

Tours 2010

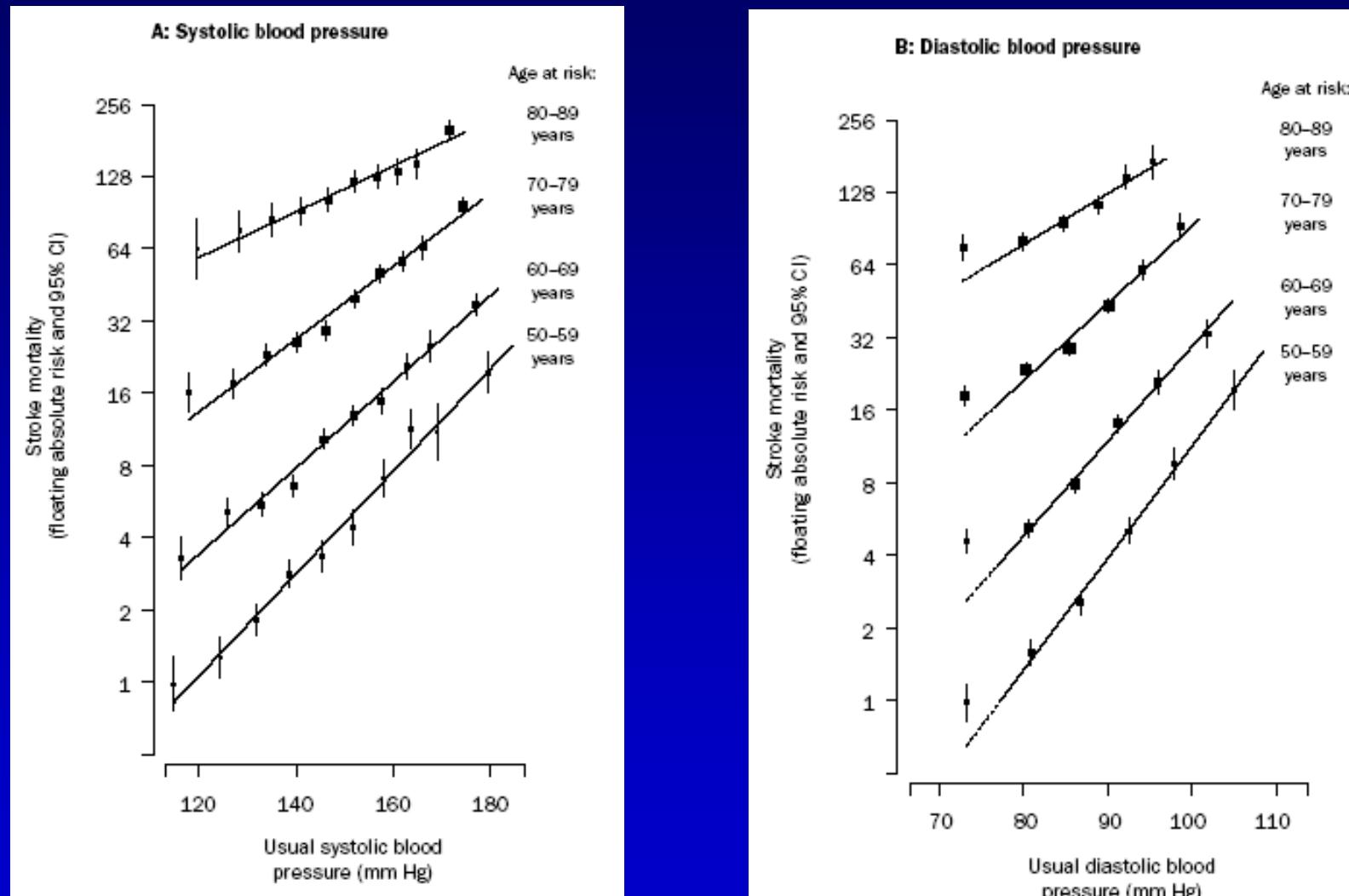


Gilles Chatellier
Santé Publique et Informatique Médicale
Faculté de Médecine Paris Descartes
Paris

Plan

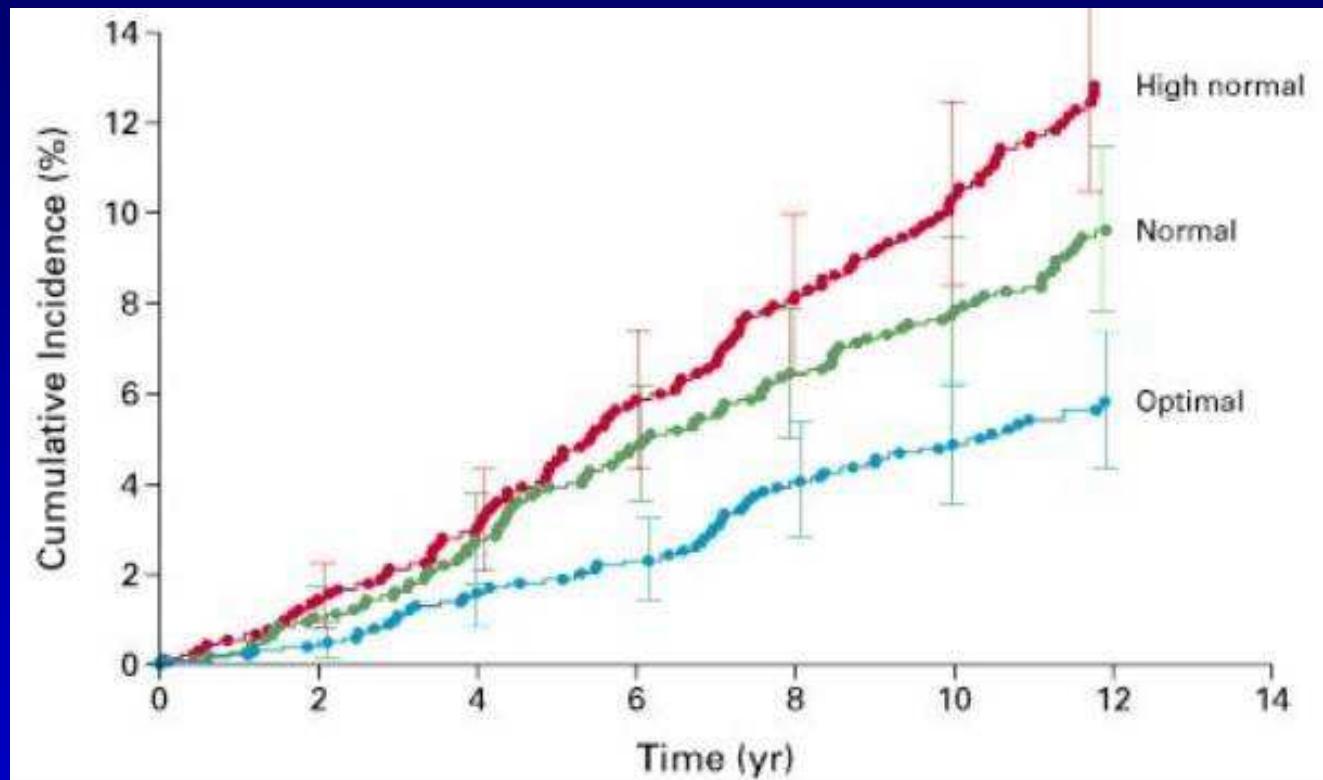
- Les bases
- Les conséquences
- A l'assaut du risque

Stroke mortality rate in each decade of age versus usual BP at the start of that decade



A meta-analysis of individual data for one million adults
in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.

