temps, à partir des données INDANA. Les résultats sont résumés dans les figures 20 et 21. L'effet thérapeutique est figuré par le rapport des taux de survie cumulés au cours du temps, et son intervalle de confiance. La méthodologie est décrite dans le manuscrit soumis à *Statistics in Medicine*.

L'interaction entre l'effet thérapeutique et le temps, testée par tranches d'environ un an, est marginalement significative pour les accidents coronariens. Le bénéfice semble rapidement atteint, dès la première année de suivi. De façon surprenante et inexplicée, il semble diminuer entre la deuxième et la troisième année, pour se stabiliser autour d'une valeur qui correspond à ce que l'on observe dans les méta-analyses.

Figure 20 : Evolution de l'effet du traitement antihypertenseur sur les événements coronariens majeurs en fonction du temps

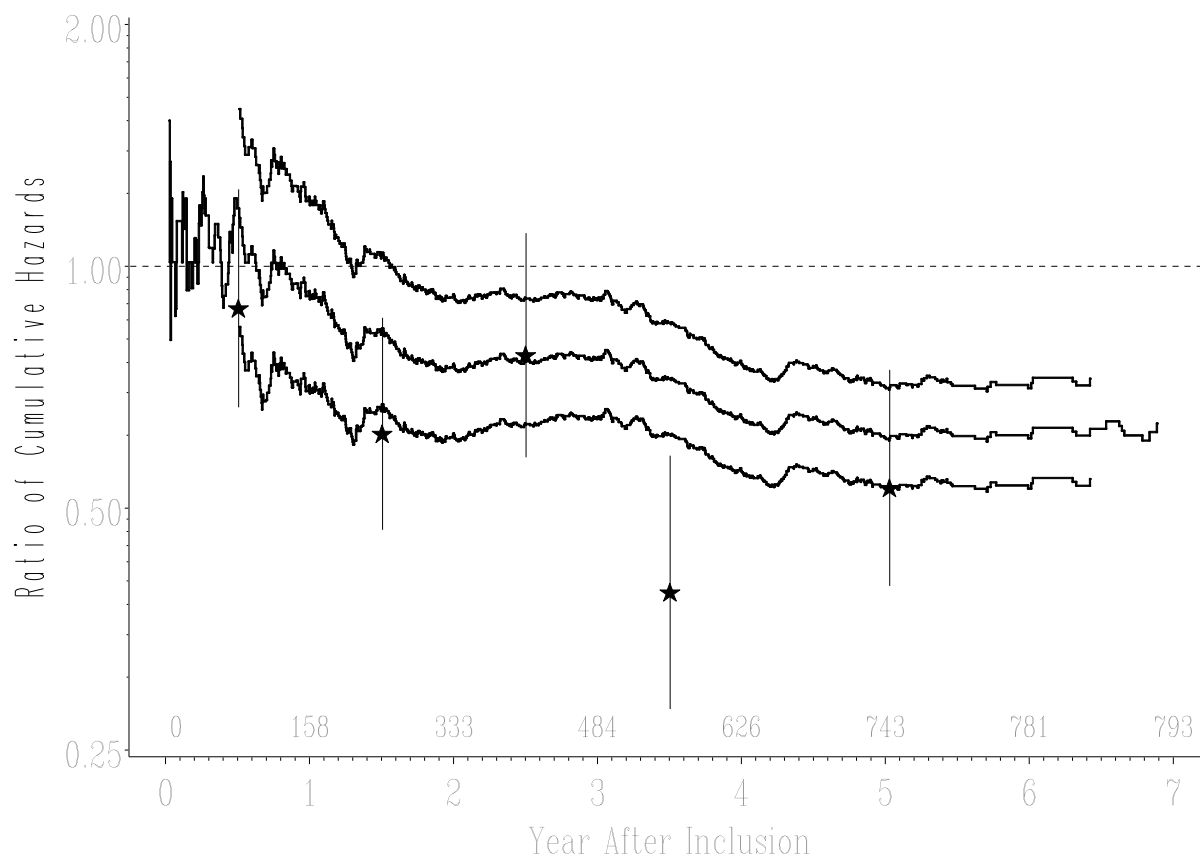


Les trois courbes représentent le rapport des taux de survie cumulés avec son intervalle de confiance à 95%. Un rapport de taux de 1 traduit l'absence d'effet thérapeutique, un rapport inférieur à 1 un effet favorable. Les chiffres au dessus de l'axe des X indiquent le nombre d'événements sur lesquels se basent l'estimation aux différents temps, représentée par les étoiles, les barres étant l'intervalle à 95%.

Le test d'interaction est significatif pour les accidents vasculaires cérébraux. Le bénéfice thérapeutique s'accroît dans le temps.

Figure 21 : Evolution de l'effet du traitement antihypertenseur sur les accidents vasculaires cérébraux en fonction du temps

Fatal and Non Fatal Stroke



Les trois courbes représentent le rapport des taux de survie cumulés avec son intervalle de confiance à 95%. Un rapport de taux de 1 traduit l'absence d'effet thérapeutique, un rapport inférieur à 1 un effet favorable. Les chiffres au dessus de l'axe des X indiquent le nombre d'événements sur lesquels se basent l'estimation aux différents temps, représentée par les étoiles, les barres étant l'intervalle à 95%.

Ces résultats sont inattendus. L'augmentation du bénéfice dans le temps était une explication avancée pour l'absence de bénéfice important sur les événements coronariens après une durée moyenne de 5 ans. La tendance évidente et très significative observée pour les accidents vasculaires cérébraux n'était pas prévue.

Il n'y a pas d'explication définitive à ces résultats aujourd'hui. Leurs implications sont importantes. D'une part, ils remettent en cause une hypothèse couramment utilisée en modélisation de survie (modèle de Cox), l'hypothèse de constance du rapport des taux (*hazard ratio*) au cours du temps. Surtout, ils posent la question du bénéfice au delà de la période de

suivi des essais cliniques, et de la justesse de l'estimation du bénéfice individuel, qui serait donc sous-estimé à plus long terme.

Une façon d'aborder le problème de l'évolution du bénéfice au cours du temps serait d'actualiser les données de suivi des essais cliniques inclus dans l'analyse. Cette actualisation devrait être "aisée" pour tous les essais réalisés dans des pays où existe un système informatisé de recensement des décès et de leur cause (Grande Bretagne, Suède, Etats Unis)^{aa}. Elle ne répondra pas directement à la question de l'effet d'une thérapeutique au-delà de la période des essais cliniques, puisque les différences de traitement entre les groupes étaient abolies à la fin de l'essai. On peut se demander quel est l'intérêt d'étudier la prolongation de l'effet d'un traitement dans le temps au delà de sa période d'administration. Quelques exemples ont montré que l'effet de divers traitements sur la survie pouvait perdurer voire s'intensifier ou même n'apparaître qu'après la période d'administration contrôlée. Il en est ainsi de l'effet de 6 mois de tamoxifène dans le cancer du sein dépisté précocement⁵, de l'effet après 15 ans de 5 ans d'acide nicotinique en prévention secondaire après infarctus du myocarde⁹⁷, de l'effet à un an de 6 semaines de zofénopril (un IEC) après infarctus du myocarde⁹⁸, ou encore de l'effet à 5 ans de 1 an de traitement par acébutolol après infarctus du myocarde⁹⁹. De tels exemples soulèvent d'ailleurs une autre question d'importance: quelle est la durée optimale du traitement antihypertenseur ? Le bénéfice associé nécessite-t-il dans tous les cas une poursuite indéfinie du traitement, ou bien celui-ci peut-il être interrompu sans conséquence défavorable chez la plupart des individus après un certain temps ? Si l'analyse de la rémanence de l'effet après la fin de la phase contrôlée apporte des informations intéressantes, la réponse à cette dernière question nécessite la réalisation d'essais spécifiques, où l'allocation aléatoire se ferait entre un groupe poursuite du traitement et un autre interruption. Ce type d'exploration a déjà été

^{aa} Cette question sera soumise à l'ordre du jour de la réunion plénière du Comité Directeur d'INDANA à Orlando en novembre 1997.

réalisée pour le traitement anticoagulant^{bb} après infarctus du myocarde¹⁰⁰, ou après thrombose veineuse des membres inférieurs^{101,102}.

L'exploration de l'évolution des indices d'efficacité de nature relative (rapport des cotes, risque relatif ou rapport des taux) correspond à une approche explicative, où l'on cherche à comprendre le mécanisme d'action. L'exploration de l'évolution des indices de nature absolue (différence des risques, différence des taux) correspond à une approche plus pragmatique, fournissant les résultats les plus pertinents pour le demandeur de soins. La seconde pourrait être un terrain d'application particulier du modèle d'effet. Les deux approches sont utiles dans l'estimation individuelle du bénéfice thérapeutique.

6.5 Effet du traitement selon l'âge

Deux demandes d'exploration complémentaire ont été faites par des membres du Comité Directeur du projet, concernant des sous-groupes d'âge^{cc}.

Karla Kerlikowske (représentant l'essai SHEP-pilot dans le comité de pilotage) effectue une analyse spécifiquement chez la femme, en sous-groupes selon l'âge (plus ou moins de 55 ans), pour évaluer si les femmes hypertendues non ménopausées, donc à faible risque cardiovasculaire, bénéficient ou non du traitement antihypertenseur, par comparaison aux femmes après la ménopause. Cette méta-analyse est réalisée dans le cadre de la Collaboration Cochrane.

^{bb} Que le traitement anticoagulant ait été la cible de telles études s'explique par le taux important de complications attribuables au traitement, qui semble stable au cours du temps après un taux plus élevé lors de la mise en route du traitement.

^{cc} Ces demandes témoignent de la possibilité de décentralisation des analyses, le contrôle scientifique maintenu par le Comité Directeur évitant une éventuelle exploitation fantaisiste des données, que certains mettent en avant pour justifier une mainmise étroite sur des bases de données individuelles d'essais thérapeutiques.

Christopher Bulpitt, investigateur des essais EWPHE, SYST-EUR, et responsable de l'essai en cours HYVET, souhaite évaluer sur les données extraites d'INDANA l'effet du traitement antihypertenseur après 80 ans. En effet, 1132 personnes de 80 ans et plus (dont 255 de plus de 85 ans) ont été incluses dans 5 essais réunis dans INDANA (Coope, EWPHE, STOP, SHEP et SHEP pilot). Or l'essai HYVET étudie l'effet du traitement antihypertenseur chez les personnes très âgées, la question ayant été soulevée dans l'analyse de l'essai EWPHE, où une modélisation de l'effet thérapeutique sur la survie retrouvait une interaction négative avec l'âge, suggérant que les personnes très âgées ne bénéficieraient pas du traitement¹⁰³.

6.6 Effet du traitement selon le niveau de pression artérielle

Jeffrey Cutler (représentant l'essai HDFP dans le Comité Directeur) a proposé que soit exploré l'effet du traitement dans le sous-groupe défini par une hypertension systolique limite, c'est à dire des chiffres entre 140 et 160 mm Hg. Le fichier INDANA contient 25330 observations correspondant à ces critères, soit près de la moitié des données. D'après les résultats de la recherche d'interaction, l'exploration de l'effet thérapeutique dans ce sous-groupe et dans le reste de la "population INDANA" devrait logiquement aboutir à des estimations similaires, et argumenter que le seuil actuel de définition de l'hypertension artérielle n'est pas un seuil de bénéfice.

