

Mise au point

Évaluation du bénéfice de la chirurgie valvulaire précoce dans le traitement de l'endocardite infectieuse. Apport des analyses de propension

Evaluation of the benefit of early valve surgery in the treatment of infective endocarditis. Contribution of propensity analyses

F. Alla^{a,b,c,*}, A. Bannay^{a,b,c}, J. N'loga^d, J.-P. Carreaux^e

^a Service d'épidémiologie, CHU de Nancy, C.O, n° 34, 54000 Nancy cedex, France

^b Faculté de médecine, EA4003, Nancy-université, Nancy cedex, France

^c Inserm, CIC-EC, CHU de Nancy, Nancy cedex, France

^d Chirurgie cardiothoracique et transplantation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, HCL, Lyon-Bron 69500, France

^e Chirurgie cardiovasculaire et transplantation, CHU, Nancy 54000, France

Reçu le 20 janvier 2008 ; accepté le 21 février 2008

Disponible sur Internet le 17 mars 2008

Résumé

La chirurgie valvulaire précoce de l'endocardite infectieuse, c'est-à-dire effectuée pendant l'antibiothérapie initiale, est très largement utilisée. Pourtant, cette intervention n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans un essai clinique. Cinq études d'observation récemment publiées, toutes basées sur des analyses de propension, avaient pour objectif d'évaluer les relations entre chirurgie valvulaire et mortalité dans l'endocardite infectieuse. Or, leurs résultats sont très discordants, notamment en raison des limites méthodologiques de ces études. Ainsi, à ce jour, on ne dispose pas dans la littérature d'estimation fiable du bénéfice en termes de mortalité de la chirurgie valvulaire précoce dans l'endocardite infectieuse. En outre, cet exemple nous permet de discuter de l'intérêt des analyses de propension et d'en souligner les limites.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Early valve surgery for infective endocarditis, that is surgery performed during the course of antibiotic therapy, is widely used. However, this intervention has never been proven effective in any clinical trial. Five recently published observational studies, using propensity analysis, analyzed the relationship between surgery and mortality. But they gave conflicting results, mainly because of their methodological limitations. Thus, to date, there is no reliable estimation of early valvular surgery impact on mortality. In addition, this example allows for discussing the interest of propensity analyses and to emphasizing their limitations.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Endocardite infectieuse ; Pronostic ; Mortalité ; Chirurgie valvulaire ; Traitement ; Analyse de propension ; Étude d'observation ; Évaluation

Keywords: Infective endocarditis; Prognosis; Mortality; Valvular surgery; Treatment; Propensity analysis; Observational study; Evaluation

Depuis plus de 40 ans, la chirurgie valvulaire précoce, c'est-à-dire effectuée pendant l'antibiothérapie initiale, constitue un des piliers de la prise en charge de l'endocardite infectieuse (EI) [1–3]. La proportion de patients opérés continue d'augmenter

dans la plupart des pays industrialisés. En France par exemple, 50 % des EI bénéficiaient d'une chirurgie précoce en 1999 [4], contre 31 % en 1991 [5]. Cette attitude est basée sur le principe que le recours à la chirurgie permet d'améliorer le pronostic de l'EI [6]. Pourtant, le traitement chirurgical n'a jamais fait la preuve formelle de son efficacité dans un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé. Les recommandations de prise en charge de l'EI, à l'exemple des recommandations européennes [7] et amé-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : f.alla@chu-nancy.fr (F. Alla).

ricaines [8], reposent sur des avis d'experts et sur des données issues d'études d'observation, qui ont comparé le pronostic entre opérés et non opérés. Ainsi, à l'exception des patients avec une indication ou une contre-indication claire et formelle, choisir s'il faut opérer et, le cas échéant, quand il faut opérer, est une décision clinique souvent complexe, avec des disparités d'attitudes entre équipes. La grande variation observée de la proportion de patients opérés, de 27 à 50 % selon les études, est un reflet de ces disparités [9,4].