Cumulative Incidence of Cardiovascular Events in Men without Hypertension



- Optimal BP: SBP < 120 mm Hg & a DBP < 80 mm Hg
- Normal BP: SBP 120-129 mm Hg or DBP 80-84 mm Hg
- High-normal BP: SBP 130 - 139 mm Hg or DBP 85-89 mm Hg

Framingham Heart Study, NEJM, 2001

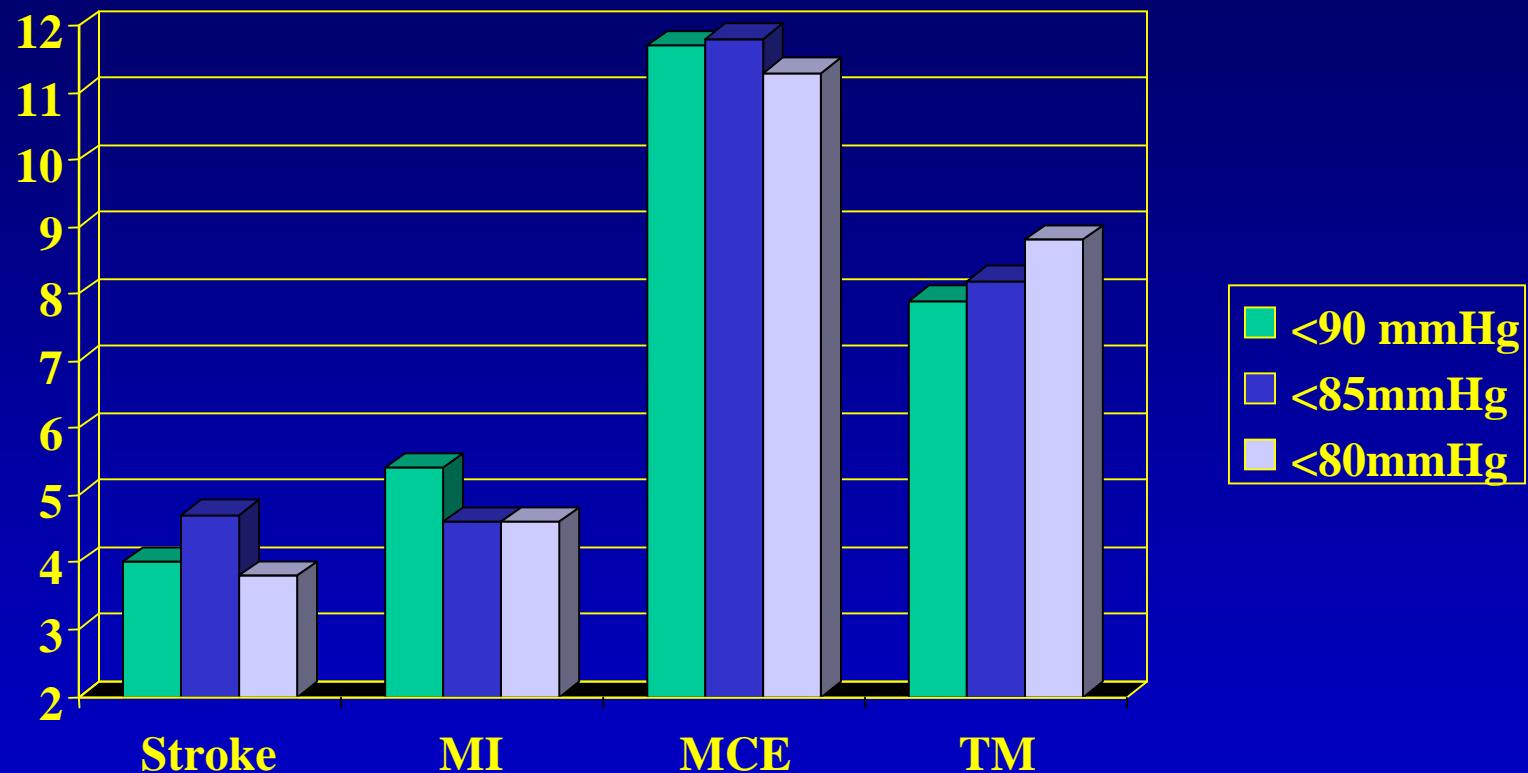
Body mass index and age adjusted mean levels of cardiovascular risk factors

BMI	<20	20-	22-	24-	26-	28-	30-
Risk factors							
Systolic BP (mm Hg)	134.5	137.6	140.9	144.9	147.2	150.5	156.8
Diastolic BP (mm Hg)	72.7	75.6	78.6	81.5	84.7	87.2	92.0
Cholesterol (mmol/l)	5.68	5.94	6.20	6.32	6.47	6.43	6.53
HDL cholesterol (mmol/l)	1.33	1.26	1.18	1.15	1.10	1.07	1.04
Triglycerides (mmol/l)*	1.08	1.30	1.58	1.71	1.95	2.08	2.32
Packed cell volume	0.435	0.440	0.442	0.444	0.446	0.449	0.453
Urate (μ mol/l)	314.7	326.0	343.5	357.2	368.8	383.5	396.5
Heart rate (beats/min)	71.2	69.9	70.0	70.7	70.9	70.9	73.0
Glucose (mmol/l)*	5.37	5.38	5.40	5.47	5.52	5.59	5.75
Insulin (mU/l)*	7.8	8.5	10.4	12.1	14.0	16.1	20.5

*Geometric mean. Test for trend: all P<0.0001.

Shaper AG et al. BMJ 1997;314:1311.

Hot Study: population totale

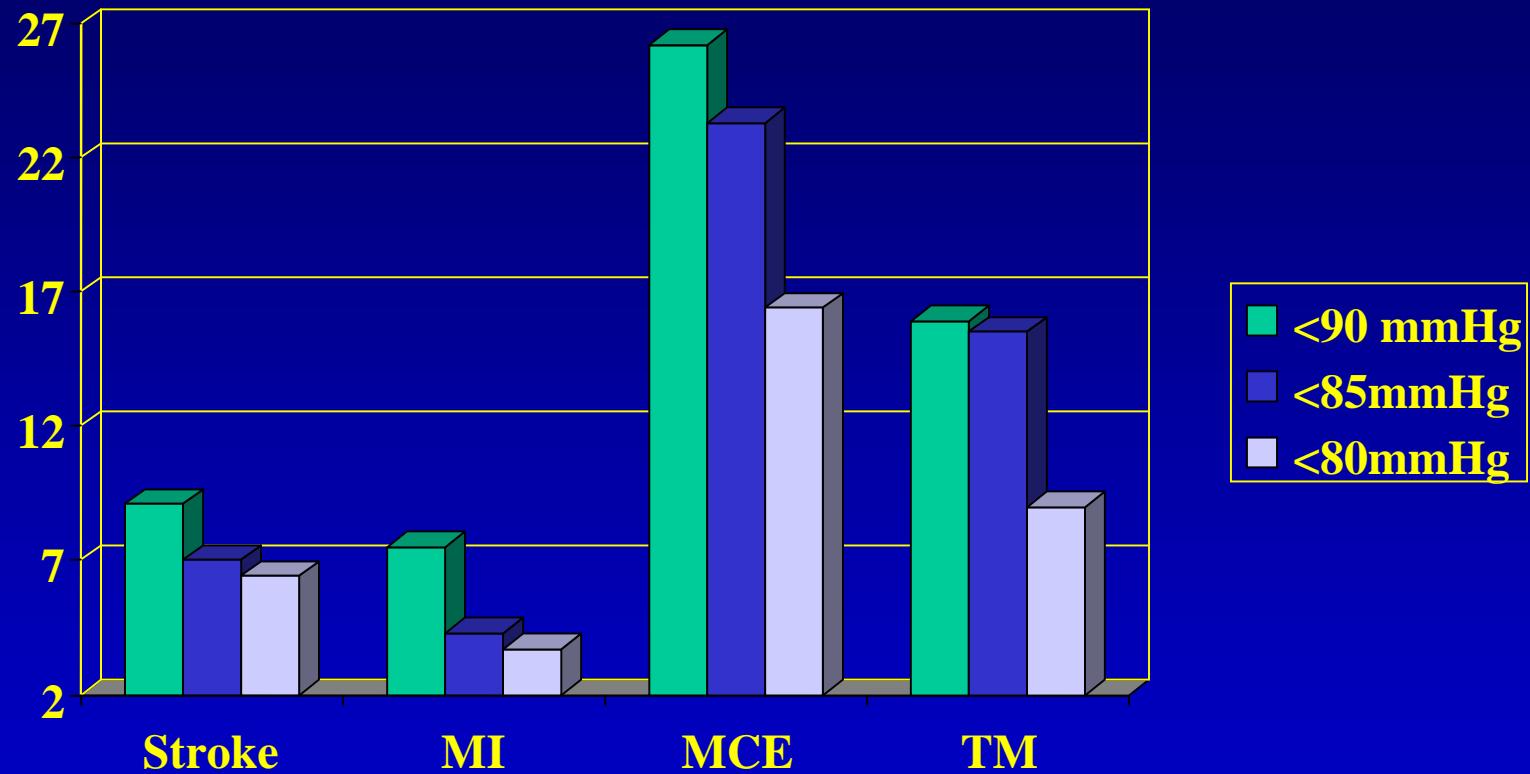


MI: myocardial infarction

MCE: major cardio-vascular events, **TM:** total mortality

Lancet 1998; 351:1755-62.

Hot Study: 1501 patients diabétiques



MI: myocardial infarction

MCE: major cardio-vascular events

TM: total mortality

Lancet 1998; 351:1755-62.