6.7 Fonction rénale

L'élévation de la créatininémie sous traitement était déjà décrite dans EWPHE¹⁰⁴. La créatininémie, avec ou non prise en compte de l'âge et du sexe dans la formule de Cockcroft¹⁰⁵ estimant le taux de filtration glomérulaire, est associée à la mortalité cérébrovasculaire, coronarienne et cardiovasculaire dans son ensemble dans les groupes contrôles des essais d'INDANA (cf. § 9.4.4.). On peut redouter que l'altération de la fonction rénale par les

médicaments antihypertenseurs soit un facteur limitant leur effet préventif sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. La description la plus précise de l'évolution de la fonction rénale sous traitement a été entreprise par Maurice Laville, néphrologue professeur de thérapeutique à l'Université Claude Bernard de Lyon, à partir d'un fichier extrait de la base de données INDANA^{dd}. Les premiers résultats confirment l'élévation de la créatininémie dans le groupe traité activement par comparaison au groupe contrôle. La recherche d'interaction entre l'effet thérapeutique et le taux de filtration glomérulaire est restée négative dans l'analyse présentée au § 5.5.2.6. Il sera intéressant d'explorer dans quelle mesure l'élévation de la créatininémie peut interférer avec l'effet thérapeutique, en complément de l'exploration de l'hypothèse d'isotropie.

6.8 La réduction de pression artérielle observée sous traitement explique-t-elle la réduction du risque ? Test de l'hypothèse d'isotropie.

6.8.1 Les enjeux de l'isotropie

La réduction du risque cardiovasculaire par le traitement médicamenteux antihypertenseur est bien démontrée, à la fois par les essais cliniques isolés et par leur analyse conjointe. La réduction de risque ainsi démontrée est-elle seulement et complètement liée à la baisse de pression artérielle induite par les médicaments ? Cette question renvoie à de multiples enjeux d'importance:

- Dans la pratique du soin contre l'hypertension : 1) la réduction de risque comme une fonction monotone de la baisse de pression artérielle fait penser que l'on a intérêt à baisser

^{dd} Cela a été l'occasion de mesurer les difficultés possibles associées à une opération de transfert d'une base de plus de 35000 patients depuis le logiciel SAS vers un système Apple en passant par un système IBM compatible.

la pression artérielle autant que l'on peut, tant que cette baisse et les traitements qui la provoquent sont bien tolérés. 2) elle fait aussi penser qu'une réduction médicamenteuse de pression artérielle peut diminuer le risque cardiovasculaire même chez des sujets normotendus.

- Dans le développement de la panoplie des médicaments : les médicaments qui font baisser la pression artérielle partagent-ils tous cette propriété de réduction du risque ?

L'Agence Française du Médicament accorde l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des nouveaux médicaments antihypertenseurs essentiellement sur la base de leur effet de réduction de pression artérielle bien réparti sur les 24 heures, et de leur tolérance. Récemment, cette AMM envisagerait systématiquement une démonstration de l'aptitude à diminuer l'hypertrophie ventriculaire gauche. L'attitude officielle reconnaît donc implicitement deux hypothèses d'isotropie dans le modèle thérapeutique des médicaments antihypertenseurs, pour la pression artérielle et pour l'hypertrophie ventriculaire gauche.

6.8.2 Approches antérieures de l'isotropie appliquée à la pression artérielle

La preuve que la réduction du risque dans les essais cliniques est bien due à la baisse de pression artérielle serait un argument fort pour l'hypothèse d'isotropie. Un modèle simple est sous-jacent à cette question, reliant le risque cardiovasculaire et le niveau de pression artérielle. Ce modèle est de type exponentiel, c'est à dire qu'il fait correspondre une multiplication du risque par un facteur donné à une différence de pression artérielle donnée¹⁰⁶. D'après une méta-analyse de grandes études épidémiologiques ayant mesuré le lien entre les différences de pression artérielle entre individus et le risque cardiovasculaire ultérieur¹, et après correction pour le biais de dilution due à la régression vers la moyenne, le modèle résumant le lien s'écrit ainsi :

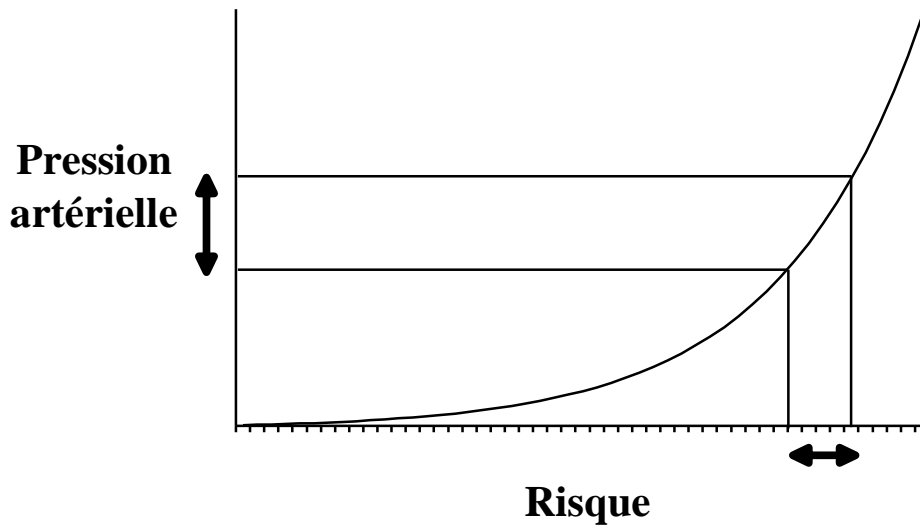
$$R_1 / R_0 = 2^{\Delta PAD/8} \quad \text{pour les accidents vasculaires cérébraux}$$

$$R_1 / R_0 = 2^{\Delta PAD/12} \quad \text{pour les événements coronariens}$$

ΔPAD désigne la différence de pression artérielle diastolique observée entre individus. R_1 est le risque des individus du groupe 1, dont la pression artérielle présente avec celle du groupe 0 une différence de ΔPAD . Cela signifie qu'une différence de pression artérielle diastolique de 8 mm Hg double le risque d'AVC, et qu'il faut une différence de PAD de 12 mm Hg pour multiplier le risque d'événement coronarien par 2.

L'hypothèse d'isotropie stipule que ce modèle décrit aussi bien la relation observée entre les différences interindividuelles de pression artérielle et de risque que la relation intra-individuelle entre une réduction de pression artérielle et une diminution de risque prédit (figure 22). Sous cette hypothèse, on s'attend donc à ce qu'une réduction de pression artérielle diastolique de 8 mm Hg soit associée à une division du risque d'AVC par 2. L'hypothèse d'isotropie implique une relation causale directe et universelle entre la pression artérielle et le risque.

Figure 22 : Hypothèse d'isotropie



Les mêmes auteurs ont comparé la réduction de risque observée dans une méta-analyse des essais cliniques, à la réduction de risque attendue selon l'hypothèse d'isotropie, calculée d'après la baisse de pression artérielle moyenne observée entre les groupes².

Tableau 14 : Comparaison du bénéfice observé au bénéfice attendu sous l'hypothèse d'isotropie

	Réduction de risque observée	Réduction de risque attendue (Δ PAD = 5 à 6mmHg)
AVC	42% (33 à 50%)	35 à 40%
Evénements coronariens	14% (4 à 22%)	20 à 25%

Leur conclusion est que la réduction de risque observée pour les AVC correspond à celle que l'on pouvait attendre d'après la baisse de pression artérielle, mais qu'elle est inférieure à celle attendue pour les événements coronariens.

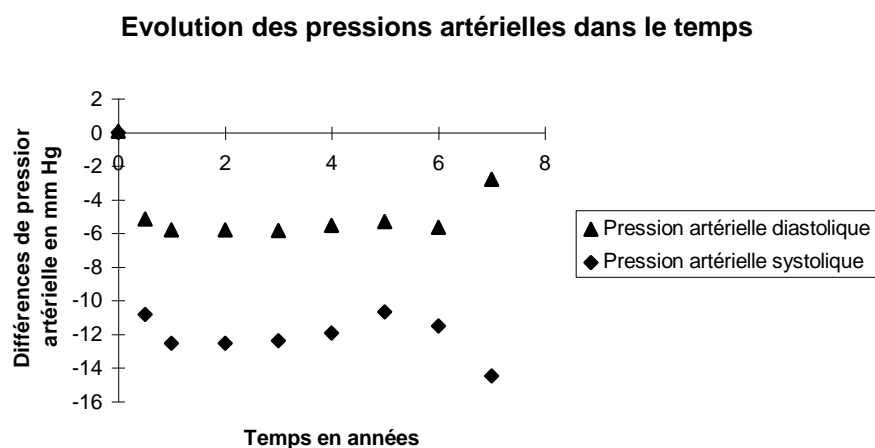
6.8.3 L'isotropie dans INDANA : aperçu des méthodes et résultats préliminaires

La disponibilité des données individuelles permet d'affiner l'approche de Collins et MacMahon. Des analyses préliminaires ont déjà été réalisées, brièvement rapportées ici^{ee}.

6.8.3.1 Choix de la date de mesure de pression artérielle dans le suivi

Pour tester cette double hypothèse, on peut utiliser un modèle décrivant la relation entre le risque tout au long de la période de suivi (accident vasculaire cérébral ou événement coronarien) et le niveau de pression artérielle enregistré à six mois et à un an. Le choix de ces dates s'explique en regardant les courbes de pression artérielle et de survenue d'événements: le plein effet du traitement antihypertenseur en termes de différence de pression artérielle semble atteint la première année, et il est atteint plus de 80% de son plein effet après 6 mois.

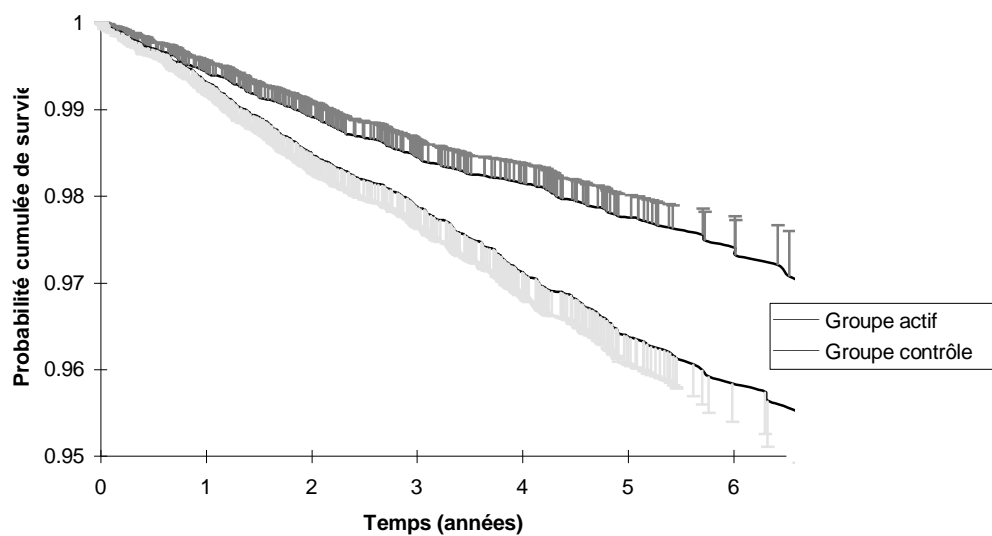
Figure 23 : Différence de pression artérielle entre groupes de traitement



^{ee} Des développements méthodologiques seront réalisés dans le cadre de la thèse de Florent Boutitie, financé par le programme de recherche européen BIOMED2, en collaboration avec les équipes de Stuart Pocock et Robert Fagard.

