Minerva

1 février 2015 | volume 14

revue indépendante

Evidence Based Medicine

pour la première ligne

EDITORIAL

Être lue : un défi ! 1
Michel De Jonghe, Marc Lemiengre

MINERVA

Interventions pour réduire la consommation de benzodiazépines chez les personnes âgées 2
Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont

A quel point les résultats « faux positifs » aux mammographies de dépistage sont-ils anxiogènes ? 4
Gilles Henrard

Intérêt d'une association fixe LABA + LAMA pour traiter une BPCO ? 6
Pierre Chevalier

Prévention du diabète dans le monde réel 8
Catherine Veys

Effet du dépistage et de l'éducation à la santé sur l'incidence de la cardiopathie ischémique au niveau d'une population générale? 10
André Crismer

CONCEPTS ET OUTILS EN EBM

Médecine et mathématique, je t'aime moi non plus. Des faux-positifs largement sous-estimés 12
Gilles Henrard

GLOSSAIRE

www.minerva-ebm.be

Mensuel ne paraissant ni en janvier ni en août
P 309115 ~ Dépôt Courtrai

Colophon

Minerva ~ revue indépendante d'Evidence-Based Medicine (EBM)

Minerva est une revue d'Evidence-Based Medicine dont l'objectif est la promotion et la diffusion d'une information scientifique indépendante. Minerva propose une analyse critique des publications pertinentes dans la littérature internationale.

Minerva est membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), un réseau international de bulletins et de revues concernant les médicaments et les traitements, publications indépendantes financièrement et intellectuellement de l'industrie pharmaceutique. Ce réseau inclut actuellement une soixantaine de membres répartis dans plus de 40 régions du monde. Davantage d'information sur www.isdbweb.org

Public cible

Médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé en première ligne de soins

Elaboration

Le comité de rédaction de la Revue Minerva est constitué de représentants des Départements de Médecine Générale des différentes universités belges, et de pharmaciens. Il suit systématiquement la littérature internationale et en sélectionne rigoureusement les articles pertinents pour la pratique des soins de première ligne. Sur base de leur expertise, des experts dans le domaine (membres ou non du comité de rédaction) en proposent une analyse qui est soigneusement évaluée par des pairs.

Rédaction

- Comité de rédaction
  Rédacteur en chef : Marc Lemiengre
  Adjoints au rédacteur en chef : Michel De Jonghe, Tom Poelman
- Membres de la rédaction : Paul De Cort, Catherine Demonie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman

Collaborateurs pour ce numéro de la revue Minerva

- Adjoint au rédacteur en chef : Michel De Jonghe
- Membres de la rédaction : Catherine Demonie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Kris Soenen

Conflits d'intérêt

Les membres de la rédaction signent chaque année un document dans lequel ils déclarent n'avoir aucun conflit incompatible avec leur fonction au sein de Minerva. Les personnes qui réalisent les analyses font connaître leurs éventuels conflits d'intérêt à la rédaction.

Secrétariat

MinervaF :
CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles
02 764 53 44 anne.dewaele@uclouvain.be

Minerva secrétariat central :
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
09 332 24 55 redactie@minerva-ebm.be

Abonnements

Abonnement électronique: alerte mensuelle par mail avec liens directs vers les articles : s'abonner via le site web.

Conception graphique et mise en pages

Kris Soenen

Imprimeur

HDD Graphics, Roeselare

Editeur responsable

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financement

Cette revue est élaborée avec le soutien financier de l'INAMI qui en respecte l'indépendance rédactionnelle.

Copyright

L'information donnée par Minerva ne peut en aucun cas être utilisée à des fins commerciales ou publicitaires, ni lors de démarches commerciales ou publicitaires.

Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine

Chaque numéro de Minerva reprend dans une liste explicative quelques termes importants employés dans ses textes. L'ensemble des termes est rassemblé dans un Glossaire, petit manuel de poche.
Commande du Glossaire (5 euro pour le manuel + 1,83 euro pour les frais d'envoi) : redactie@minerva-ebm.be

Formation médicale continue en ligne www.minerva-ebm.be

Minerva vous propose sur son site web des Modules de tests de lecture. Ces modules sont basés sur des textes publiés dans 2 numéro(s) de la revue, textes également disponibles sur notre site. Une inscription, gratuite, en ligne, est demandée. La réalisation d'un test dans son entièreté ouvre, pour les internautes qui le désirent, le droit à des crédits-points (CP) d'accréditation.