Glucose Control Study Summary

The intensive glucose control policy maintained a lower HbA_{1c} by mean 0.9 % over a median follow up of 10 years from diagnosis of type 2 diabetes with reduction in risk of:

any diabetes related endpoint	12%	p=0.029
microvascular endpoints	25%	p=0.0099
myocardial infarction	16%	p=0.052
cataract extraction	24%	p=0.046
retinopathy at twelve years	21%	p=0.015

UKPDS

Blood Pressure Control Study

In 1148 Type 2 diabetic patients a tight blood pressure control policy which achieved blood pressure of 144 / 82 mmHg gave reduced risk for :

any diabetes-related endpoint	24%	p=0.0046
diabetes-related deaths	32%	p=0.019
stroke	44%	p=0.013
microvascular disease	37%	p=0.0092
heart failure	56%	p=0.0043
retinopathy progression	34%	p=0.0038
deterioration of vision	47%	p=0.0036

Plan

- Les bases
- Les conséquences
- A l'assaut du risque

Comment en sommes-nous arrivés là ?

La société entière est malade !

Hypertendus:

- 7-10 millions en France
- >50 millions aux USA
- 520 millions dans le monde

Diabétiques de type II:

- 1 à 3 millions en France

Le partage entre normal et pathologique est un choix à fortes conséquences

- **Culturelles** > médicalisation de la société: 7 millions d'hypertendus
- **Psychologiques** > craindre le risque, se trouver malade
- **Médicales** > efficacité des soins et de la prévention
- **Economiques** >
 - Antihypertenseurs: > 10% du budget des médicaments de ville
 - HTA : premier motif de consultation en médecine générale *

La perception du risque



Comment en sommes-nous arrivés là ?

Sommes nous encore sains?

Derrière la norme se cachent:

- Intentions du médecin (assureur ≠ soignant)
- Bénéfices des laboratoires pharmaceutiques, des médecins
- Vécu du patient

La frontière entre normal et pathologique sépare 2 mondes:

- Le médecin qui discrimine l'état de santé
- L'individu qui ne décide plus seul de son état

Comment en sommes-nous arrivés là ?

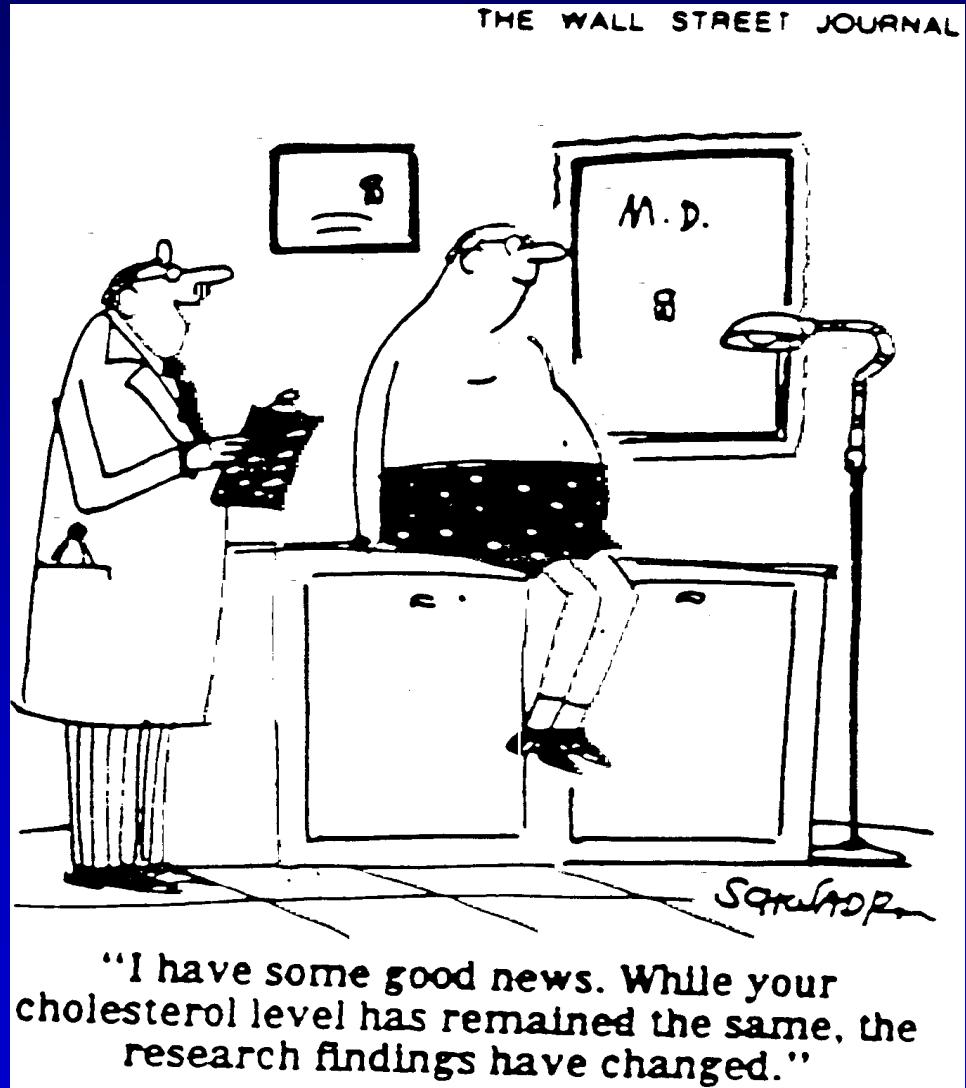
Le risque est partout!

Le risque est omniprésent dans nos sociétés:

- **Grippe**
- **SIDA**
- **Maladies cardio-vasculaires**
- **Accidents de la circulation**
- **Canicule**
- **Froid**
-

The Perils of Prevention Guidelines

“I have some bad news. While your cholesterol level has remained the same, the research findings have changed.”



The perils are increasing !

“By the year 2010, it is expected that predictive genetic tests will be available for as many as a dozen common conditions, allowing individuals who wish to know this information to learn their individual susceptibilities and to take steps to reduce those risks for which interventions are or will be available.”

Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for Medical Science. JAMA 2001;285:540-544.

La prédiction est un art difficile, surtout la prédiction du futur.

Alphonse Allais

Le risque est héréditaire !

Le médecin: « De quoi sont morts vos parents? »
Le client: « Je ne m'en souviens pas précisément, mais de rien de grave en tout cas. »



Doctor. "Now, what did your father and mother die of?"
Applicant. "Well, Sir, I can't say as I do exactly remember, but 'twarn't nothing serious!"

Plan

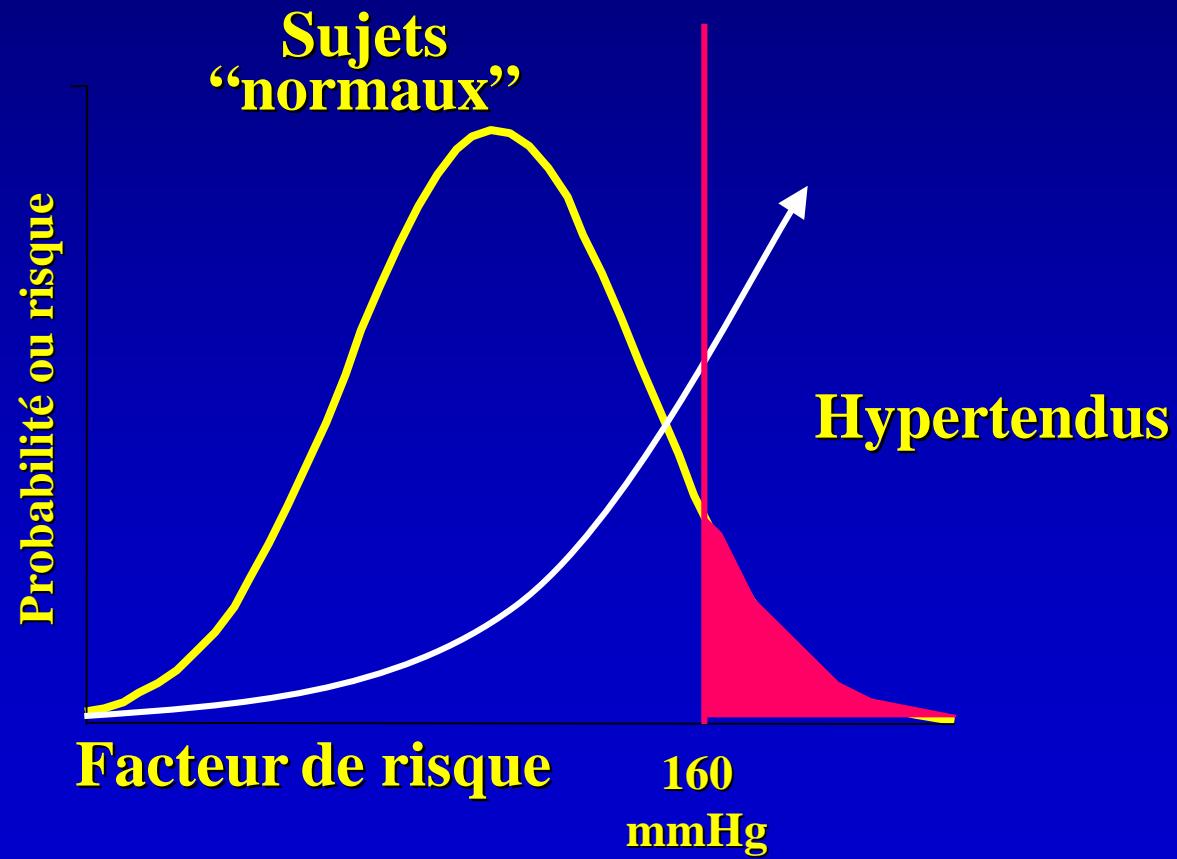
- Les bases
- Les conséquences
- A l'assaut du risque