Les courbes brutes de survie sans accident vasculaire cérébral ou sans infarctus du myocarde obtenues sur la population INDANA illustrent le délai d'apparition de l'effet thérapeutique, par le moment où les courbes commencent à se séparer : il semble d'au moins un an pour les accidents vasculaires cérébraux, et serait plus court pour les accidents coronariens.

Figure 24 : Survie sans accident vasculaire cérébral dans INDANA



6.8.3.2 Choix du modèle de régression

Le modèle de Cox semblait a priori un modèle de choix, mais l'hypothèse de proportionnalité des taux dans les deux groupes de traitement n'est pas vérifiée. Des facteurs d'interaction temps traitement pourraient être intégrés au modèle. L'utilisation du modèle logistique n'implique aucune hypothèse sur les changements de traitement dans le temps.

Au lieu d'inclure au modèle une mesure réalisée à 6 mois ou à un an, on pourrait tenter d'intégrer toutes les pressions artérielles mesurées pour chaque individu, et d'inclure une mesure caractéristique de la pression artérielle individuelle comme variable dépendante du temps.

6.8.3.3 Autres choix difficiles

L'analyse pourrait être ajustée sur les covariables disponibles significativement associées au risque, afin de se prémunir contre leur rôle éventuel de facteur de confusion. Cela expose à la perte de certaines observations, en raison de données manquantes. Faudra-t-il inclure dans ce modèle les interactions entre covariables ?

La systolique est plus systématiquement liée au risque quel que soit l'âge, dans INDANA. Cependant, la diastolique, ajustée sur son interaction avec l'âge, a une valeur pronostique non négligeable. Quelle pression artérielle faut-il inclure dans le modèle : systolique, diastolique ou les deux ?

6.8.3.4 Méthodes envisagées

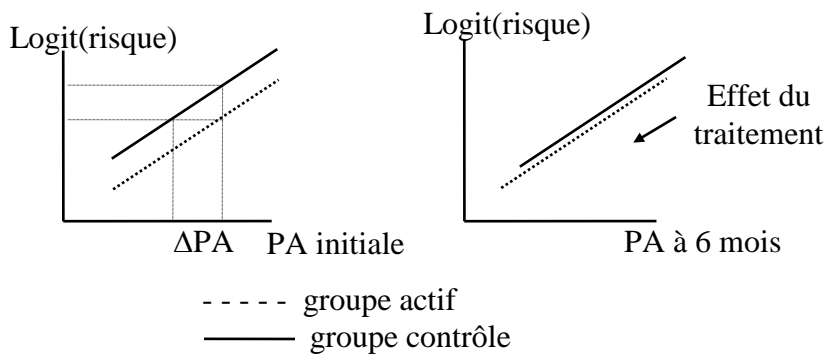
Sous l'hypothèse d'isotropie, on s'attend aux constatations suivantes :

- (1) la relation entre pression artérielle et risque est la même sans et après traitement;
- (2) l'effet du traitement sur le risque s'explique complètement par l'effet du traitement sur la pression artérielle.

6.8.3.4.1 Influence du traitement sur la relation entre pression artérielle et risque

La proposition (1) est illustrée sur les figures suivantes:

Figure 26 : Relation entre pression artérielle et risque dans les essais cliniques



Le modèle suivant permet de tester les différentes influences que le traitement peut avoir sur la relation entre pression artérielle et risque:

$$R = \beta_0 + \beta_1 E + \beta_2 V + \beta_3 T + \beta_4 PA_{6m} + \beta_5 (PA_{6m} * T) \quad , \text{ avec}$$

R = risque de l'événement

β_0 : intercept

V: vecteur des covariables liées au risque

E : essais cliniques

T: groupe d'allocation thérapeutique

PA_{6m} : Pression artérielle à 6 mois

L'identité de la relation entre pression artérielle à 6 mois et risque dans les deux groupes se vérifie par:

- l'identité des pentes entre les groupes de traitement, $\beta_5 = 0$

- l'identité des intercepts, $\beta_3 = 0$

6.8.3.4.2 Quelle part de l'effet thérapeutique sur le risque est expliquée par la baisse de pression artérielle ?

La causalité entre réduction de risque et baisse de pression artérielle se testerait par la modification du coefficient β_3 (paramètre de l'effet thérapeutique) lorsque l'on prend en compte la pression artérielle à 6 mois. Soient les deux modèles:

$$(1) R = \beta_0 + \beta_1 E + \beta_2 V + \beta_3 T$$

$$(2) R = \beta'_0 + \beta'_1 E + \beta'_2 V + \beta'_3 T + \beta_4 PA_{6m}$$

Lorsque R décrit le risque d'accident vasculaire cérébral dans le modèle (1), l'effet thérapeutique β_3 est significativement différent de zéro. Sous l'hypothèse d'isotropie, on

s'attend à ce que la prise en compte de la pression artérielle à 6 mois dans le modèle (2) fasse disparaître l'effet thérapeutique, c'est à dire que β_3 soit voisin de 0.

Les résultats préliminaires que j'ai obtenus, tant avec un modèle de régression logistique qu'avec un modèle de Cox, sont inattendus:

Tableau 15 : Modification de l'effet thérapeutique par la prise en compte de la pression artérielle à 6 mois et à 1 an

Critère de jugement	Effet thérapeutique non ajusté Exp(β_3) et (<i>p</i>)	Effet thérapeutique ajusté	
		sur PA à 6 mois	sur PA à 1 an
Infarctus du myocarde	0,81 (0,05)	0,95 (0,5)	0,98 (0,5)
Accident vasculaire cérébral	0,50 (0,001)	0,58 (0,001)	0,58 (0,001)

Pour les accidents coronariens, l'effet thérapeutique, marginalement significatif, disparaît après prise en compte de la pression artérielle, à 6 mois ou à 1 an. Pour les accidents vasculaires cérébraux, l'effet thérapeutique demeure. Remarquons que des explorations récentes concernant l'effet thérapeutique des statines vont dans le même sens : la prise en compte de la cholestérolémie sous traitement ne semble pas expliquer la réduction de risque attribuable au traitement¹⁰⁷.

L'approche par modèle d'effet (voir § 5.5.3.) constitue là encore une voie d'exploration complémentaire prometteuse, puisqu'elle permet d'étudier directement la relation entre réduction de risque et pression artérielle. Law et al. l'ont déjà appliqué à l'effet des thérapeutiques hypocholestérolémiantes¹⁰⁸, avec les essais comme unité statistique.

7. Autres travaux : participation au mouvement de formalisation de l'information thérapeutique et

intégration du projet INDANA dans l'évaluation

approfondie du traitement antihypertenseur

Le projet INDANA s'intègre dans un mouvement qui vise à fournir au prescripteur les outils nécessaires à une prescription conforme aux données actuelles de la science, que Jean-Pierre Boissel a baptisé d'Information Thérapeutique. Ce mouvement est particulièrement représenté par la naissance de la Collaboration Cochrane, à partir d'expériences et de réflexions théoriques.

7.1 Vers un système de collecte et de synthèse des données source

7.1.1 Petite histoire de la Collaboration Cochrane

Une solution au problème des écarts entre les prescriptions et les données actuelles de la science a été formulée comme résultat des réflexions du groupe VALIDATA^{109,110}. Ce groupe a été coordonné par Jean-Pierre Boissel entre 1990 et 1992, dans le cadre du programme de recherche européen AIM (*Applied Informatics on Medicine*). Les pays impliqués étaient la France, la Belgique, l'Allemagne, l'Italie et les Pays-Bas. L'objectif du groupe était d'établir un cahier des charges et des spécifications pour un système d'information thérapeutique. A côté des réflexions théoriques, les membres du groupe Validata ont tenté de mettre au point un formulaire de résumé standardisé pour les essais cliniques. La deuxième partie du projet VALIDATA devait impliquer Iain Chalmers, mais elle n'a pas été financée.

Une première étape dans la mise en place du système d'information thérapeutique est l'établissement de registres exhaustifs d'essais cliniques, depuis leur planification jusqu'à la publication de leurs résultats. Le projet FICHTRE⁷¹ (cf. § 9.2.2.) a permis de formaliser

l'expérience acquise dans le Service de Pharmacologie Clinique. Trois types de registre sont concernés: (1) le registre des essais en cours, concrétisés par l'expérience du registre ISTH^{111,112,113}; (2) le registre des résumés standardisés d'essais cliniques, s'appuyant sur l'expérience de VALIDATA et concrétisé par le développement du logiciel TriSum¹¹⁴ par Nigel Strang; et (3) le registre des données individuelles d'essais cliniques, concrétisé par INDANA.

De son côté, Iain Chalmers avait accumulé une expérience de collecte exhaustive des données d'essais cliniques dans le domaine périnatal, concrétisée par une oeuvre monumentale¹¹⁵. Il a fondé en 1992 la Collaboration Cochrane¹¹⁶, pour répondre aux critiques que son ancien maître Archie Cochrane adressait au corps médical : "It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by speciality or subspeciality, adapted periodically, of all relevant randomised controlled trials." La Collaboration Cochrane est organisée selon quatre axes: l'un géographique, vise à offrir à tout participant potentiel un lien de proximité avec la Collaboration, par les Centres Cochrane; le second thématique, organise la collecte et la synthèse des données par thèmes de santé, centrés sur les Groupes de Revue; le troisième développe la méthodologie nécessaire à la collecte, la synthèse et la mise à disposition des données, par les Groupes de Travail sur les Méthodes; le quatrième assure la prise en compte des points de vue des différents acteurs des systèmes de santé, par des structures transversales appelées "champs". Cette organisation peut revendiquer une assise véritablement internationale, même si le barycentre est encore fortement britannique. La France y est représentée, en premier lieu par le Centre Cochrane Français dont Jean-Pierre Boissel est directeur, et Margaret Haugh administrateur. Le Centre Cochrane Français est constitué en réseau de groupes coordonnés par le Centre d'Information Thérapeutique à Lyon : le réseau des Groupes Synthèse¹¹⁷.

La collecte systématique et exhaustive des résultats issus d'essais cliniques s'organise progressivement au sein de la Collaboration Cochrane. Un registre de références d'essais publiés est mis au point en partenariat avec la National Library of Medicine et MEDLINE (ce registre comptait plus de 100 000 références fin 1996). De grandes revues de médecine d'audience internationale, parmi lesquelles le British Medical Journal, le Lancet et les Annals of Internal Medicine, ont accepté de participer à l'effort de mise à jour des résultats d'essais non publiés, en publiant un appel à témoin d'essais non publiés le 19 septembre 1997.

7.1.2 Le projet FICHTRE

7.1.3 Interactions entre la Collaboration Cochrane et le projet INDANA

Aux côtés de Cynthia Mulrow (San Antonio) et de Joseph Lau (Boston), je sers comme éditeur dans le groupe de revue Cochrane en hypertension artérielle^{GUE118} depuis sa création, au lendemain d'une réunion dont le but (non atteint) était de lancer un groupe de revues des maladies cardiaques¹¹⁹. Le projet INDANA a déjà répondu à une demande de données détaillées pour l'une des revues systématiques du groupe hypertension. Cette revue conduite par le Dr Karla Kerlikowske examine l'effet du traitement antihypertenseur chez la femme jeune et chez la femme moins jeune (frontière à 55 ans). Comme tout éditeur de groupe de revue, je suis responsable d'une revue systématique, qui reprend selon les standards Cochrane un travail publié^{GUE56} avec Alain Froment et Marielle Gouton, en acceptant l'engagement d'une mise à jour permanente.

Il apparaît naturel que les résultats des méta-analyses effectuées dans le cadre du projet INDANA soient traduites au format Cochrane.