Editorial

Être lue : un défi !

Editer une revue indépendante reste un défi. Comme tout périodique, Minerva a connu des périodes de croissance et a aussi bravé des périodes de tempêtes. Un de ces épisodes mouvementés est heureusement derrière nous. Nous constatons que durant cette période difficile, nous avons pris le risque de perdre le contact avec nos lecteurs. Envisager de passer à une version électronique unique, alors que le nouveau site internet n'est pas encore suffisamment performant, était prématuré.

L'objectif du comité de rédaction est que la revue soit lue. Minerva a pour objectif la promotion et la diffusion d'une information scientifique indépendante, notamment des différents groupes de pressions, et dont le public cible est tout professionnel de la santé de la première ligne de soins (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes et pharmaciens)[1]. Nous ne réalisons pas seulement une analyse critique des publications pertinentes de la littérature scientifique internationale et d'en expliquer concrètement les implications pour la pratique quotidienne, mais nous avons également à cœur de rendre ces analyses aussi accessibles que possible. Pour apporter ce message auprès du lecteur, il faut un moyen de communication efficace. Jusqu'il y a peu, la version imprimée était la voie royale. L'apparition des médias électroniques avec accès internet a évidemment changé la donne. Le lecteur n'adhère au passage de la version imprimée à la version électronique que si cette dernière apporte une plus-value en termes d'interactivité[2] : rapidité d'accès, vue d'ensemble, priorisation (messages-clés mis en évidence), accès direct aux articles en lien avec l'analyse commentée ou en lien avec les éventuelles recommandations. Le lecteur peut également demander d'obtenir rapidement des mises à jour sur un sujet particulier. Les possibilités semblent infinies mais elles requièrent un site internet performant, et développer un tel site internet demande du temps. C'est pourquoi, nous avons décidé de continuer à envoyer à tous nos lecteurs, repris dans notre base de données, la version imprimée de la revue Minerva. La transition vers la version électronique se fera de manière plus réfléchie et en dialogue avec les lecteurs afin de mieux répondre à leurs besoins individuels.

Pour nourrir ces perspectives, la rédaction de Minerva collabore étroitement avec EBMPracticeNet[3]. A terme, les informations issues du travail de Minerva seront intégrées à celles déjà disponibles sur le site d'EBMPracticeNet. Une fois certains aspects techniques réglés, toutes les informations potentiellement utiles à la décision clinique (recommandations, articles critiques, outils diagnostiques..) seront consultables par le médecin, « au chevet du patient », à partir du dossier individuel informatisé du patient, ce qui nécessite une accessibilité optimale à l'information.

Le défi consiste à intégrer harmonieusement l'informatique dans la rencontre thérapeutique, au sein du colloque singulier. Cette intégration ne peut cependant reposer uniquement sur l'information elle-même, fusse-t-elle de qualité. Les problèmes liés à l'implémentation sont ici au premier plan : enseignement de base, formation continue, aides électroniques, visiteurs indépendants, sites dédiés sont autant d'outils permettant un changement, lent certes, mais réel, dans les pratiques[4,5].

L'accessibilité et le partage des informations sous format électronique influence la connaissance. Les données et leur traitement par des calculs statistiques complexes rendant compte d'effets sur un grand nombre de personnes sont rendus accessibles à de grands groupes de chercheurs. Les résultats, analysés, critiqués et exprimés sous forme de conseils, voire de recommandations doivent pouvoir trouver le chemin de la consultation afin d'améliorer la prise en charge des patients. Minerva s'inscrit dans cette évolution et continuera à guider le travail du médecin et des autres prestataires de soins de première ligne en proposant une sélection rigoureuse et une analyse critique des résultats de la recherche médicale en lien avec la pratique. Nous voulons continuer à mettre ces informations au service des soignants, en consultation, afin de soutenir et orienter les décisions cliniques partagées avec les patients.