Quels sont les objectifs de la prévention ?

- **Identifier les sujets à risque**
- **Avoir les moyens de diminuer le risque**
- **Disséminer les outils de réduction du risque**
- **Etre capable de réduire le risque à un coût acceptable**

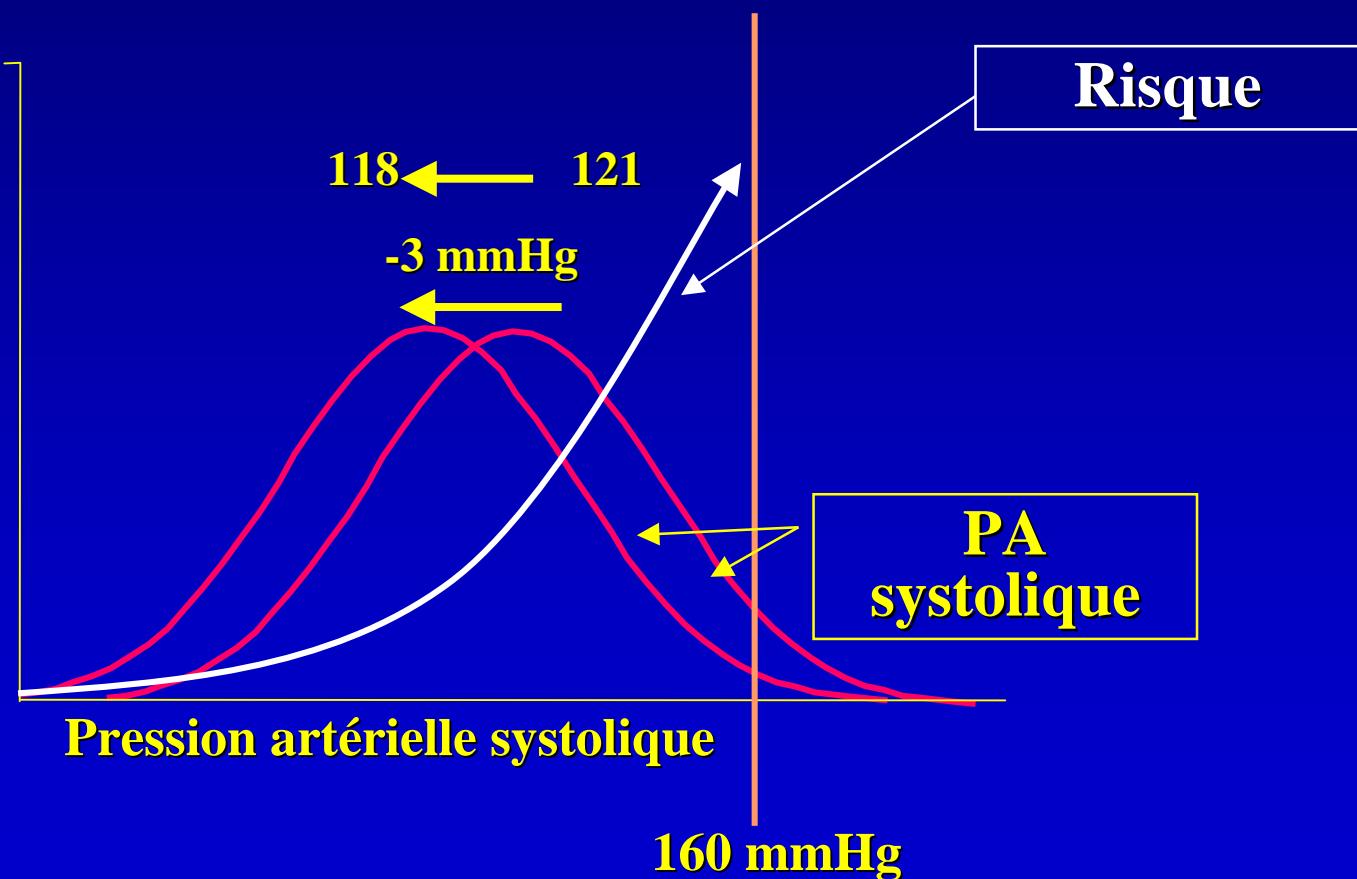
Stratégies de prévention: 1. Stratégie du haut risque

Prévention “secondaire”



Stratégies de prévention: 2. Stratégie de population

Prévention “ primaire ” de l’HTA
Abaissement de la PA dans TOUTE la population



Risque cardiovasculaire: l'approche doit être multifactorielle



Table 6 Potential numbers of coronary heart disease events to be prevented in England in 1 year

	No (95% CI) of CHD events potentially prevented
Meeting targets for reducing the prevalence of the risk factors listed in table 2	73522 (54117 to 95826)
Using multifactorial lifestyle based interventions on those at high risk of CHD	4410 (1993 to 8014)
Treating those at high risk of developing CHD with statins and aspirin	2008 (790 to 3627)
Using lifestyle based interventions among people with established CHD/AMI	1103 (179 to 2097)
Treating those with established CHD/AMI with aspirin, statins, beta-blockers and ACE inhibitors	3067 (1572 to 5878)
Total number hospital admissions for IHD in England and Wales 2004–5 ³⁴	421397

CHD, coronary heart disease; AMI, acute myocardial infarction; IHD, ischaemic heart disease; ACE, angiotensin converting enzyme.

Strategie de population

Strategie du haut risque

Consecutive phases in multivariable prognostic research

- *Development studies* —Development of a multivariable prognostic model, including :
 - identification of the important predictors,
 - assigning relative weights to each predictor,
 - and estimating the model's predictive performance through calibration and discrimination and its potential for optimism using internal validation techniques, and, if necessary, adjusting the model for overfitting

DG Altman, BMJ, 2009

Consecutive phases in multivariable prognostic research

- *Development studies*
- *Validation studies* —Validating or testing the model's predictive performance (eg, **calibration** and **discrimination**) in new participants. This can be:
 - narrow:
 - in participants from the same institution measured in the same manner by the same researchers though at a later time,
 - or in another single institution by different researchers using perhaps slightly different definitions and data collection methods)
 - or broad: participants obtained from various other institutions or using wider inclusion criteria