7.2 La méthodologie de la définition de la population cible de la thérapeutique : un argumentaire pour les méta-analyses sur données individuelles

En avril 1994 un groupe de travail invité par la Collaboration Cochrane a tenté de formuler les avantages du recours aux données individuelles en méta-analyse. Les réflexions mises en commun ont abouti à une liste d'objectifs correspondant à des démarches empiriques pour argumenter la collecte des données individuelles. Si la possibilité d'analyses en sous-groupes plus poussées a été évoquée, la possibilité d'analyses multivariées et leur utilisation pour l'identification des répondeurs n'a pas été comprise ou reconnue¹²⁰. L'estimation des indices d'effet thérapeutique habituels en méta-analyse (rapport des cotes, risque relatif ou différence de risque), peut porter sur un ensemble de données complet, comprenant les données des publications, vérifiées pour partie sur les données individuelles, et parfois augmentées des données non publiées auxquelles on a pu avoir accès. Cependant, toutes les analyses nécessitant la disponibilité des données individuelles (analyse des variations de l'effet du traitement dans le temps, modélisation multivariée) ne portent pas sur les essais publiés dont les données sont demeurées inaccessibles. Les membres de ce groupe considèrent le fait de baser une méta-analyse sur les données individuelles essentiellement comme un garant de qualité, imposant naturellement cette approche comme l'étalon or de la méta-analyse. Pour argumenter ce postulat, des résultats obtenus lors de méta-analyses sur données individuelles ont été comparés à ceux obtenus sur données publiées. Les auteurs montrent que les différences entre ces deux approches peuvent être expliquées par des variations de l'effet du traitement dans le temps, que seules les données individuelles permettent de prendre en compte précisément¹²¹. Cependant, leur démonstration n'est pas entièrement convaincante

dans la mesure où dans chacune des deux approches, des essais sont inclus sans être pris en compte dans l'autre approche.

Les résultats concrets du projet INDANA pourront probablement mieux que je n'ai su le faire au sein de ce groupe de travail démontrer l'intérêt de la poursuite de ses objectifs¹²², c'est à dire l'identification des répondeurs et l'identification de la population cible de la thérapeutique.

Au sein de l'équipe de Jean-Pierre Boissel, et nourris des réflexions du groupe Prospective de l'Agence du Médicament, nous avons essayé de formuler clairement ce qu'apporte la méta-analyse à la définition de la population cible de la thérapeutique¹²³.

Un autre groupe de méta-analyse sur données individuelles s'est formé en juin 1995 sous l'impulsion du Dr. Stephen MacMahon, et sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'Hypertension (ce groupe est désigné par la suite par le sigle OMS-ISH³⁰). Adoptant résolument une orientation prospective, les objectifs du groupe sont 1) d'évaluer l'effet des nouvelles classes d'antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, inhibiteurs du système rénine angiotensine) par comparaison aux anciennes (diurétiques et bêtabloquants) et 2) d'évaluer l'effet des nouvelles classes d'antihypertenseurs par comparaison au placebo dans des sous-groupes à haut risque, non obligatoirement hypertendus. Il existe des interactions potentielles entre le projet INDANA et ce groupe de travail, qui ont été discutées lors d'une réunion du groupe OMS-SIH en mai 97, à l'occasion de la présentation du projet INDANA et de ses premiers résultats. Les domaines d'application des deux groupes se recouvrent en partie, et il a été suggéré d'éviter une duplication inutile des efforts de collecte et de formatage des données. La méthodologie en cours de développement dans INDANA répond à des objectifs non encore partagés par le groupe OMS-SIH. L'analyse de l'évolution de l'effet du traitement dans le temps a été introduite dans les objectifs du groupe OMS-ISH, mais les projets d'analyses en sous-groupes ne sont conçus que dans une perspective expérimentale,

posant a priori le découpage des sous-groupes, et ne prévoyant pas l'utilisation de méthodes multivariées. Aussi respectable que soit cette position, elle ne tire pas avantage de la richesse incomparable des bases de données colligées, et ignore les questions difficiles de l'identification de la population cible de la thérapeutique. Elle cantonne le raisonnement médical dans une approche qualitative de l'efficacité des traitements, alors que l'approche quantitative seule permet de rationaliser les indications de traitement (pour INDANA) ou le choix des médicaments entre eux (pour le groupe OMS-SIH).

7.3 Vers un système de dissémination de l'information thérapeutique

Les premières étapes du projet EPIDAS ont été l'occasion de révéler quelques difficultés de la formation aux principes et concepts de l'information thérapeutique et de leur mise en pratique par des médecins généralistes. La simple définition des objectifs thérapeutiques¹²⁴ et l'utilisation des indices d'efficacité thérapeutique sont déjà apparus en rupture avec l'approche qualitative (au sens de non quantifiés) et intuitive (au sens de non analytique) du raisonnement médical habituel. On peut prévoir que la prédiction individuelle du bénéfice et sa précision, qui ne faisaient pas encore partie intégrante de la formation, représenteront un certain bouleversement dans la pratique thérapeutique. Le concept de message¹²⁵ condense les défis et les contraintes contradictoires de la transmission de l'information thérapeutique. L'outil informatique est bien entendu un élément clé de la mise en pratique complète des concepts, jusqu'à la prédiction individualisée des bénéfices et des risques liés à la thérapeutique.

8. Discussion

8.1 Rappel des principaux résultats

Le bénéfice des traitements médicamenteux antihypertenseurs est exprimé avec une portée plus générale en termes relatifs qu'en termes absolus.

L'expression de ce bénéfice en termes relatifs apparaît, jusqu'à plus ample informé, insensible:

- au sexe
- à la cholestérolémie
- au fait d'être diabétique

L'expression de ce bénéfice en termes relatifs semble peu sensible:

- à l'âge
- à l'indice de corpulence et à la taille
- au niveau de pression artérielle initial (si l'on excepte la pression artérielle diastolique et les décès cérébrovasculaires)
- à la fréquence cardiaque
- à la fonction rénale initiale
- aux antécédents d'accidents cérébrovasculaires

L'influence des caractéristiques suivantes reste à vérifier :

- les antécédents d'infarctus du myocarde, qui annuleraient voire inverseraient le bénéfice
- l'uricémie, dont les hauts niveaux augmenteraient l'intensité du bénéfice
- le tabagisme, qui diminuerait l'intensité du bénéfice
- les critères d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme, qui seraient un bon marqueur de bénéfice.

8.2 Limites

Je rappelle ici les principales limites du projet INDANA et des analyses que l'on a pu et que l'on pourra conduire avec ses données.

8.2.1 Tous les objectifs thérapeutiques possibles n'ont pas été pris en compte

Dans le modèle thérapeutique de l'hypertension artérielle, le traitement antihypertenseur devrait réduire l'ensemble des risques morbides associés à l'hypertension artérielle, dans la mesure où cette association est en partie causale. On peut penser qu'une telle relation existe pour l'insuffisance cardiaque, ou des manifestations de la maladie athéromateuse autres que l'infarctus du myocarde, comme l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou la dissection aortique. Ces événements n'ont été pris en compte que dans leur forme majeure, les décès d'origine cardiovasculaire. Leur signification est très forte pourtant dans la vie des individus qui les subissent. L'absence de prise en compte dans les essais cliniques s'explique par leur rareté (pour la dissection aortique) ou la difficulté de les évaluer de façon exhaustive et standardisée (pour l'angor ou la claudication intermittente). Il faudrait savoir ne pas les oublier dans l'estimation d'un bénéfice thérapeutique que l'on souhaite la plus précise : à quoi servirait la précision si l'estimation était incomplète ?

8.2.2 Variété des traitements testés

La variété des traitements antihypertenseurs et de leurs modalités d'administration est importante entre les essais. Dans un premier temps, la synthèse de ces essais se limite à les considérer comme un seul et même traitement, le traitement antihypertenseur en général, faisant l'hypothèse qu'il n'y a pas de différence dans ce que l'on étudie qui soit attribuable aux différences de médicaments ou de modalités d'administration. Cette hypothèse est forte, et va à l'encontre d'une grande partie de la théorie et de la pratique pharmacologique, mais elle est en accord avec l'hypothèse d'isotropie. L'exploration des différences d'effet entre médicaments

est idéalement testée par des essais cliniques spécifiques. Certains ont déjà été réalisés entre diurétiques et bêtabloquants. Leur méta-analyse n'argumente pas de différence d'effet important. D'autres essais sont en cours pour comparer les nouvelles classes de médicaments entre elles et aux anciennes. Ces essais sont l'objet de la méta-analyse prospective du groupe OMS-SIH coordonné par Stephen MacMahon. Quels que soient les résultats d'ensemble de ces comparaisons, il sera utile de leur appliquer des méthodes visant à identifier des différences de réponse selon les profils individuels, comme nous essayons de le faire dans le projet INDANA. Une extension logique du projet INDANA, qui inclut avec les données du *Medical Research Council* de Grande Bretagne deux essais majeurs ayant comparé diurétiques et bêtabloquants avec allocation aléatoire, serait de collecter les données de quatre autres essais appartenant à cette catégorie^{126,127,128,129}.

8.2.3 Durée limitée des essais

Les essais inclus dans le projet INDANA ont une durée moyenne de suivi de 5 ans. Sauf pour les personnes très âgées, c'est une durée brève pour un traitement qui est censé être prescrit indéfiniment. L'allongement de la durée d'un essai clinique s'accompagne d'une série de difficultés (diminution de la différence de traitement entre les groupes, augmentation du taux de perdus de vue, lassitude des médecins investigateurs) qui expliquent que les essais ne soient pas souvent prolongés au-delà. L'extrapolation des résultats après la période de suivi pose des problèmes non résolus, décrits dans le § 6.4. *Effet du traitement dans le temps*. Les enquêtes de mortalité après l'arrêt des essais, et la réalisation d'essais d'interruption de traitement me semblent les meilleures réponses (faute de mieux) que l'on puisse proposer aujourd'hui pour éclairer ces questions. L'interrogation sur la durée et l'intensité optimale du traitement est actualisée par la surveillance des tendances des causes de mortalité dans les pays où les décès cardiovasculaires sont les premières causes de décès. La décroissance

régulière de l'incidence des décès d'origine coronarienne et cérébrovasculaire est constatée depuis des décennies, atteignant plus de 50% pendant les dernières 25 années aux Etats Unis d'Amérique, et permettant d'être rassuré sur l'absence d'effet néfaste apparent des interventions médicales de prévention. Récemment, les épidémiologistes ont mis l'accent sur l'augmentation de l'incidence des décès par insuffisance cardiaque, et de la prévalence de cette maladie¹³⁰, en partie explicables par le vieillissement de la population et la diminution de la létalité des maladies cardiaques. La proportion des insuffisances cardiaque attribuables à l'hypertension et à l'insuffisance coronarienne est objet de débats, renvoyant au seuil de définition de l'hypertension¹³¹. A l'échelle de temps des essais cliniques, seuls les essais consacrés aux hypertendus âgés ou aux individus avec hypertension sévère ont permis de montrer un gain absolu appréciable sur le critère "insuffisance cardiaque", mais c'est le critère ayant montré la réduction de risque la plus forte^{ff}. La prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque ne sera-t-elle pas demain l'objectif thérapeutique majeur du traitement antihypertenseur ?

8.2.4 Faible puissance des recherches d'interaction

La recherche d'interactions entre l'effet thérapeutique et les profils individuels semble se heurter à la faible puissance des analyses. Plusieurs explications sont possibles : il n'existe en fait pas ou peu de variations de l'effet des traitements antihypertenseurs; les variations de l'effet thérapeutique liés à des facteurs non pris en compte constituent un bruit de fond trop important pour y distinguer les variations que l'on recherche; la réalité de ces variations est trop complexe pour être appréhendée à partir des modèles utilisés.