Michel De Jonghe
Marc Lemiengre

Références
1. http://www.minerva-ebm.be/fr/Pages/default.aspx
2. http://revues.enssib.fr/pdf/Edition.pdf
3. https://www.ebmpracticenet.be/fr/Pages/Welkom.aspx?&auth=-false
4. http://www.implementationscience.com/
5. http://www.thecochranelibrary.com/details/browseReviews/4536611/Implementation-strategies.html

Interventions pour réduire la consommation de benzodiazépines chez les personnes âgées

Question clinique

Quelles sont les interventions les plus efficaces pour réduire la consommation de benzodiazépines chez les personnes âgées ?

Contexte

La prévalence des prescriptions de benzodiazépines (BZD) chez les personnes âgées reste élevée (de 12 à 32%)[1] et est même plus élevée chez les patients déprimés ou anxieux (de 57 à 59%)[2]. En Belgique, en 2006, plus de 50% des résidents de maison de repos (avec risque de chutes) étaient sous BZD[3]. Les personnes âgées métabolisent ces molécules plus lentement et elles sont plus sensibles aux effets indésirables : déficit cognitif, chutes, fractures, accidents de la route, délirium et dépendance. Cette synthèse méthodique avec méta-analyses a pour but d'identifier les stratégies les plus efficaces pour réduire la consommation de BZD chez les personnes âgées.

Résumé

Analyse
Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence
Gould RL, Coulson MC, Patel N, et.al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry 2014;204:98-107.

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- Medline, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Trials au 6 octobre 2012.

Etudes sélectionnées

- RCT ; âge minimum de 50 ans
- réduction ou arrêt du traitement des BZD associé ou non à une réévaluation de la prescription, une psychothérapie ou une pharmacothérapie (changement de molécule, placebo)
- interventions pour changer la réévaluation de la prescription de BZD (avec intervention éducative, révision du traitement ou feedback sur la prescription)
- interventions comparées avec un contrôle non actif (liste d'attente ou traitement usuel) ou avec un contrôle actif (placebo, support social ou psychothérapie)
- critères d'exclusion : études avec manque de données pour calculer l'effet de l'intervention et études avec un nombre de participants <5
- 2848 RCTs identifiées ; sélection de 16 RCTs (N = 10 avec arrêt des BZD, N = 8 avec changement de traitement).

Population étudiée

- patients d'âge moyen de 74,1 ans dont 73,4% de femmes dans le bras arrêt des BZD, âge moyen de 79,4 ans dont 77,4% de femmes dans le bras changement de prescription.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : efficacité des interventions permettant l'arrêt de la consommation de BZD vs contrôle ; maintien de l'efficacité à court terme (0,5 - 3 mois) et à long terme (12 mois)
- analyse avec calcul des rapports de cotes (**OR**) quant à l'utilisation des BZD, en fonction des patients ou des types de prises en charge.

Résultats

- *voir tableaux 1 et 2.*

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une aide supervisée à l'arrêt des BZD associée à de la psychothérapie est l'intervention à recommander auprès des personnes âgées, bien que certaines contraintes pragmatiques nécessitent d'envisager d'autres stratégies telles que la réévaluation du traitement prescrit.

Financement de l'étude Mental Health of Older Adults and Dementia Clinical Academic Group at the Institute of Psychiatry of King's College London et du South London et Maudsley National Health Service Foundation Trust.

Conflits d'intérêt des auteurs aucun n'est signalé.

Tableau 1. Résultats pour réduction ou arrêt du traitement des benzodiazépines.

Arrêt des BZD	OR groupé (IC à 95%) ; NNT	OR (IC à 95%) ; NNT à 0,5 - 3 mois	OR (IC à 95%) ; NNT à 12 mois
Avec psychothérapie	5,06 (2,68 à 9,57) ; 3	3,90 (1,94 à 7,82) ; 4	3 (1,43 à 6,28) ; 5
Avec réévaluation de la prescription	1,43 (1,02 à 2,02) ; 13		
Avec pharmacothérapie	non significatif	non significatif	

Tableau 2. Résultats des interventions pour changer la prescription de BZD (et donc leur utilisation).