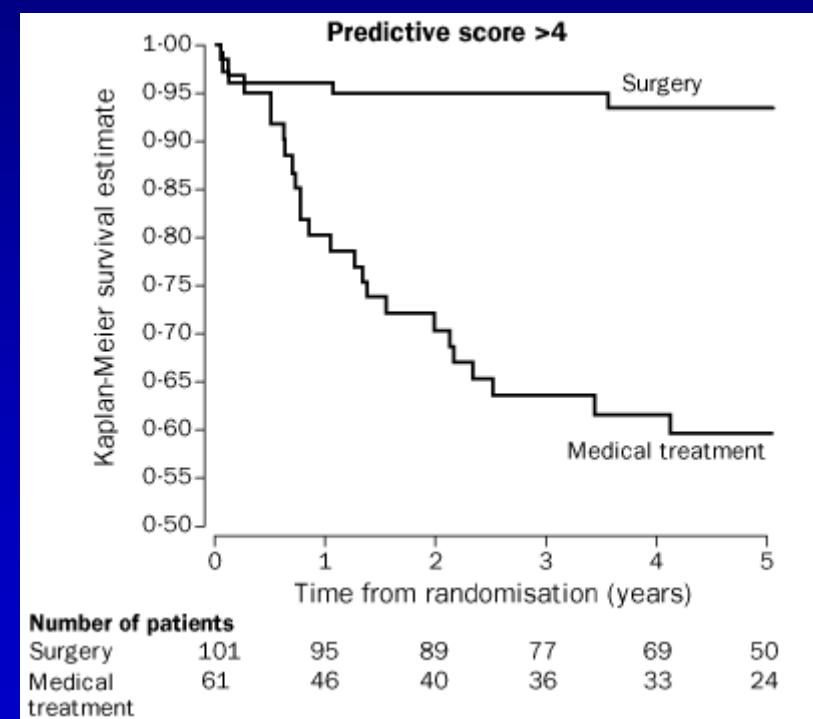
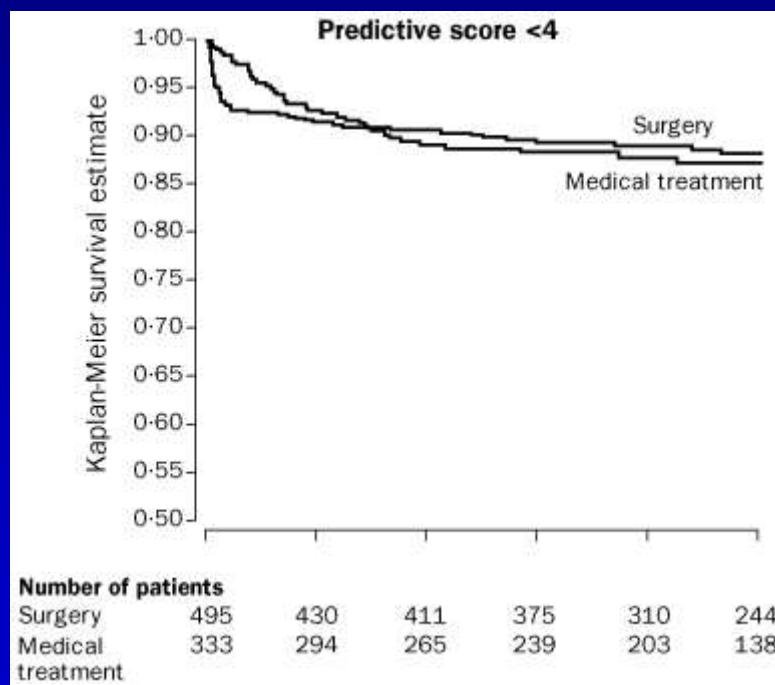
DG Altman, BMJ, 2009

Consecutive phases in multivariable prognostic research

- *Development studies*
- *Validation studies*
- *Impact studies* —Quantifying whether the use of a prognostic model by practising doctors truly improves their decision making and ultimately patient outcome, which can again be done narrowly or broadly

DG Altman, BMJ, 2009

Stroke risk : Effect of carotid endarterectomy on risk of ipsilateral carotid territory major ischaemic stroke and operative major stroke or death in patients with 70-99% carotid stenosis according to predictive score



PM Rothwell & C Warlow, Lancet, 1999

Équations de risque CV de Framingham

La référence !

- 1976 (Kannel WB, et al. A general cardiovascular risk profile: the Framingham study. Am J Cardiol 1976;38:46-51)
 - Paramètres: Age, AgexAge, PAS, tabagisme, HVG-ECG, intolérance au glucose, CTxAge
 - Horizon: 8 ans, modèle logistique
 - Événements: coronarien/AVC/claudication intermittente/IC(HTA); coefficients différents pour chaque événement et sexe
- 1991 (Anderson KM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991;83:356-62).
 - Paramètres: Age, HDL-C, TC, PAS (ou PAD), tabagisme, diabète, HVG-ECG
 - Horizon: variable (modèle paramétrique de Weibull)
 - Événements: maladie coronarienne

Tables de risque CV dérivées de l'équation de Framingham

Sheridan S, et al. J Gen Intern Med 2003;18:1039-52

Paramètres de base : âge, sexe, PAS, cholestérol total , tabagisme

Nom	PAD	HDL	LDL	Diab	HVG	FA	mCV	AtcdF	HTAt
Framingham	✓	✓	✓	✓					
New Zealand	✓	✓		✓					
Modified Sheffield	✓	✓		✓					
Joint British Societies		✓		✓					
Joint European Societies									
Canadian risk nomogram		✓		✓	✓				

Équations de risque CV dérivées de l'équation de Framingham

Paramètres de base : âge, sexe, PAS, cholestérol total , tabagisme

Nom	PAD	HDL	LDL	Diab	HVG	FA	mCV	AtcdF	HTAT
Brit Cardiac Risk	✓	✓		✓	✓				
BMJ cardio risk manager	✓	✓		✓	✓	✓	✓		
Birmingham Heartlands		✓		✓	✓				
Stat Card. risk for Palm	✓	✓		✓					
FramPlus		✓		✓	✓				
NCEP	✓	✓		✓					
Center CV Sciences Edinburgh	✓	✓		✓	✓			✓	
Healing hearts		✓		✓	✓				
Heart to heart		✓		✓	✓				
AHA's calculator		✓		✓					✓

Enrichissement des équations de risque

Quelques facteurs / marqueurs de risque CV

Age	Sexe	PAD	PAS
LDL-C	HDL-C	TC	Diabète
Tabagisme	HVG électrique	TG	Apo B
LPa	VOP	Index systolique	PA pulsée
IMC	Périmètre abdom.	CRP	IL 18
Excrétion Alb U	Débit filtration glom	D Dimères	Fibrinogène
Taille plaquettes	Adiponectine basse	Stress oxydatif	Fc élevée
HbA1c	Testostérone basse	Homocystéine	Von Willebrand F
BnP	Troponine I	Cystatine C	Acide urique
IMT carotidien	Calcifications coro	Calcifications aorte	HVG écho
Calibre Vx rétine	Remodelage VG	Etc.	Etc.

Peuvent-ils améliorer la prédition ?

Enrichissement des équations de risque

Performances d'un score de risque

- Calibration
 - Adéquation du risque prédit au risque observé
 - Hosmer-Lemeshow χ^2 (bon si <15, mauvais si >20)
- Discrimination
 - Capacité à séparer les groupes de risques (ex: déciles)
 - Aire sous la courbe ROC (0,5 = absence; 1 = parfaite)
- Pour un seuil de risque donné
 - Sensibilité
 - Spécificité
- Reclassification
 - Aptitude à faire changer un patient de catégorie de risque évaluée par les facteurs de risque classiques
 - NRI = % patients « bien » reclassés

Enrichissement des équations de risque

Ex: CRP

- Shah T, et al. Int J Epidemiol 2008. Advance Access Oct 17, 2008
- Northwick Park Study II (3012 hommes 50-64) et Edinburgh Artery Study (1592 hommes et femmes 55-74, prévention primaire)