Le développement d'analyses similaires, une révision des seuils de signification statistique dans un sens plus "pragmatique", le développement de l'approche par simulation, pourraient apporter quelques éclaircissements à ces interrogations.

^{ff} Avec un autre critère peu utilisé, le risque d'évolution vers une hypertension artérielle sévère.

8.2.5 Validation nécessaire mais difficile

La validation des hypothèses générées par une approche délibérément et obligatoirement exploratoire est nécessaire pour que ces hypothèses soient appliqués sans réserve. Elle fait appel à la réplication des résultats sur un autre jeu de données.

Cette validation devrait être poussée jusqu'à l'évaluation de l'intérêt d'utiliser ces résultats dans la décision thérapeutique. Une telle validation est loin d'être achevée. Elle nécessiterait en effet au moins deux étapes : 1) déterminer si le fondement des décisions thérapeutiques sur la prédiction du bénéfice modifie ces décisions; 2) dans la mesure où les décisions sont différentes, valider que la nouvelle façon de prendre les décisions est meilleure que la précédente, en termes de bénéfice individuel et collectif.

En attendant cette validation, l'utilisation des résultats produits doit reposer sur l'analyse de l'argumentaire des décisions thérapeutiques telles qu'elles sont prises aujourd'hui sans tenir compte des résultats. La comparaison de la justification des deux approches fait appel à l'établissement d'une échelle de niveau de preuve, encore objet de recherches¹³².

8.3 Les aspects éthiques

8.3.1 Les premiers à payer

Il serait séduisant de prescrire un traitement comme le traitement antihypertenseur avec une réponse satisfaisante à toutes les questions possibles sur les indications, les bénéfices et les modalités de prescription, c'est à dire une réponse validée avec le plus haut niveau de preuve. Nous sommes loin d'une telle situation (que nous n'atteindrons jamais), et ne nous en approchons que lentement, au prix de la réalisation d'essais cliniques et de synthèses. Les premiers à payer le prix des essais cliniques sont les individus inclus. A l'exception des essais

fondés sur un recrutement volontaire et réellement indépendant d'une demande de soins, il est incontestable que l'on utilise la demande de ces individus que leur santé soit prise en charge pour rendre service à d'autres, plus tard, même si certains d'entre eux feront partie de ces autres, plus tard. D'une façon générale, le recrutement dans un essai clinique par un médecin censé répondre à une demande de soins doit être considéré comme un abus de pouvoir.

8.3.2 Inclusion des essais dans un projet de synthèse

La conduite de certains essais cliniques soulève parfois des problèmes éthiques.

L'essai PATS a été conduit en Chine chez des survivants d'accident vasculaire cérébral, pour évaluer une dose fixe de diurétique contre placebo. La proportion de "normotendus" à l'inclusion était inférieure à 20%. Les survivants d'accident vasculaire cérébral sont à haut risque de récurrence. Des hypertendus à haut risque d'accident vasculaire cérébral ont donc été "traités" par placebo, pour montrer que les résultats acquis avec des traitements similaires restaient valables dans ce sous-groupe particulier.

L'essai SYST-EUR a été mis en place en Europe pour évaluer si le traitement de personnes âgées avec hypertension artérielle systolique pure était bénéfique. Les individus du groupe contrôle ont été "traités" par placebo jusqu'à février 1997, alors qu'en 1992 les résultats de l'étude SHEP montraient qu'un traitement antihypertenseur classique avait réduit significativement l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux chez des personnes âgées avec hypertension artérielle systolique pure, aux États Unis d'Amérique.

On peut se demander dans ces deux exemples quel a été le concours de circonstances, l'équilibre des forces de décision, qui a conduit à la réalisation de ces essais. On peut se demander si de tels essais demeureraient possibles dans une société où les individus à inclure auraient accès aux données actuelles de la science actualisées, ce vers quoi tend la Collaboration Cochrane.

La méta-analyse, comme tentative de synthèse de l'information de meilleur niveau de preuve, répond à un impératif éthique, puisqu'elle tire toutes les informations utiles des données recueillies grâce aux individus ayant accepté de se soumettre aux essais cliniques. Une synthèse qui s'appuie sur des données dont le recueil soulève des questions éthiques, peut-elle être considérée comme une attitude négligente vis à vis de ces questions ? Le compte-rendu de la synthèse devrait s'attacher à montrer qu'il n'en est rien.

8.3.3 Quelle confiance faut-il accorder aux résultats ?

Une synthèse comme en tente le projet INDANA peut apporter des bénéfices, dans une meilleure gestion des ressources de soins, et en accroissant les possibilités de rationaliser les décisions thérapeutiques individuelles. Si la synthèse des données et les analyses exploratoires génèrent des hypothèses fausses, c'est à dire totalement liées au jeu du hasard, et qu'une validation de ces hypothèses est décidée devant leur enjeu potentiel, le coût des expériences de validation viendra s'inscrire aux pertes générées par la synthèse. En attendant, une application irréfléchie des résultats aura pu entraîner une perte de chance pour un nombre important d'individus.

8.3.4 Financement des recherches sur la population cible de la thérapeutique

L'identification de la population cible de la thérapeutique est d'autant plus dévoreuse de ressources qu'on la veut précise. Elle gagnerait à suivre des étapes un tant soit peu rationnelles, comme par exemple : 1. démonstration du bénéfice statistique sur une population plus ou moins hétérogène; 2. exploration de l'hétérogénéité du bénéfice entre sous-groupes et selon des variables quantitatives, conduisant à identifier des profils d'individus peut-être non répondeurs, ou des individus non inclus mais probablement répondeurs; 3. nouveaux essais cliniques pour valider les hypothèses générées en 2.

Que ce soit par les méta-analyses sur données individuelles ou par la réalisation de nouveaux essais pour tester les hypothèses générées, la démarche pour identifier la population cible de la thérapeutique est coûteuse. Or elle n'est susceptible d'intéresser les industriels du médicament que dans la mesure où elle va dans le sens d'un élargissement du marché, comme par exemple pour évaluer si des normotendus à haut risque bénéficieraient du traitement antihypertenseur. Les fruits de cette recherche ne vont bien entendu pas toujours dans cette direction. Le financement de ces efforts de recherche devrait être assuré par les institutions qui financent le système de soins, puisqu'elles ont tout à gagner dans la rationalisation des prescriptions : une prescription plus efficace est moins coûteuse, et évite des événements morbides coûteux en termes de journées d'hospitalisation, de rééducation, d'invalidité. La rationalisation des prescriptions est aussi un devoir éthique des pouvoirs publics envers leurs administrés.

L'équilibre entre les financements et la régulation publics d'une part, et le pouvoir financier de l'industrie pharmaceutique, est encore à trouver. Il passe par l'établissement d'une hiérarchie des priorités de recherche, qui devrait impliquer aussi largement que possible les intéressés du bout de la chaîne, c'est à dire les demandeurs de soins et consommateurs de médicaments. Il nécessite aussi une régulation efficace, qui irait jusqu'à la production de médicaments non rentables pour l'industrie (et qui le seraient donc probablement pour les institutions de financement des soins) mais efficaces, comme certains des premiers antihypertenseurs (la réserpine).

8.4 Une question subsidiaire : les méta-analyses sont-elles un travail scientifique ?

Par comparaison avec une recherche dite fondamentale, dont l'instrument est le test d'hypothèse par l'étude de modèles animaux, cellulaires, ou moléculaires, certains mettent parfois en question le caractère scientifique de l'expérimentation clinique, et a fortiori des tentatives de synthèse que sont les méta-analyses d'essai clinique.

La méthodologie employée se doit d'être rigoureuse étant donné les enjeux. La reproductibilité des résultats doit être explorée étant donné qu'ils sont générés dans un but d'application immédiate et à grande échelle.

Dans la conception des théories scientifiques de Popper, le caractère scientifique d'une démarche est caractérisé par le test ultime de réfutation (*falsification* en anglais). En thérapeutique, la théorie est le modèle thérapeutique. Sa réfutation nécessite l'expérimentation clinique, qui revient à mettre en cause les résultats de la recherche fondamentale.

Que certains refusent d'accoler un label scientifique à cette démarche est au fond sans intérêt. L'important est qu'elle soit utile, réalisée en conscience.

Références bibliographiques par ordre d'appel dans le texte

-
- ¹ MacMahon SW, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Lancet 1990;335:765-774.
- ² Collins R, Peto R, MacMahon SW et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Lancet 1990;335:827-838.
- ³ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention disease by prolonged antiplatelet treatment. Brit Med J 1988; 296: 320-331.
- ⁴ Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-322.
- ⁵ Early breast cancer trialists' collaborative group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. Lancet 1992; 329: 1-15 and 71-85.
- ⁶ Early breast cancer trialists' collaborative group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med 1995; 333: 1444-1455.
- ⁷ Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980; i: 1261-1267.
- ⁸ Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. Lancet 1970; i: 485-489.
- ⁹ Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293:1145-1151.
- ¹⁰ Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality results from the European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1349-1354.
- ¹¹ Hamilton M, Thomson EN, Wisniewski TKM et al. The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. Lancet 1964;i:235-238.
- ¹² Hypertension Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. JAMA 1974; 229: 409-418.
- ¹³ Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five - year findings of the Hypertension Detection and Follow - up Program. I: Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA 1979; 242: 2562-2571.
- ¹⁴ Bulpitt C, Fletcher A, Amery A, Coope J et al. The hypertension in the very elderly trial (HYVET). Drugs and ageing 1994; 5: 171-183.

-
- ¹⁵ Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry HM, Pocock S, Prineas R, Schron E. INDANA: a meta-analysis on individual patient data in hypertension. Protocol and preliminary results. *Thérapie* 1995; 50: 353-362.
- ¹⁶ Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. - Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982 ; 248 : 1465-77
- ¹⁷ Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial: the Oslo Study. *Am J Med* 1980; 69: 725-732.
- ¹⁸ PATS Collaborating Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study. A preliminary result. *Chin Med J* 1995; 108: 710-717.
- ¹⁹ SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- ²⁰ Mitchell Perry HJr, McFate Smith W, McDonald RH et al. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program Pilot Study. *Stroke* 1989; 20: 4-13.
- ²¹ Dalhög B, Lindholm L, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP - Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- ²² Thijs L, Celis H, Clement DL, et al. Conventional and ambulatory blood pressure measurement in older patients with isolated systolic hypertension: a second progress report on the ambulatory blood pressure monitoring project in the Syst-Eur trial.. *Blood Pressure Monitoring* 1996;1:95-103.
- ²³ Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
- ²⁴ Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
- ²⁵ McFate Smith W, for the US Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. Treatment of mild hypertension: results of a ten year intervention trial. *Circ Res* 1977; 40 (suppl I): 98-105.
- ²⁶ Perry HM, Goldman AI, Lavin MA et al. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA - NHLBI feasibility trial. *Ann New York Academy Sciences* 1978; 304: 267-288.

²⁷ Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.

²⁸ Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.

²⁹ Wolff FW , Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension: results of a controlled study. *J Chron Dis* 1966; 19: 227-240.

³⁰ WHO-ISH Joint Liaison Committee on Hypertension. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaborative Group. *ISH Hypertension News* 1995; (1): 3.

³¹ Froment A. La délicate, imparfaite et irremplaçable mesure tensionnelle indirecte. In : *De l'hypertension à l'hypertendu*. Editions Boehringer Ingelheim 1985; 1: 19-24.

³² Comité d'experts OMS. L'hypertension artérielle. Organisation Mondiale de la Santé, Genève 1978; série de rapports techniques: n° 628.