	OR (IC à 95%) ; NNT
Intervention multiple	1,37 (1,10 à 1,72) ; 15
Intervention simple	non significatif

NNT : number needed to treat (alias nombre de sujets à traiter) ; OR : odds ratio (alias rapport de cotes)

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont suivi les directives **PRISMA**[4] pour les rapports de synthèses méthodiques et de méta-analyses. Trois chercheurs ont indépendamment l'un de l'autre sélectionné les études, avec discussion et consensus en cas de désaccord. Le diagramme de flux de la méta-analyse est correctement présenté. Une recherche de 5 risques de biais classiques (séquence d'attribution, respect du secret de l'attribution, insu des évaluateurs, évaluation des données manquantes, mention incomplète des résultats) a été effectuée sur base des recommandations de la Cochrane Collaboration[5] mettant en évidence qu'aucune étude incluse ne présentait aucun biais et que la majorité d'entre elles en présentaient 3 à 4. Des tests statistiques destinés à évaluer l'hétérogénéité des études ont été réalisés. Une analyse de méta-régression a été faite pour étudier la relation entre les types d'intervention et l'ampleur de l'effet observé. Un biais de publication a été recherché et a été pris en compte dans l'analyse des résultats si nécessaire. Les caractéristiques des populations incluses ne sont pas décrites. Les tests statistiques appliqués sont nombreux et parfois complexes vu la question clinique large et les difficultés méthodologiques rencontrées par les auteurs.

Mise en perspective des résultats

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses couvre une question très large et rend l'interprétation des résultats difficile. Concernant la population : seul l'âge était un critère d'inclusion. Les patients étaient donc aussi bien en home qu'à domicile ou en maison de repos (et de soins). La plupart des études incluses incluaient des patients avec des problèmes d'insomnie, mais aussi souffrant d'anxiété. Nous ne savons rien de pathologies possiblement associées telles que la dépression, les troubles affectifs bipolaires, les réactions à un facteur de stress, les névroses. Nous ne savons pas non plus si, par exemple, les patients (ou leur entourage) étaient demandeurs ou non d'une diminution des BZD. Concernant les interventions : si les grands types d'intervention sont correctement cités, nous ne pouvons rien dire quant au contenu de chacun d'entre eux. Que couvre des termes tels que 'psychothérapie' ou 'éducation du patient' ? Quelles sont les circonstances liées à une intervention multiple ou simple ? Quels sont les intervenants ? Les aidants naturels jouent-ils un rôle ou non ? Concernant les critères de jugement : seul l'arrêt de la prise de BZD voire l'ampleur de l'effet d'une intervention sont pris en compte. Des critères de jugement cliniques importants tels que déficit cognitif, chutes, fractures, accidents de la route, hospitalisation, mortalité, ne sont pas étudiés. Même si ce n'était pas le but de cette étude, ces critères de jugement cliniques sont ce qui importe pour les cliniciens et les patients.

Se focaliser sur une population de personnes âgées est une bonne idée. Pour que des recommandations pratiques puissent être faites aux cliniciens, nous avons besoin de définir des pathologies précises, d'outils standardisés (critères de Beers par exemple[6] ou START and STOPP[7]) ou d'interventions décrites avec précision, de la description précise de leur utilisation, d'un contexte de soins semblable au nôtre, de l'accessibilité financière des outils, ou de la possibilité de réaliser les interventions décrites (personnel adéquat ou actes possibles par les nomenclatures professionnelles) dans notre système de soins. Malheureusement, cette synthèse méthodique ne nous permet pas de tirer de conclusion pratique solide. Tout au plus pouvons-nous suggérer que, si une diminution ou un arrêt des benzodiazépines est envisagé au cours d'une intervention clinique dans un contexte de soins particulier, autant privilégier une approche multifacettes incluant de la psychothérapie.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses de bonne qualité méthodologique mais réalisée sur base d'une question de recherche très large ne permet pas de tirer de conclusion pratique pour le clinicien dans un contexte de soins particulier. Parmi les interventions étudiées, une intervention multifacettes incluant de la psychothérapie dans le but d'arrêter des BZD chez la personne âgée semble être la plus efficace.