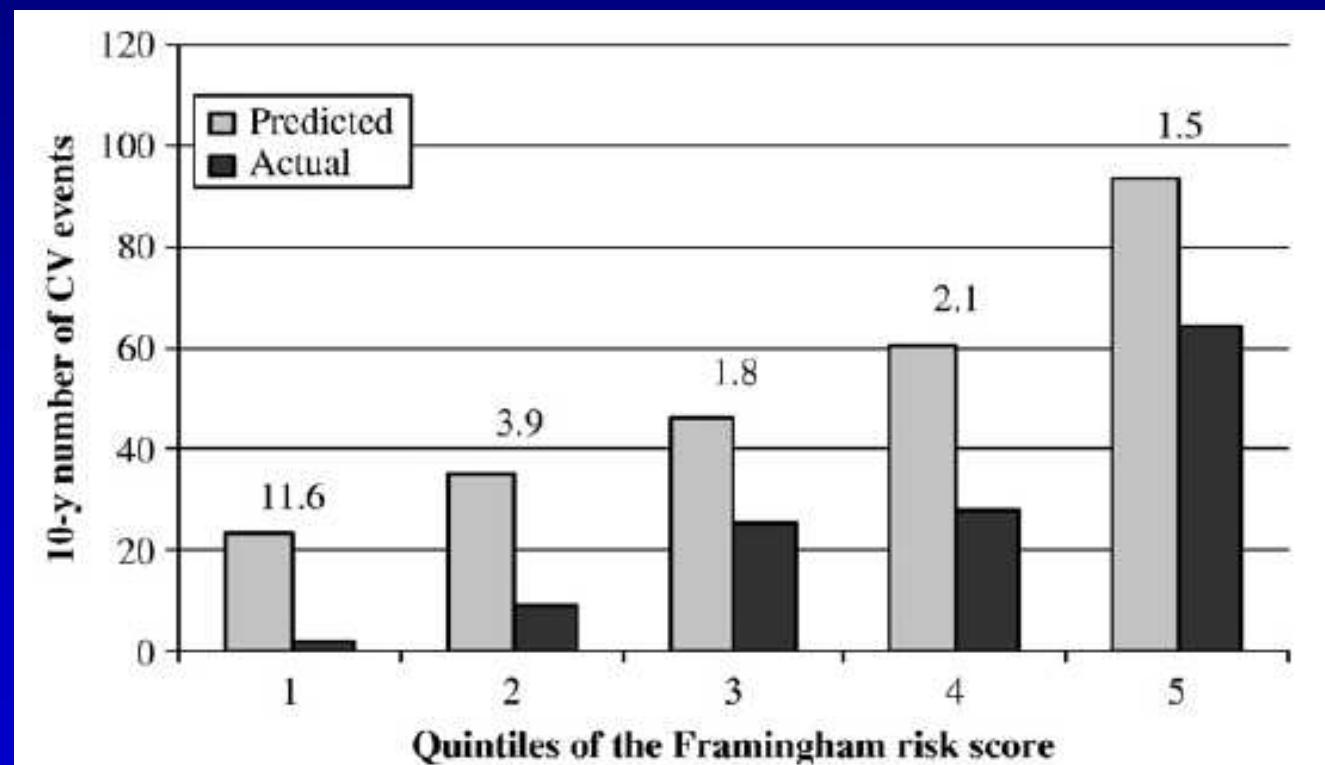
	NPS-II	EAS
Association sCRP /risque (HR) ajusté/âge (tertile sup / inf)	2.22 [1.50 ; 3.30]	1.87 [1.21 ; 2.89]
Discrimination (AUC) Fram. Seule	0.62 [0.60 à 0.65]	0.68 [0.63 à 0.67]
Discrimination (AUC) Fram. + sCRP	0.66 [0.63 à 0.68]	0.67 [0.63 à 0.71]
Calibration (H-L p) Fram. Seule	0.82	0.65
Calibration (H-L p) Fram. + sCRP	0.90	0.65
Reclassification (NRI) apport sCRP	8.5% [-1.3 à 18.3]	8.8% [-1.3 à 18.9]

Transportabilité des équations de risque

- L'équation de risque établie sur une population permet-elle la prédiction du risque dans d'autres populations?
- En France, risque coronarien plus faible que dans d'autres pays pour une distribution comparable de facteurs de risque (French paradox)
- L'équation de Framingham surestime le risque dans des populations à risque CV moindre qu'aux USA
- Les équations de risque établies dans des pays à haut RCV surestiment le risque dans des pays à bas RCV
- Le RCV varie probablement avec les traitements de prévention CV utilisés

L'équation de Framingham surestime le risque dans une population française

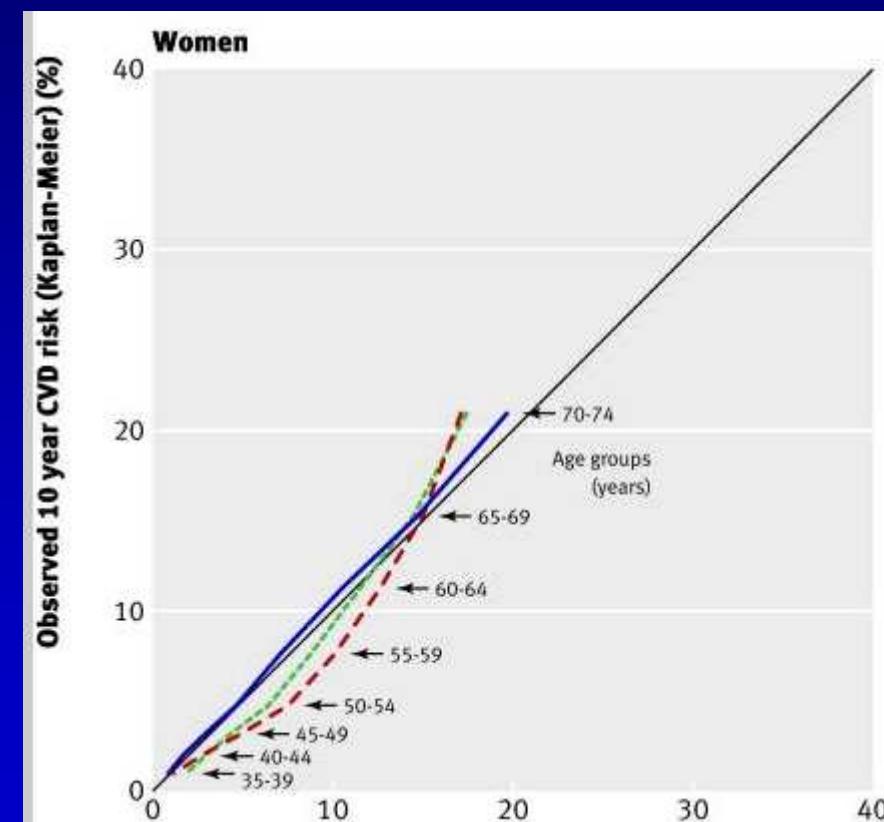
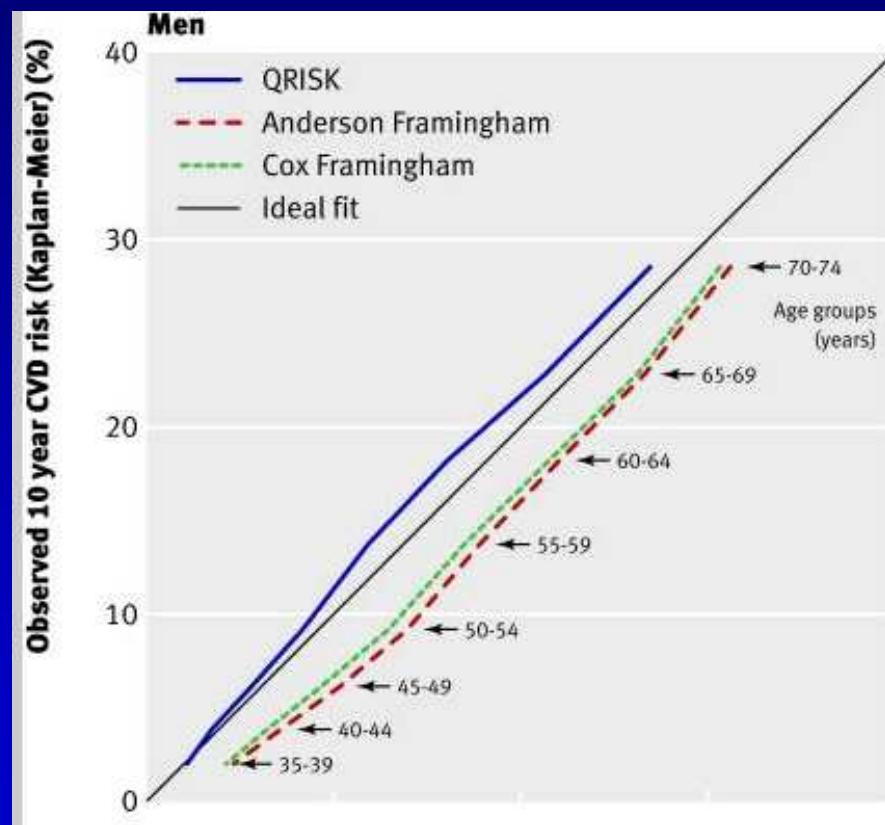
Evaluation sur 3340 hommes 45-60 ans de l'étude SUVIMAX.



Vergnaud AC, et al. Preventive Med 2008;47:61-5.