³³ Boissel JP, Blanchard J, Panak E et al. Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. *Cont Clin Trials* 1989; 10 : 254-281.

³⁴ Ameling EH, de Korte DF, Man in't Veld AJ. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double - blind, randomized, placebo - controlled, cross -over study of betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;28:752-760.

³⁵ Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW et al. Increased absenteeism from work after detection and labelling of hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 299: 741-744.

³⁶ Froment A. Hypertension artérielle. In *Cardiologie pour le praticien*; Delahaye JP éditeur. SIMEP Paris 1989

³⁷ Crouzier C. Le marche de l'hypertension en France : évolution quantitative et structurelle de 1983 à 1991. Université Paris V, mémoire présenté en vue de la délivrance du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités, 1993.

³⁸ Kaplan NM. Misdiagnosis of systemic hypertension and recommendations for improvement. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1383-1386.

³⁹ A century of arterial hypertension. Postel-Vinay N Editor. J Wiley and Sons, Chichester 1996.

-
- ⁴⁰ Mulrow PJ, Moser M. A critique of the 1996 World Health Organisation expert committee report on hypertension. *J Hypertens* 1997;15:683-685.
- ⁴¹ Langford HG, Stamler J, Wassertheil-Smoller S, Prineas R. All-cause mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program : findings for the whole cohort and for the persons with less severe hypertension, with and without other traits related to risk of mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29: 29-54.
- ⁴² Ménard J, Day M, Chatellier G. Individualised drug therapy: is it time for a change from mass strategy ? in: Laragh JH, Brenner, Eds. *Hypertension: Physiology, Diagnosis and Management*. Second edition. Raven Press, Ltd., New York 1995, 3035-45.
- ⁴³ Collet JP, Boissel JP, and the VALIDATA Group. Sick population - treated population : the need for a better definition. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991 ; 41 : 267-271.
- ⁴⁴ Stallones RA. The use and abuse of subgroup analysis in epidemiological research. *Prev Med* 1987 ; 16 : 183-194.
- ⁴⁵ Bulpitt CJ. Subgroup Analysis. *Lancet* 1988 ; ii : 31-34.
- ⁴⁶ Schneider B. Analysis of clinical trial outcomes: alternative approaches to subgroup analysis. *Cont Clin Trials* 1989; 10: 176S.-186S.
- ⁴⁷ Buyse ME. Analysis of clinical trial outcomes: some comments on subgroup analyses. *Cont Clin Trials* 1989; 10: 187S-194S.
- ⁴⁸ Boissel JP. Les analyses en sous-groupe : mode d'emploi. *La Lettre du Pharmacologue* 1995;3:48-51.
- ⁴⁹ Laplanche A, Com-nougué C, Flamant R. Ajustement: danger des analyses par sous-groupes. in: *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*. 1987 ; (Médecine-Sciences, Flammarion): 83-85.
- ⁵⁰ Wilkstrand J, Warnold I, Olsson G et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *J Am Med Ass* 1988; 259: 1976-1982.
- ⁵¹ Bolli P, Burkart F, Vesanen K et al. Electrocardiographic changes during antihypertensive therapy in the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension. *Hypertension* 1987; 9 (suppl III): III 69-III 74.
- ⁵² Cutler JA, Neaton JD, Hulley SB et al. Coronary heart disease and all-cause mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: subgroup findings and comparisons with other trials. *Prev Med* 1985; 14: 293-311.
- ⁵³ Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group. Educational level and 5-year all-cause mortality in the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1987; 9: 641-646.

⁵⁴ ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995 ; 345 : 669-685.

⁵⁵ ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988; ii: 349-360.

⁵⁶ Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertension* 1996; 10: 1-8.

⁵⁷ Lièvre M, Leizorovicz A. Treatment of high blood pressure in patients aged over 60 years: lessons from randomized clinical trials. *Cardiology in the elderly* 1995; 3: 217-222.

⁵⁸ Cucherat M, Boissel JP. Modèles d'effet et méta-analyse. *Thérapie* 1997;52:13-17.

⁵⁹ Madinier-Colombet I. Médicaments antithrombotiques dans la prévention cardio-vasculaire: méta-analyse des essais contrôlés randomisés puissants. Thèse de médecine, Lyon 1996.

⁶⁰ Boissel JP, Collet JP, Lièvre M, Girard P. An effect model for the assessment of drug benefit: example of antiarrhythmic drugs in postmyocardial infarction patients. *J Cardiovasc Pharmacology* 1993; 22: 356-63.

⁶¹ Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J. Does drug treatment improve survival ? Reconciling the trials in mild to moderate hypertension. *J Hypertension* 13:805-811, 1995.

⁶² Gueyffier F, Boutitie F, Cucherat M, Boissel JP. A rationale for the meta-analyses (overviews) on individual patient data. . In : *European Medicines Research: Perspectives in clinical trials*, Fracchia GN, Haavisto KH (Ed), European Conference Publications, Cambridge, UK, 1995; 31-36.

⁶³ Gueyffier F, Boissel JP. Analyse critique du recours aux données individuelles en méta-analyse. A propos d'une expérience dans le domaine du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle. *Thérapie* 1997; 52 : 29-35.

⁶⁴ Sharp S, Thompson SG, Altman DG. The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. *BMJ* 313:735-738, 1996.

⁶⁵ Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.

-
- ⁶⁶ Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (B.B.P.P.) : subgroup findings from randomized trials in post infarction. *Eur Heart J*, 1988 ; 9 : 8-16.
- ⁶⁷ Cornu C on behalf of the TAS-PP Group. Thrombolysis in acute stroke pooling project (TAS-PP): A prospective pooled individual patient database. *Controlled Clinical Trials*, 1994 ; 15 : 99S.
- ⁶⁸ Schwartz PJ, Camm AJ, Frangin G, Jansen MJ, Julian DG, Simon P, on behalf of the EMIAT Investigators. Does amiodarone reduce sudden death and cardiac mortality after myocardial infarction ? The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). *Eur Heart J*, 1994 ; 15 : 620-624.
- ⁶⁹ Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations : CAMIAT. *Lancet* 1997; 349 : 675-682.
- ⁷⁰ Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J-P, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Perry HM, Prineas R, Schron E, The INDANA Investigators. The effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 761-767.
- ⁷¹ Haugh MC, Boissel JP, Bossard N, Gaydarova M, Gueyffier F, Maupas J, Strang N. Clinical Trial Registries: A corner stone in the assessment and dissemination medical knowledge. Feasibility of clinical trial registries in Europe. In : *European Medicines Research*, Fracchia GN (Ed), IOS Press, 1994 : 353-359.
- ⁷² Gouton M, Froment A, Dumont E, Gueyffier F, Madinier I. *Etudes de référence en pathologie cardiovasculaire*. Editions MSD, 1995.
- ⁷³ Hardy RJ, Hawkins CM. The impact of selected indices of antihypertensive treatment on all-cause mortality. *Am J Epidemiol* 1983;117:566-574.
- ⁷⁴ Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Hypertension Detection and Follow-up - Letter to the editor. *JAMA* 1980;244:1317-1318.
- ⁷⁵ The INDANA (INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators: Gueyffier F, Boissel J-P, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry HM, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. *Stroke* 1997 ; in press.
- ⁷⁶ Kuramoto K, Matsushita S, Murakawi M. Prospective Study on the treatment of mild hypertension in the aged. *Jpn Heart J* 1981;22:75-85.

⁷⁷ Leizorovicz A. EMIP-FR, a placebo-controlled study evaluating Trimetazidine in the initial treatment of acute myocardial infarction. American Heart Association, 69th Scientific Sessions, New Orleans Nov. 1996.

⁷⁸ Boissel JP, Gueyffier F, Haugh M. Response to "Inclusion of women and minorities in clinical trials and the NIH Revitalization Act of 1993 - The perspective of NIH clinical trialists". *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 286-288.

⁷⁹ The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events : final report of the Pooling Project. *J Chronic Dis* 1978; 31:201-306.

⁸⁰ Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries : results from eight nations of the Seven Countries Study, 25 year of follow-up. *J Cardiovascular Risk* 1995;3:69-75.

⁸¹ The INDANA (INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators: François Gueyffier, Jean-Pierre Boissel, Florent Boutitie, Stuart Pocock, John Coope, Jeffrey Cutler, Tord Ekbom, Robert Fagard, Lawrence Friedman, Karla Kerlikowske, Mitchell Perry, Ronald Prineas, Eleanor Schron. Identification of risk factors in hypertensive patients : the contribution of randomised controlled trials through an individual patient data base. Submitted for publication.

⁸² Froment A. Communication personnelle.

⁸³ Safar ME, Cloarec-Blanchard L, London GM. Arterial alterations in hypertension with a disproportionate increase in systolic over diastolic blood pressure. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 2): S103-S110.

⁸⁴ Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiological research: principles and quantitative methods. Lifetime Learning Publications 1982; : 403-507.

⁸⁵ SAS user's guide, Version 6, 4th edition, 1990.

⁸⁶ Cox DR. Regression models and life-tables. *J Roy Stat Soc* 1972;34 (Series B):187-202.

⁸⁷ Boutitie F, Gueyffier F, Pocock SJ, Boissel JP. Analysis of change of the treatment effect over time in the framework of a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 1998 : in press.

⁸⁸ Li Wei, Boissel JP, Gueyffier F, Boutitie F, Cucherat M. Identification and prediction of responders to a therapy: (1) a model and its preliminary application to hypertension. Submitted for publication.

⁸⁹ Levy D, Wilson PWF, Anderson KM. Stratifying the patient at risk from coronary disease : new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990;119:712-717.

-
- ⁹⁰ Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 1990;121:293-298.
- ⁹¹ Raghunathan TE, Yoichi II. Analysis of binary data from a multicentre clinical trial. *Biometrika* 1993; 80 : 127-139.
- ⁹² Chatellier G, Ménard J. The absolute risk as a guide to influence the treatment decision-making process in mild hypertension. *J Hypertens* 1997;15:217-220.
- ⁹³ Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-1526.
- ⁹⁴ Ducimetière P, Richard JL, Cambien F. Coronary Heart Disease in middle - aged Frenchmen: comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries Study, and Pooling Project. *Lancet* 1980;i:1346-1350.
- ⁹⁵ Gueyffier F, Boutitie F, Cornu C, Jullien G, Poncelet P, Sebaoun A, Aviéirinos C, Boissel J-P, pour le groupe de recherche Octave II. Présentation d'OCTAVE II : une étude épidémiologique en cours en France sur la valeur pronostique ajoutée par la mesure ambulatoire de la pression artérielle. *Arch Mal Coeur Vais* 1996; 89: 1381-1388.
- ⁹⁶ Jackson R, Barham P, Maling T et al. The management of raised blood pressure in New Zealand. *BMJ* 1993; 307: 107-10.
- ⁹⁷ Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K., et al. for the Coronary Drug Project Research Group. - Fifteen year mortality in Coronary Drug Project Patients : long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 8 : 1245-55
- ⁹⁸ Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B et al - The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 80-85
- ⁹⁹ Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A, for the APSI investigators. Persistent reduction of mortality for five years after one year of acebutolol treatment initiated during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 587-589.
- ¹⁰⁰ Second Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. - Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1982 ; 1 : 64-68
- ¹⁰¹ Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-876.
- ¹⁰² Schulman S, Rhedin AS, Lindmaker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665.

¹⁰³ Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Demyttere M et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure and prior cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet* 1986; ii: 589-592.

¹⁰⁴ De Leeuw P. Renal function in the elderly : results of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Am J Med* 1991; 90 (suppl 3A): 3A45-49.

¹⁰⁵ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.