1. Comment améliorer les connaissances à ce sujet ?

Seuls des essais cliniques contrôlés randomisés, réalisés dans de bonnes conditions, pourraient fournir une preuve formelle de l'efficacité de la chirurgie. Mais la conduite de tels essais n'a pas été perçue comme faisable, voire éthique, notamment en raison de la large diffusion de la pratique chirurgicale. L'exploitation des données issues de l'observation des patients pris en charge est ainsi incontournable. Mais les études d'observation ne permettent pas de conclure – à l'inverse des essais cliniques – en termes de causalité. En effet, une différence observée dans l'évolution des patients opérés et non opérés peut ne pas être liée au choix thérapeutique, mais aux raisons de ce choix : on parle alors de biais d'indication. Nous pouvons d'ailleurs constater que les patients non opérés représentent un groupe hétérogène composé des patients les moins sérieusement atteints, et des patients inopérables. Par exemple l'âge élevé est un facteur de mortalité, c'est aussi un facteur favorisant l'abstention thérapeutique. Si l'on compare la mortalité des opérés et des non opérés et que l'on montre que les opérés meurent moins, ce résultat pourrait s'expliquer, non pas par un effet bénéfique de l'intervention, mais par le fait que ce sont les plus jeunes – et donc les moins à risque de décès – qui ont été opérés. Pour limiter le biais d'indication, et pouvoir répondre à des questions d'efficacité thérapeutique en situation d'observation, deux statisticiens, Rosenbaum et Rubin ont proposé en 1983 une méthode appelée l'analyse de propension (*propensity analysis*) [10]. L'analyse de propension a connu un engouement croissant depuis le début des années 2000 (plusieurs centaines d'études par an sont maintenant publiées). Cette méthode consiste à tenir compte, dans l'analyse de la relation entre une intervention et l'évolution des patients, de la probabilité d'avoir bénéficié de l'intervention. La propension à bénéficier d'une intervention étant définie comme la probabilité pour un patient de se trouver dans le groupe traité en fonction de ses caractéristiques. Par exemple si les patients non opérés sont plus âgés que les opérés, une analyse de propension pourrait consister à analyser l'effet de la chirurgie sur la mortalité après ajustement sur l'âge. Une telle analyse comporte généralement deux étapes : il faut d'abord définir quelles sont les variables associées au fait d'avoir bénéficié de l'intervention, cela s'effectue en général par une analyse multivariée, la régression logistique étant la plus adaptée ; puis il faut étudier la relation entre l'intervention et l'évolution en appariant, stratifiant et/ou ajustant sur les variables mises en évidence lors de la première étape. Ces variables peuvent être utilisées individuellement ou combinées dans un score (dit *propensity score*).

2. Application à l'évaluation du bénéfice de la chirurgie valvulaire précoce de l'EI

Les cinq études majeures les plus récentes qui ont évalué le bénéfice de la chirurgie précoce en termes de survie des patients ont toutes utilisé une analyse de propension. Plus précisément, l'étude de la relation entre chirurgie et survie a été effectuée après appariement, ajustement et/ou stratification sur un score de propension afin de limiter le biais d'indication. La revue de ces études est au premier abord déroutante, tant leurs résultats peuvent sembler discordants (Tableau 1). En effet, deux de ces études ont conclu à un effet protecteur, deux n'ont montré aucun effet significatif, et une a même conclu à un effet péjoratif de la chirurgie ! Plus précisément, les deux premières études, qui avaient respectivement inclus des EI sur valves natives du cœur gauche suivies pendant six mois [11], et des EI du cœur gauche suivies pendant cinq ans [12], ont conclu que la chirurgie était indépendamment associée à une réduction de la mortalité. Deux autres études, issues de l'International Collaboration on IE Merged Database, n'ont pas montré de relations entre la chirurgie et la mortalité intrahospitalière pour les patients avec IE respectivement sur valves natives [13] et sur valves prothétiques [14]. Finalement, l'étude la plus récente, a conclu, chez des patients avec EI du cœur gauche, que la chirurgie n'a pas d'effet protecteur sur la survie à moyen terme (six mois), et pourrait même avoir un effet péjoratif, si l'on tient compte de la surmortalité postopératoire précoce [15].

3. Des explications à ces discordances ?

Une analyse plus fine de la méthodologie de ces cinq études, permet d'une part d'expliquer leurs discordances de résultats, et d'autre part de souligner les limites de ces études. Les deux éléments cruciaux à analyser sont le type de codage pour la variable 'chirurgie' et la durée de suivie.

Premièrement, soulignons que les quatre premières études citées avaient analysé les relations entre la chirurgie et la survie en utilisant un codage binaire de la variable « chirurgie » (opéré/non opéré). Or, cette méthodologie est incorrecte, car la chirurgie étant effectuée à différents temps du suivi, les patients opérés peuvent être différents des non opérés, simplement parce qu'ils ont survécus jusqu'à la date de la chirurgie. En d'autres termes, ce ne sont pas les opérés qui survivent, mais les survivants qui sont opérés. C'est ce qu'on appelle le biais de survie (*survivor selection bias*), qui entraîne une surestimation de l'effet protecteur de la chirurgie [16,17]. Ce biais peut être contrôlé par l'utilisation d'un codage particulier de la chirurgie, qui prend en compte non seulement le fait d'avoir été opéré ou non, mais aussi le délai de la chirurgie. C'est ce qu'on appelle une analyse avec variable dépendante du temps (*time-dependent covariate analysis*). Seule l'étude de Tleyjeh [15], qui concluait à un effet péjoratif de la chirurgie, avait utilisé une méthode adaptée, permettant de contrôler le biais de survie.

Deuxièmement, à côté du codage de la chirurgie, la durée de suivi est un autre paramètre à prendre en compte. En effet, comme l'a bien montré Tleyjeh dans son étude, la relation entre chirurgie et survie n'est pas linéaire : dans les jours qui suivent

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2869405>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2869405>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)