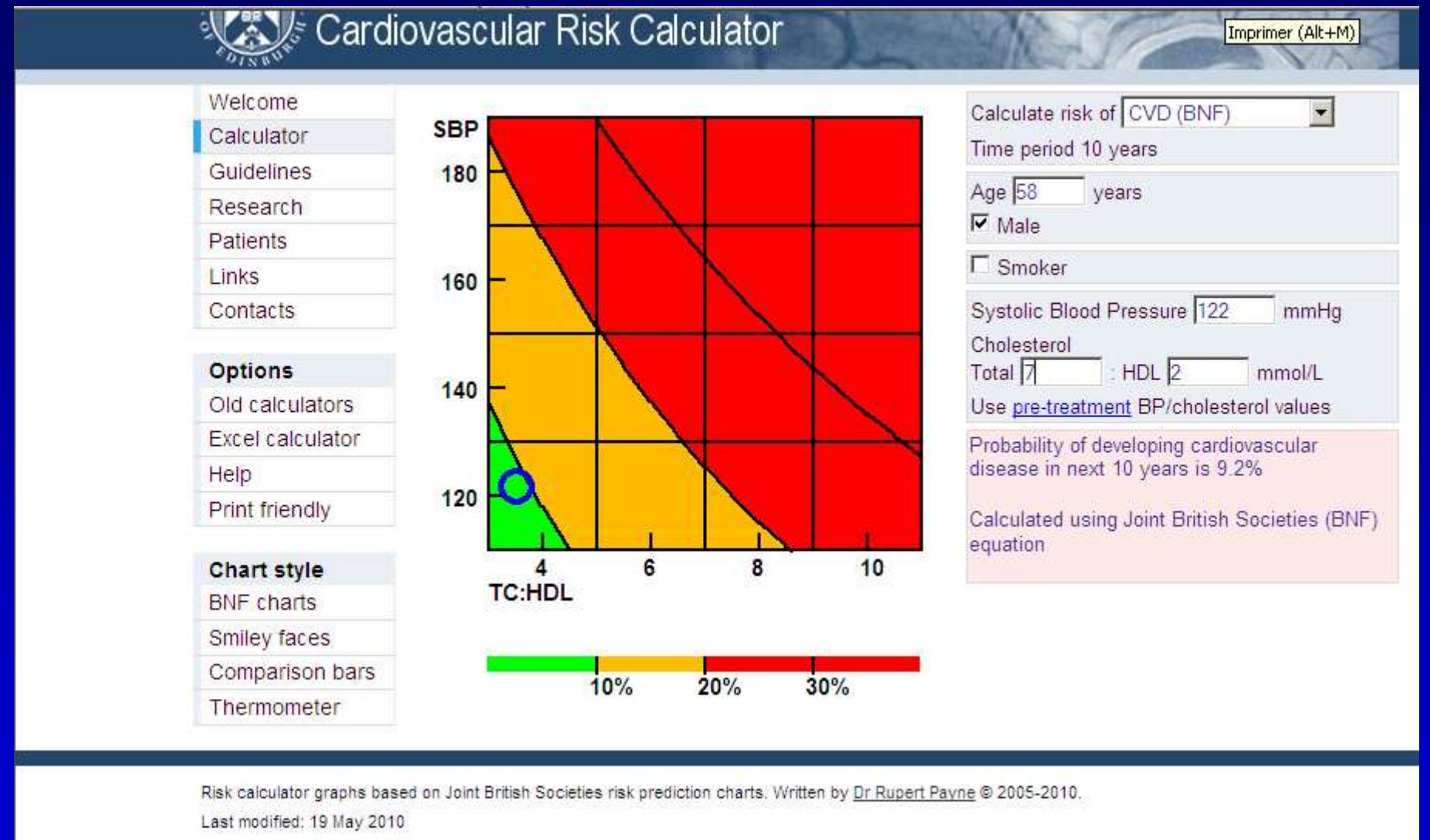
Risque: le calcul peut être fiable

Predicted versus observed 10 year risk of CV disease for QRISK and Framingham risk equations in 5-year age bands

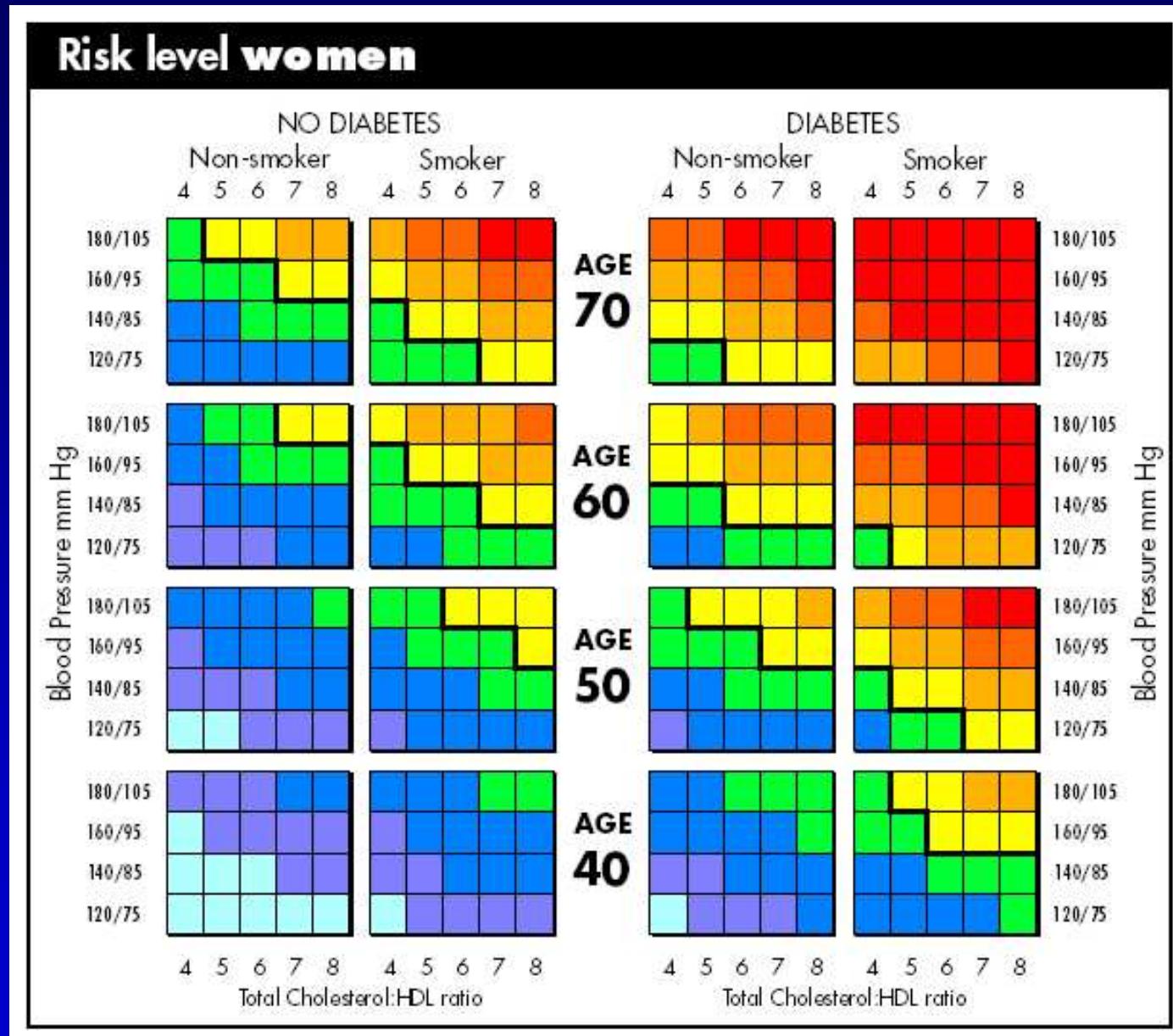


Collins GS et al. BMJ. 2009;339:b2584.

Risque: le calcul est facile



Risque: le calcul est facile (2)



Effect of discounting and 30 day case fatality on life years lost after a cardiovascular disease event in men

Age (years)	Average life expectancy (years)	Average life expectancy discounted at 3% per year (years)	30-day case fatality after a major CVD event* (%)	Average discounted life-years lost after a CVD event, attributable to 30-day case fatality (years)
80	6,8	6,2	60	3,7
70	12,2	10,3	50	5,2
60	19,2	14,8	40	5,9
50	27,6	18,9	30	5,7
40	36,8	22,4	25	5,6

Prédiction du risque et pauvreté (5= sujets les + pauvres)

Table 1 Calculated 10 year risk percentage for all coronary heart disease by fifths of the Scottish index of multiple deprivation (SIMD) observed in the SHHEC (Scottish heart health extended cohort) population to March 1997 and expected from the Framingham risk score

Fifth	Number	Observed		Expected		Observed:expected	
		Risk (%)	Relative risk	Risk (%)	Relative risk	Ratio	Relative ratio
Men							
1	1175	4.86	1.00	10.32	1.00	0.47	1.00
2	998	8.48	1.74	11.65	1.13	0.73	1.55
3	1075	9.13	1.88	11.54	1.12	0.79	1.68
4	1203	8.91	1.83	12.46	1.21	0.72	1.52
5	1968	9.98	2.05	12.66	1.23	0.79	1.67
Women							
1	1157	1.05	1.00	4.26	1.00	0.25	1.00
2	984	2.34	2.23	5.34	1.25	0.44	1.78
3	1087	2.75	2.62	5.95	1.40	0.46	1.88
4	1285	4.49	4.28	6.41	1.50	0.70	2.84
5	2105	5.52	5.26	7.47	1.75	0.74	3.00
Both							
1	2332	2.99	1.00	7.31	1.00	0.41	1.00
2	1982	5.42	1.81	8.52	1.17	0.64	1.56
3	2162	5.92	1.98	8.73	1.19	0.68	1.66
4	2488	6.63	2.22	9.33	1.28	0.71	1.74
5	4073	7.67	2.57	9.98	1.36	0.77	1.88