Pour la pratique

La dépendance aux benzodiazépines, y compris chez la personne âgée, est un problème fréquent en Belgique et l'assuétude des patients aux médicaments est un défi pour le prestataire de soins[8]. Au-delà des recommandations pratiques à mettre en œuvre lorsqu'un sevrage est envisagé, c'est toute la problématique dans son ensemble qu'il convient de reconsidérer[9]. Ainsi, si les BZD présentent des bénéfices cliniques à court terme, dans certaines indications, elles présentent également des effets indésirables sérieux dont il faut discuter dès la première prescription avec le patient. Les objectifs thérapeutiques de chaque patient doivent être mis en écho avec les connaissances du praticien. Quand la prescription d'une BZD a été initiée, il y a lieu de reconsidérer la pertinence de chaque renouvellement avec le patient et de rappeler régulièrement le risque de dépendance aux BZD. Une information complète, pédagogique, doit permettre aux patients de décider s'ils continuent ou pas le traitement et de l'adapter au mieux de leurs besoins. Enfin, quand les alternatives thérapeutiques sont épuisées et/ou mises en échec, quand un sevrage s'avère difficile, quand une demande est consciemment répétée et que les enjeux sont bien compris, celle-ci ne devrait pas être rejetée d'office par le praticien sous prétexte de recommandations de bonne pratique[9].

Références

1. Dionne PA, Vasiliadis HM, Latimer E, et al. Economic impact of inappropriate benzodiazepine prescribing and related drug interactions among elderly persons. Psychiatr Serv 2013;64:331-8.
2. Préville M, Vasiliadis HM, Bossé C, et al. Pattern of psychotropic drug use among older adults having a depression or an anxiety disorder: results from the longitudinal ESA study. Can J Psychiatry 2011;56:348-57.
3. Vander Stichele RH, Van de Voorde C, Elseviers M, et al. L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins belges. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2006. KCE reports 47 B (D/2006/10.273/62).
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535.
5. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0) (eds JP Higgins, S Green). The Cochrane Collaboration, 2011.
6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003;163:2716-24.
7. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2014 Oct 16 [Epub ahead of print].
8. Chevalier P, Debauche M, Dereau P, et al. Assuétude aux médicaments. Recommandations de bonne pratique. SSMG 2009.
9. Baldwin D, Aitchison K, Bateson A, et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. J Psychopharmacol 2013;27:967-71.

A quel point les résultats « faux positifs » aux mammographies de dépistage sont-ils anxiogènes ?

Question clinique

Quel est l'effet, en termes d'anxiété et de qualité de vie, de l'annonce de « résultats faussement positifs » versus « résultats négatifs » de mammographies de dépistage chez des patientes suivant un programme de dépistage systématique du cancer du sein ?

Contexte

Toute démarche de dépistage est théoriquement susceptible d'engendrer des effets négatifs (coûts, effets indésirables et/ou surdiagnostic[1]). Alors que l'offre d'un dépistage systématique du cancer du sein par mammographie n'est actuellement plus jugé pertinente[2-4], il est d'autant plus primordial d'en documenter les effets indésirables pour pouvoir informer les patientes adéquatement de la balance bénéfices-risques de cette intervention. Une étude tente d'y répondre partiellement en se penchant sur les conséquences d'un résultat de mammographie de dépistage « faussement positif » en termes d'anxiété et de qualité de vie mesurées.

Résumé

Analyse
Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Référence
Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. JAMA Intern Med 2014;174:954-61.

Population étudiée

- critères d'inclusion : ceux de l'étude « DIMST » c-à-d patientes se présentant pour une mammographie de dépistage, et acceptant de subir des mammographies de suivi
- critères d'exclusion : ceux de l'étude « DIMST », c-à-d patientes avec nodule mammaire palpable, écoulement clair ou sanguinolent, antécédents de cancer du sein traités par tumorectomie, implants mammaires ou possibilité d'être enceinte. Pour la sous-étude DIMST QoL, exclusion des patientes chez qui un cancer du sein est diagnostiqué
- 1 226 patientes incluses sur les 1 450 invitées à participer, dans 22 institutions aux Etats-Unis. 1 028 réellement interviewées sur les 1 226 à 12 mois (83,8%). Le groupe FP était statistiquement plus jeune.

Protocole d'étude

- **étude prospective de cohorte** via enquête téléphonique
- « sous-étude » du protocole DMIST (Digital Mammographic Imaging Screening Trial), dont le but premier était de comparer la précision diagnostique des mammographies digitales versus sur film, appelée DIMST QoL (pour « Quality of Life »)
- séparation des patientes en 2 groupes : un groupe de patientes, choisies aléatoirement, ayant reçu un résultat « faussement positif » (groupe FP) et un autre groupe avec patientes, du même centre et approximativement du même âge (+ ou - 5 ans), ayant reçu un résultat négatif (groupe N)
- 2 enquêtes téléphoniques : la première réalisée peu après la mammographie de dépistage et la seconde approximativement 12 mois plus tard.