¹⁰⁶ Boissel JP, Gueyffier F. High blood pressure and clinical events linked with atherosclerosis. In Atkinson J, Capdeville C, Zannad F. *Coronary and cerebrovascular effects of antihypertensive drugs*. Cambridge: University Press, 1990: 240-249.

¹⁰⁷ Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy : pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995;92:2419-2425.

¹⁰⁸ Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease ? *Brit Med J* 1994;308:367-373.

¹⁰⁹ Boissel JP, on behalf of the Validata Group. Europe : Computerised information for prescribers. *The Lancet*, 1991 ; 338 : 1513-1514

¹¹⁰ Boissel JP et le Groupe VALIDATA, L'information thérapeutique : comment transmettre les données actuelles de la science. *Thérapie*, 1994 ; 49 : 299-311.

¹¹¹ Boissel JP, Bossard N. Registry of Multicenter Clinical Trials : Eleventh Report 1989. *Thrombosis and Haemostasis*, 1991 ; 66 : 368-383.

¹¹² Boissel JP, Bossard N. Registry of multicenter clinical trials. Twelfth and thirteenth report - 1990 - 1991. *Thrombosis and Haemostasis*, 1992 ; 68 : 752-778.

¹¹³ Bossard N, Boissel JP. Registry of multicenter clinical trials: 14th and 15th report 1992-93. *CCT* 1996;17:130-176.

¹¹⁴ Strang N on behalf of the FICHTRE Group. Trial summary report software and data base: Specifications and preliminary results. *Controlled Clinical Trials*, 1994 ; 15 : 77S.

¹¹⁵ Chalmers I, Enkin MW, Keirse MJNC (Eds). *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford. Oxford University Press 1989

¹¹⁶ Simon N, Jolliet P, Gueyffier F, Tillement JP, Boissel JP. La Collaboration Cochrane support de l'information thérapeutique. *Rev Méd Interne* 1997; 18 : 332-335.

¹¹⁷ Gueyffier F, Boissel JP, on behalf of the "Centre d'Information Thérapeutique". A network for working nationally within the Cochrane Collaboration: the "Groupe Synthèse" network. *Cochrane Colloquium*, Oslo October 1995.

¹¹⁸ Gueyffier F, Boissel J-P, Haugh M. Le Groupe de Revues Cochrane en Hypertension - Présentation et mode d'emploi. *Arch Mal Cœur et Vais* 1997 ; 90 : 1159-1163.

¹¹⁹ Compte rendu de la réunion exploratoire Oxford février 1995, *Lettre de l'Information Thérapeutique* 1995 N°2.

¹²⁰ Stewart LA, Clarke MJ, on behalf of the Cochrane Working Group on meta-analysis using individual patient data. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Statistics in Medicine* 1995; 14: 2057-2079.

¹²¹ Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference ? *Lancet* 1993;341:418-422.

¹²² Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, on behalf of the INDANA Steering Committee. What could be expected from systematic reviews on individual patient data ? Examples from hypertension treatment. *Cochrane Colloquium*, Amsterdam October 1997.

¹²³ Boissel JP, Cucherat M, Gueyffier F. Place de la méta-analyse dans la définition de la population cible de la thérapeutique. *Thérapie* 1997; 52 : 19-27.

¹²⁴ Boissel JP. Note sur la nécessaire définition des objectifs thérapeutiques pour une démarche de prescription optimisée. *Thérapie* 1996; 51: 287-289.

¹²⁵ Gueyffier F, Boissel JP, Cucherat M. Message intégrable, problème central de communication pour l'information thérapeutique. *Thérapie* 1996; 51; 240-245.

¹²⁶ Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertension* 1987;7:561-572.

¹²⁷ The IPPPSH Collaborative Group. - Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol : the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985 ; 3 : 379-392

¹²⁸ Berglund G, Andersson O. Beta-blockers or diuretics in hypertension ? A six-year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981; i: 744-747.

¹²⁹ Veterans administration Cooperative Study. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension : II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982; 248: 2004-2011.

¹³⁰ Lenfant C. US initiative to target congestive heart failure. *World Hypertension League Newsletter* 1997; N°52 : 1-3.

¹³¹ Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275 : 1557-1562.

¹³² Bossard N, Boissel JP, Duru G. La hiérarchisation selon leur niveau de preuve des données sources, avant leur intégration dans une synthèse, en matière d'efficacité thérapeutique. *Thérapie* 1996; 51: 261-264.

Références bibliographiques par ordre alphabétique

³⁹ A century of arterial hypertension. Postel-Vinay N Editor. J Wiley and Sons, Chichester 1996.

⁹⁸ Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B et al - The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 80-85

³⁴ Ameling EH, de Korte DF, Man in't Veld AJ. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double - blind, randomized, placebo - controlled, cross -over study of betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;28:752-760.

¹⁰³ Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Demyttere M et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure and prior cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet* 1986; ii: 589-592.

¹⁰ Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality results from the European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1349-1354.

⁹⁰ Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 1990;121:293-298.

-
- ³ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention disease by prolonged antiplatelet treatment. *Brit Med J* 1988; 296: 320-331.
- ¹¹⁶ Simon N, Jolliet P, Gueyffier F, Tillement JP, Boissel JP. La Collaboration Cochrane support de l'information thérapeutique. *Rev Méd Interne* 1997; 18 : 332-335.
- ¹²⁸ Berglund G, Andersson O. Beta-blockers or diuretics in hypertension ? A six-year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981; i: 744-747.
- ⁶⁶ Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (B.B.P.P.) : subgroup findings from randomized trials in post infarction. *Eur Heart J*, 1988 ; 9 : 8-16.
- ¹¹⁰ Boissel JP et le Groupe VALIDATA, L'information thérapeutique : comment transmettre les données actuelles de la science. *Thérapie*, 1994 ; 49 : 299-311.
- ³³ Boissel JP, Blanchard J, Panak E et al. Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. *Cont Clin Trials* 1989; 10 : 254-281.
- ⁵⁸ Boissel JP, Blanchard J, Panak E et al. Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. *Cont Clin Trials* 1989; 10 : 254-281.
- ¹¹¹ Boissel JP, Bossard N. Registry of Multicenter Clinical Trials : Eleventh Report 1989. *Thrombosis and Haemostasis*, 1991 ; 66 : 368-383.
- ¹¹² Boissel JP, Bossard N. Registry of multicenter clinical trials. Twelfth and thirteenth report - 1990 - 1991. *Thrombosis and Haemostasis*, 1992 ; 68 : 752-778.
- ⁶⁰ Boissel JP, Collet JP, Lièvre M, Girard P. An effect model for the assessment of drug benefit: example of antiarrhythmic drugs in postmyocardial infarction patients. *J Cardiovasc Pharmacology* 1993; 22: 356-63.
- ¹²³ Boissel JP, Cucherat M, Gueyffier F. Place de la méta-analyse dans la définition de la population cible de la thérapeutique. *Thérapie* 1997; 52 : 19-27.
- ⁷⁸ Boissel JP, Gueyffier F, Haugh M. Response to "Inclusion of women and minorities in clinical trials and the NIH Revitalization Act of 1993 - The perspective of NIH clinical trialists". *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 286-288.
- ¹⁰⁶ Boissel JP, Gueyffier F. High blood pressure and clinical events linked with atherosclerosis. In Atkinson J, Capdeville C, Zannad F. *Coronary and cerebrovascular effects of antihypertensive drugs*. Cambridge: University Press, 1990: 240-249.

-
- ¹⁰⁹ Boissel JP, on behalf of the Validata Group. Europe : Computerised information for prescribers. *The Lancet*, 1991 ; 338 : 1513-1514
- ⁴⁸ Boissel JP. Les analyses en sous-groupe : mode d'emploi. *La Lettre du Pharmacologue* 1995;3:48-51.
- ¹²⁴ Boissel JP. Note sur la nécessaire définition des objectifs thérapeutiques pour une démarche de prescription optimisée. *Thérapie* 1996; 51: 287-289.
- ⁵¹ Bolli P, Burkart F, Vesanen K et al. Electrocardiographic changes during antihypertensive therapy in the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension. *Hypertension* 1987; 9 (suppl III): III 69-III 74.
- ¹³² Bossard N, Boissel JP, Duru G. La hiérarchisation selon leur niveau de preuve des données sources, avant leur intégration dans une synthèse, en matière d'efficacité thérapeutique. *Thérapie* 1996; 51: 261-264.
- ¹¹³ Bossard N, Boissel JP. Registry of multicenter clinical trials: 14th and 15th report 1992-93. *CCT* 1996;17:130-176.
- ⁸⁷ Boutitie F, Gueyffier F, Pocock SJ, Boissel JP. Analysis of change of the treatment effect over time in the framework of a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 1998 : in press.
- ¹⁴ Bulpitt C, Fletcher A, Amery A, Coope J et al. The hypertension in the very elderly trial (HYVET). *Drugs and ageing* 1994; 5: 171-183.
- ⁴⁵ Bulpitt CJ. Subgroup Analysis. *Lancet* 1988 ; ii : 31-34.
- ⁴⁷ Buyse ME. Analysis of clinical trial outcomes: some comments on subgroup analyses. *Cont Clin Trials* 1989; 10: 187S-194S.
- ¹⁰⁷ Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy : pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995;92:2419-2425.
- ⁶⁹ Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations : CAMIAT. *Lancet* 1997; 349 : 675-682.
- ⁹⁷ Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K., et al. for the Coronary Drug Project Research Group. - Fifteen year mortality in Coronary Drug Project Patients : long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 8 : 1245-55

-
- 8 Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970; i: 485-489.
- 115 Chalmers I, Enkin MW, Keirse MJNC (Eds). *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford. Oxford University Press 1989
- 92 Chatellier G, Ménard J. The absolute risk as a guide to influence the treatment decision-making process in mild hypertension. *J Hypertens* 1997;15:217-220.
- 105 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 43 Collet JP, Boissel JP, and the VALIDATA Group. Sick population - treated population : the need for a better definition. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991 ; 41 : 267-271.
- 2 Collins R, Peto R, MacMahon SW et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. *Lancet* 1990;335:827-838.
- 32 Comité d'experts OMS. *L'hypertension artérielle*. Organisation Mondiale de la Santé, Genève 1978; série de rapports techniques: n° 628.
- 119 **Compte rendu de la réunion exploratoire Oxford février 1995, Lettre de l'Information Thérapeutique 1995 N°2.**
- 9 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293:1145-1151.
- 67 Cornu C on behalf of the TAS-PP Group. Thrombolysis in acute stroke pooling project (TAS-PP): A prospective pooled individual patient database. *Controlled Clinical Trials*, 1994 ; 15 : 99S.
- 86 Cox DR. Regression models and life-tables. *J Roy Stat Soc* 1972;34 (Series B):187-202.
- 37 Crouzier C. *Le marche de l'hypertension en France : évolution quantitative et structurelle de 1983 à 1991*. Université Paris V, mémoire présenté en vue de la délivrance du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités, 1993.
- 99 Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A, for the APSI investigators. Persistent reduction of mortality for five years after one year of acebutolol treatment initiated during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 587-589.
- 52 Cutler JA, Neaton JD, Hulley SB et al. Coronary heart disease and all-cause mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: subgroup findings and comparisons with other trials. *Prev Med* 1985; 14: 293-311.