Fifth 1 is the least deprived 20% of the Scottish population and fifth 5 the most deprived. Repeated surveys for the Scottish MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) project have led to comparative overrepresentation of the most deprived.^{8, 9}

Risk prediction as a diagnostic test

Framingham equation: Se: 0.710; Sp: 0.660 *

Prevalence: 0,20 → Positive predictive value: 0,343

For 1,000,000 subjects:

	Disease+	Disease-	Totals
Risk+	142 000	272 000	414 000
Risk-	58 000	528000	586 000
Totaux	200 000	800 000	1 000 000

*: Liao et al. Am Heart J 1999; 137:837-45

De l'essai contrôlé au patient

- Utiliser la réduction du risque relatif de l'essai
 - Ex: 0,30 (30%)
- Estimer le risque individuel de maladie
 - Ex: 0,11 (11%) à 10 ans
- Calculer les risques et les bénéfices potentiels du traitement
 - Avec un nomogramme ou une calculette:
 - RAR: $0,11 \times 0,3 = 0,033$
 - NST (nombre de sujets à traiter pour éviter un accident sur la période): 30

Du risque à la décision: l'approche est-elle faisable?

Quelques éléments de réponse....

- Le concept de risque est plus pertinent que l'opinion du médecin. Il s'applique à de nombreux domaines de la pathologie cardio-vasculaire
- Les équations actuellement utilisées posent des problèmes de transportabilité, et demeurent imparfaites au niveau individuel
- Il est nécessaire de changer nos mentalités
- Il faut utiliser un ordinateur en consultation

Nurses or GPs?

Follow up by nurses is as effective as, and may be more effective than, follow up by doctors for promoting secondary prevention of coronary heart disease in primary care

Moher M, BMJ 2001

Compared with usual care, patients with heart failure cared by specialist nurses had fewer readmissions for any reason, fewer admissions for heart failure and spent fewer days in hospital for heart failure (3.43 v 7.46 days)

Blue L, BMJ 2001

Choix des patients et efficacité des traitements

- ✓ La mise en œuvre de soins “fondé sur des preuves” devrait être accompagnée d'un choix du patient également fondé sur des preuves concernant les alternatives thérapeutiques, et les risques et bénéfices de chacune de ces alternatives
- ✓ Favoriser un choix du patient « fondé sur des preuves » devrait s'accompagner d'une augmentation de la demande d'information sur l'efficacité des stratégies thérapeutiques
- ✓ Les contraintes de temps d'une consultation imposent que l'information soit largement disponible avant, pendant et après la consultation.
- ✓ Des modules destinés aux patients devraient accompagner les revues systématiques,

Quelques références

1. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *Circulation* Nov 15, 2010
2. *George Thanassoulis and Ramachandran S. Vasan.* Genetic Cardiovascular Risk Prediction: Will We Get There? *Circulation* 2010;122;2323-2334
3. *Karel G M Moons et al.* Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009
4. *Rod Jackson et al.* Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–41.
5. *The Indian Polycap Study (TIPS)* .* Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind randomised tridouble-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341-51.

FIN

Stratégies de prevention : comparaison de deux essais menés au Royaume-Uni

	Décès (ttes causes)		Evts Coronariens		AVC	
	<i>Placebo</i>	<i>Actif</i>	<i>Placebo</i>	<i>Actif</i>	<i>Placebo</i>	<i>Actif</i>
MRC (hommes)	181	157	200	184	65	37
WOSCOPS	135	106	248	174	51	46

Risque relatif
0.72
(0.60-0.87)
NST
47
(30-102)

Risque relatif
0.57
(0.38-0.85)
NST
161
(112-468)

Faut-il baser ses décisions sur le risque C-V?

- Nous sommes tous des Dr Knock du risque C-V:
 - En traitant nos hypertendus on traitait leur risque
- Maintenant que nous le savons...
 - Sommes nous prêt à verbaliser le risque?
 - Les patients sont-ils prêts à l'entendre ?
 - Les décideurs politiques, financiers, associatifs... doivent-ils participer aux choix des seuils...
- Comment employer les médicaments du risque ?

De l'essai contrôlé au patient

Application des résultats d'un essai à un individu

- **Mon patient est-il raisonnablement comparable à ceux de l'étude que je souhaite appliquer?**
- **Le traitement est-il réalisable?**
- **Quels sont les risques et les bénéfices du traitement pour mon patient?**
 1. Utiliser le RR ou l'OR moyen de l'essai
 2. Estimer le risque individuel
 3. Calculer les risques et les bénéfices potentiels du traitement
- **Ai-je pris en compte les préférences de mon patient?**

Combien d'interventions?

Nb	RR	RRR	Risque de base	RAR	NST
1	0,70	30%	0,10	0,030	33
2	0,49	51%	0,10	0,051	19
3	0,34	66%	0,10	0,066	15
4	0,24	76%	0,10	0,076	13
5	0,16	83%	0,10	0,083	12

RR: risque relatif RRR: réduction du risque relatif

RAR: réduction absolue du risque

NST: Nombre de sujets à traiter pour éviter un accident

Hypothèse: interventions ayant un effet indépendant

Nombre de sujets à dépister

Table 1 Number needed to screen concept

Mortality		Risk reduction		
Control (%)	Treatment (%)	Relative (%)	Absolute* (%)	No needed to screen†
5	4	20	1	100
0.5	0.4	20	0.1	1000
0.05	0.04	20	0.01	10000

*Control mortality × relative risk reduction.

†100 divided by absolute risk reduction.

Nombre de sujets à dépister

Cancer specific mortality

Colon cancer	Haemoccult (standard)	1374 (955 to 2802)*
Breast cancer:		
Age 60-69	Mammography (standard)	1251 (853 to 3058)*
Age 50-59	Mammography (standard)	2451 (1576 to 7651)*
Age 40-49	Mammography (standard)	8054 (3522 to –11587)

- First, most people value time in the distant future less than in the near future.⁵⁴ Therefore, meaningful comparisons of potential life-years lost from a cardiovascular event at different ages need a weighting (ie, discounting) that gives less value to years in the distant future than in the near future. With the conservative discount rate of 3% that has been recommended by a US panel on cost-effectiveness⁵⁵ (ie, every future year is valued at about 3% less than the previous one), the average life expectancy of a 40-year-old man falls from 37 actual years to about 22 discounted years and the average life expectancy of a 70-year-old man falls from 12 actual years to about 10 discounted years. Second, case fatality after a cardiovascular event is much higher in older than in younger people. Norris⁵⁶ reported 30-day case fatality after acute coronary events of more than 50% in people aged 65–74 years but less than 25% in those younger than 50 years. Therefore people older than 65 years who have a major cardiovascular event will lose more than half their potential remaining life expectancy through death in the first 30 days whereas those younger than 50 years will lose only a quarter of their remaining life expectancy.
- The approximate halving of the difference in life expectancy between 40-year-olds and 70-year-olds through slight discounting, and the doubling of case-fatality in 70-year-olds compared with 40-year-olds, results in a similar number of discounted life-years lost after a cardiovascular event in the two age-groups (table 2). This finding suggests that any additional long-term benefits from prevention of an event in a 40-year-old compared with a 70-year-old might be smaller than one would intuitively expect. These calculations do not take into account the morbidity or disability attributable to a cardiovascular event or other comorbidities, and young people who have a non-fatal event could lose more disability-free years than older individuals. While elderly people are more likely to be physically disabled as a result of a non-fatal cardiovascular event than younger people, they are also more likely to have other health-related disabilities. However, the psychological effect of a cardiovascular event in younger people might be greater than in elderly individuals. Therefore, the effect of disability that can be attributed to a cardiovascular event in different age-groups, including both physical and psychological effects, is difficult to quantify.
- Data shown in table 2 suggest that individuals aged about 80 years lose fewer potential discounted life years after a cardiovascular event than do younger people, principally because of their much shorter life expectancy. It might therefore be reasonable to make some adjustment to absolute risk-based risk prediction scores for any individual with a short life expectancy. Age-specific disability weights might be deemed appropriate in future.