Mesure des résultats

- mesure de l'anxiété par le questionnaire STAI-6 (de 20 : peu anxieux, à 80 : fort anxieux) mesure de la qualité de la vie liée à l'état de santé par le questionnaire EQ-5D, définissant un sérié d'états de santé et leur associant une « valeur d'utilité » (de -0,11 la pire, à 1 la meilleure)
- au deuxième contact, questions identiques + questions quant aux intentions de suivre un futur dépistage et quant à la motivation à voyager pour suivre dans le futur un hypothétique test de dépistage susceptible de diminuer le risque de faux positifs
- comparaison des moyennes et proportions par test t et X^2 et **analyses par régression logistique**.

Résultats

- anxiété mesurée (STAI-6) :
  - ~ au premier contact : différence entre groupe FP et groupe N qualifiée de statistiquement significative (mais p et IC non fournis).
  - ~ entre le premier et le second contact, chute statistiquement significative dans le groupe FP : de - 1,53 (avec IC à 95% de - 2,70 à - 0,35) et diminution modeste et non significative pour le groupe N
  - ~ au second contact, plus de différence statistiquement significative (mais p et IC non fournis)
- qualité de vie (EQ-5D) : pas de différence statistiquement significative, ni au premier contact ni après un an ni entre les 2 contacts au sein des 2 groupes
- autres questions au deuxième contact :
  - ~ globalement pas de différence entre les 2 groupes sur la motivation à suivre de futures mammographies de dépistage (93,4% du groupe N et 93,5% du groupe FP) mais un pourcentage statistiquement plus important de patientes du groupe FP déclare qu'elles feront « plus probablement » le dépistage (25,7% versus 14,2%, $p < 0,01$) et, en analyse de régression, une mammographie faussement positive doublait l'intention de passer de futures mammographies de dépistage (OR de 2,12 avec IC à 95% de 1,54 à 2,93)
  - ~ même proportion de femmes dans les 2 groupes qui voyageraient au moins 4 h pour subir un test hypothétique de dépistage avec moins de faux positifs (groupe N : 66,5% et groupe FP : 70,6%)
  - ~ dans les 2 groupes, approximativement même proportion de déclarations d'anxiété anticipée en cas de future mammographie avec faux positifs : anxiété modérée à élevée (groupe N : 57,1% et groupe FP : 52,7%) et anxiété extrême (groupe N : 4,1% et groupe FP : 6,3%).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les résultats faux positifs de mammographies sont associés à une augmentation mesurable, mais faible et transitoire, de l'anxiété personnelle et ne sont pas associés à une diminution mesurable de l'état de santé mesuré en termes de « valeur d'utilité ». Des résultats faussement positifs augmentaient la motivation des femmes à entreprendre un dépistage futur mais n'augmentaient pas (encore plus) leur motivation à entreprendre un voyage devant leur permettre d'éviter un futur résultat faussement positif. Ces résultats sont pertinents pour le clinicien et les groupes de développement de recommandations de pratique clinique.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La question de recherche de cette étude est pertinente. Les critères d'évaluation sont bien centrés sur le patient. La méthodologie est assez simple et doit être analysée en gardant à l'esprit qu'il s'agit bien d'une sous-étude sur une partie de la population d'une étude répondant à d'autres objectifs, d'où peut-être son caractère exclusivement téléphonique et le fait que les questionnaires d'évaluation n'aient pas été posés avant « exposition » (l'annonce d'un résultat positif), ce qui aurait été instructif. Par contre, les deux groupes ne différaient pas statistiquement à l'inclusion en termes de risque du cancer de cancer du sein, de phénotype racial et d'auto-évaluation de la santé (échelle de 1 à 100). La population étudiée est une population de volontaires dont le niveau d'enthousiasme (ou d'anxiété...) vis-à-vis du dépistage est peut-être peu représentatif de la population générale. Comme le reconnaissent les auteurs, la littérature sur les effets psychologiques de l'annonce d'une mammographie faussement positive est déjà bien développée. Ces derniers ont voulu utiliser des instruments de mesure (des questionnaires) plus génériques qui favoriseraient des comparaisons indirectes avec d'autres études (STAI-6) ou une analyse économique ultérieure (« valeur d'utilité »). Ils ont peut-être généré ainsi, comme le soulignent certains commentateurs[5], un problème de sensibilité. STAI-6 mesure l'anxiété générale (et pas celle reliée à une maladie en particulier) et pour EQ-5D, il comprend 5 items dont 4 sont attendus comme non sensibles à l'annonce d'un résultat faussement positif (mobilité, douleur, capacité à se soigner et à assurer des activités générales). Le calcul de l'indice de « valeur d'utilité » au départ du questionnaire EQ-5D nous semble complexe et les auteurs signalent avoir utilisé une pondération avec des références venues des USA, sans que l'on sache si elles sont bien transposables à notre contexte.