-
- ²¹ Dalhög B, Lindholm L, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP - Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- ¹⁰⁴ De Leeuw P. Renal function in the elderly : results of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Am J Med* 1991; 90 (suppl 3A): 3A45-49.
- ⁹⁴ Ducimetière P, Richard JL, Cambien F. Coronary Heart Disease in middle - aged Frenchmen: comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries Study, and Pooling Project. *Lancet* 1980;i:1346-1350.
- ⁶ Early breast cancer trialists' collaborative group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-1455.
- ⁵ Early breast cancer trialists' collaborative group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992; 329: 1-15 and 71-85.
- ⁴ Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
- ⁸² Froment A. Communication personnelle.
- ³⁶ Froment A. Hypertension artérielle. In *Cardiologie pour le praticien*; Delahaye JP éditeur. SIMEP Paris 1989
- ³¹ Froment A. La délicate, imparfaite et irremplaçable mesure tensionnelle indirecte. In : *De l'hypertension à l'hypertendu*. Editions Boehringer Ingelheim 1985; 1: 19-24.
- ⁷² Gouton M, Froment A, Dumont E, Gueyffier F, Madinier I. Etudes de référence en pathologie cardiovasculaire. Editions MSD, 1995.
- ¹²² Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, on behalf of the INDANA Steering Committee. What could be expected from systematic reviews on individual patient data ? Examples from hypertension treatment. *Cochrane Colloquium*, Amsterdam October 1997.
- ¹²⁵ Gueyffier F, Boissel JP, Cucherat M. Message intégrable, problème central de communication pour l'information thérapeutique. *Thérapie* 1996; 51; 240-245.
- ¹¹⁸ Gueyffier F, Boissel J-P, Haugh M. Le Groupe de Revues Cochrane en Hypertension - Présentation et mode d'emploi. *Arch Mal Cœur et Vais* 1997 ; 90 : 1159-1163.

-
- ¹¹⁷ Gueyffier F, Boissel JP, on behalf of the "Centre d'Information Thérapeutique". A network for working nationally within the Cochrane Collaboration: the "Groupe Synthèse" network. Cochrane Colloquium, Oslo October 1995.
- ⁶³ Gueyffier F, Boissel JP. Analyse critique du recours aux données individuelles en méta-analyse. A propos d'une expérience dans le domaine du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle. *Thérapie* 1997; 52 : 29-35.
- ¹⁵ Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry HM, Pocock S, Prineas R, Schron E. INDANA: a meta-analysis on individual patient data in hypertension. Protocol and preliminary results. *Thérapie* 1995; 50: 353-362.
- ⁷⁰ Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J-P, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry HM, Prineas R, Schron E, The INDANA Investigators. The effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 761-767.
- ⁹⁵ Gueyffier F, Boutitie F, Cornu C, Jullien G, Poncelet P, Sebaoun A, Aviérimos C, Boissel J-P, pour le groupe de recherche Octave II. Présentation d'OCTAVE II : une étude épidémiologique en cours en France sur la valeur pronostique ajoutée par la mesure ambulatoire de la pression artérielle. *Arch Mal Coeur Vais* 1996; 89: 1381-1388.
- ⁶² Gueyffier F, Boutitie F, Cucherat M, Boissel JP. A rationale for the meta-analyses (overviews) on individual patient data. . In : *European Medicines Research: Perspectives in clinical trials*, Fracchia GN, Haavisto KH (Ed), European Conference Publications, Cambridge, UK, 1995; 31-36.
- ⁵⁶ Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertension* 1996; 10: 1-8.
- ¹¹ Hamilton M, Thomson EN, Wisniewski TKM et al. The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. *Lancet* 1964;i:235-238.
- ⁷³ Hardy RJ, Hawkins CM. The impact of selected indices of antihypertensive treatment on all-cause mortality. *Am J Epidemiol* 1983;117:566-574.

-
- 71 Haugh MC, Boissel JP, Bossard N, Gaydarova M, Gueyffier F, Maupas J, Strang N. Clinical Trial Registries: A corner stone in the assessment and dissemination medical knowledge. Feasibility of clinical trial registries in Europe. In : European Medicines Research, Fracchia GN (Ed), IOS Press, 1994 : 353-359.
- 35 Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW et al. Increased absenteeism from work after detection and labelling of hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 299: 741-744.
- 17 Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial: the Oslo Study. *Am J Med* 1980; 69: 725-732.
- 61 Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J. Does drug treatment improve survival ? Reconciling the trials in mild to moderate hypertension. *J Hypertension* 13:805-811, 1995.
- 53 Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group. Educational level and 5-year all-cause mortality in the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1987; 9: 641-646.
- 13 Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five - year findings of the Hypertension Detection and Follow - up Program. I: Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
- 74 Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Hypertension Detection and Follow-up - Letter to the editor. *JAMA* 1980;244:1317-1318.
- 12 Hypertension Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 1974; 229: 409-418.
- 55 ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988; ii: 349-360.
- 54 ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995 ; 345 : 669-685.
- 96 Jackson R, Barham P, Maling T et al. The management of raised blood pressure in New Zealand. *BMJ* 1993; 307: 107-10.
- 38 Kaplan NM. Misdiagnosis of systemic hypertension and recommendations for improvement. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1383-1386.

-
- 84 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiological research: principles and quantitative methods. Lifetime Learning Publications 1982; : 403-507.
- 76 Kuramoto K, Matsushita S, Murakami M. Prospective Study on the treatment of mild hypertension in the aged. *Jpn Heart J* 1981;22:75-85.
- 41 Langford HG, Stamler J, Wassertheil-Smoller S, Prineas R. All-cause mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program : findings for the whole cohort and for the persons with less severe hypertension, with and without other traits related to risk of mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29: 29-54.
- 49 Laplanche A, Com-nougué C, Flamant R. Ajustement: danger des analyses par sous-groupes. in: *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*. 1987 ; (Médecine-Sciences, Flammarion): 83-85.
- 108 Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease ? *Brit Med J* 1994;308:367-373.
- 77 Leizorovicz A. EMIP-FR, a placebo-controlled study evaluating Trimetazidine in the initial treatment of acute myocardial infarction. American Heart Association, 69th Scientific Sessions, New Orleans Nov. 1996.
- 130 Lenfant C. US initiative to target congestive heart failure. *World Hypertension League Newsletter* 1997; N°52 : 1-3.
- 131 Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275 : 1557-1562.
- 89 Levy D, Wilson PWF, Anderson KM. Stratifying the patient at risk from coronary disease : new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990;119:712-717.
- 88 Li Wei, Boissel JP, Gueyffier F, Boutitie F, Cucherat M. Identification and prediction of responders to a therapy: (1) a model and its preliminary application to hypertension. Submitted for publication.
- 57 Lièvre M, Leizorovicz A. Treatment of high blood pressure in patients aged over 60 years: lessons from randomized clinical trials. *Cardiology in the elderly* 1995; 3: 217-222.
- 1 MacMahon SW, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. *Lancet* 1990;335:765-774.
- 59 Madinier-Colombet I. Médicaments antithrombotiques dans la prévention cardio-vasculaire: méta-analyse des essais contrôlés randomisés puissants. Thèse de médecine, Lyon 1996.

-
- 7 Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; i: 1261-1267.
- 25 McFate Smith W, for the US Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. Treatment of mild hypertension: results of a ten year intervention trial. *Circ Res* 1977; 40 (suppl I): 98-105.
- 24 Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
- 23 Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
- 42 Ménard J, Day M, Chatellier G. Individualised drug therapy: is it time for a change from mass strategy ? in: Laragh JH, Brenner, Eds. *Hypertension: Physiology, Diagnosis and Management*. Second edition. Raven Press, Ltd., New York 1995, 3035-45.
- 80 Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries : results from eight nations of the Seven Countries Study, 25 year of follow-up. *J Cardiovascular Risk* 1995;3:69-75.
- 20 Mitchell Perry HJr, McFate Smith W, McDonald RH et al. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program Pilot Study. *Stroke* 1989; 20: 4-13.
- 40 Mulrow PJ, Moser M. A critique of the 1996 World Health Organisation expert committee report on hypertension. *J Hypertens* 1997;15:683-685.
- 16 Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. - Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982 ; 248 : 1465-77
- 18 PATS Collaborating Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study. A preliminary result. *Chin Med J* 1995; 108: 710-717.
- 26 Perry HM, Goldman AI, Lavin MA et al. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA - NHLBI feasibility trial. *Ann New York Academy Sciences* 1978; 304: 267-288.
- 91 Raghunathan TE, Yoichi II. Analysis of binary data from a multicentre clinical trial. *Biometrika* 1993; 80 : 127-139.
- 93 Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-1526.

-
- ¹⁰¹ Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-876.
- ⁸³ Safar ME, Cloarec-Blanchard L, London GM. Arterial alterations in hypertension with a disproportionate increase in systolic over diastolic blood pressure. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 2): S103-S110.
- ⁸⁵ SAS user's guide, Version 6, 4th edition, 1990.
- ⁴⁶ Schneider B. Analysis of clinical trial outcomes: alternative approaches to subgroup analysis. *Cont Clin Trials* 1989; 10: 176S.-186S.
- ¹⁰² Schulman S, Rhedin AS, Lindmaker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665.
- ⁶⁸ Schwartz PJ, Camm AJ, Frangin G, Jansen MJ, Julian DG, Simon P, on behalf of the EMIAT Investigators. Does amiodarone reduce sudden death and cardiac mortality after myocardial infarction ? The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). *Eur Heart J*, 1994 ; 15 : 620-624.
- ¹⁰⁰ Second Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. - Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1982 ; 1 : 64-68
- ⁶⁴ Sharp S, Thompson SG, Altman DG. The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. *BMJ* 313:735-738, 1996.
- ¹⁹ SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- ⁴⁴ Stallones RA. The use and abuse of subgroup analysis in epidemiological research. *Prev Med* 1987 ; 16 : 183-194.
- ¹²⁰ Stewart LA, Clarke MJ, on behalf of the Cochrane Working Group on meta-analysis using individual patient data. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Statistics in Medicine* 1995; 14: 2057-2079.
- ¹²¹ Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference ? *Lancet* 1993;341:418-422.

-
- ¹¹⁴ Strang N on behalf of the FICHTRE Group. Trial summary report software and data base: Specifications and preliminary results. *Controlled Clinical Trials*, 1994 ; 15 : 77S.
- ⁷⁵ The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators: Gueyffier F, Boissel J-P, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry HM, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. *Gathering the evidence. Stroke* 1997 ; in press.
- ⁸¹ The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators: François Gueyffier, Jean-Pierre Boissel, Florent Boutitie, Stuart Pocock, John Coope, Jeffrey Cutler, Tord Ekbom, Robert Fagard, Lawrence Friedman, Karla Kerlikowske, Mitchell Perry, Ronald Prineas, Eleanor Schron. Identification of risk factors in hypertensive patients : the contribution of randomised controlled trials through an individual patient data base. Submitted for publication.
- ¹²⁷ The IPPPSH Collaborative Group. - Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol : the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985 ; 3 : 379-392
- ⁷⁹ The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events : final report of the Pooling Project. *J Chronic Dis* 1978; 31:201-306.
- ²² Thijs L, Celis H, Clement DL, et al. Conventional and ambulatory blood pressure measurement in older patients with isolated systolic hypertension: a second progress report on the ambulatory blood pressure monitoring project in the Syst-Eur trial.. *Blood Pressure Monitoring* 1996;1:95-103.
- ²⁷ Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
- ²⁸ Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
- ¹²⁹ Veterans administration Cooperative Study. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension : II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982; 248: 2004-2011.

-
- ³⁰ WHO-ISH Joint Liaison Committee on Hypertension. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaborative Group. ISH Hypertension News 1995; (1): 3.
- ¹²⁶ Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertension* 1987;7:561-572.
- ⁵⁰ Wilkstrand J, Warnold I, Olsson G et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *J Am Med Ass* 1988; 259: 1976-1982.
- ²⁹ Wolff FW , Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension: results of a controlled study. *J Chron Dis* 1966; 19: 227-240.
- ⁶⁵ Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.