Mise en perspective des résultats

La pertinence clinique de la question est renforcée par la grande fréquence des résultats faussement positifs. Si cette fréquence varie notamment en fonction de la prévalence du cancer du sein dans la population dans laquelle est pratiqué le dépistage (*voir article de méthodologie dans ce numéro, p. 12*), certains auteurs l'évaluent, en termes d'incidence cumulative sur 10 ans, à 61%[6]. La faible ampleur d'effet mesurée dans cette étude pourrait s'interpréter par un manque de sensibilité des instruments de mesure (questionnaires) utilisés (cf. discussions sur la méthodologie). Cela pourrait aussi indiquer que ce ne serait pas tellement le fait d'être soumises à un résultat « faux positif » qui serait anxiogène pour les patientes mais plutôt d'être exposées à l'idée du cancer du sein et/ou le fait de s'engager dans un processus de dépistage. Ou alors, le bénéfice escompté du dépistage pourrait être surestimé. Pour rappel, la motivation à voyager plus de 4h pour recevoir au prochain dépistage un hypothétique test plus performant était massive et partagée par toutes les patientes, résultats faux positifs ou pas. Dans cette étude, 229 des 488 premiers contacts ont en fait été réalisés hors « fenêtre active de suivi », c-à-d après l'annonce des résultats de diagnostics définitifs (en théorie « rassurants » pour les patientes). Les valeurs p et les IC pour les différences de résultats sur les questionnaires STAI-5 et EQ-5D entre les groupes N et FP lors de chaque enquête téléphonique sont discutés mais ne sont pas fournis.

Conclusion de Minerva

Cette étude, aux limites méthodologiques certaines, ne montre pas de différence statistiquement significative en termes d'anxiété générale et de qualité de vie, un an après l'annonce des résultats de dépistage entre les patientes ayant reçu un résultat faussement positif et celles ayant reçu un résultat négatif. Le niveau d'anxiété générale dans le groupe ayant reçu un résultat faussement positif était peut-être légèrement et transitoirement plus élevé. L'importance relative de l'annonce d'un résultat faux positif dans l'anxiété globale liée au dépistage reste à préciser.

Pour la pratique

Le dépistage systématique du cancer du sein par mammographie, bien que discuté, voire jugé non pertinent[2-4], reste recommandé, en Belgique, tous les 2 ans pour les femmes de 50 à 69 ans[7]. Prendre en compte l'anxiété liée au dépistage, notamment celle potentiellement liée à l'existence de faux positifs, reste un challenge. L'information des patientes en vue d'une décision partagée est primordiale et pourrait être facilitée par différents outils didactiques, dont ceux mis à la disposition des médecins généralistes par le KCE par exemple[8].

Références

1. Michiels B. Surdiagnostic. [Editorial] MinervaF 2013;12(8):92.
2. Lemiengre M. Incertitude croissante quant à l'utilité du dépistage du cancer du sein. Minerva online 15/07/2014.
3. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014;348:g366.
4. Poelman T. Le programme actuel de dépistage du cancer du sein a-t-il encore un avenir ? [Editorial] MinervaF 2014; 13(6):66
5. Kroenke K. Are the harms of false-positive screening test results minimal or meaningful ? JAMA Intern Med 2014;174:961-3.
6. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography : a cohort study. Ann Intern Med 2011;155:481-92.
7. European Breast Cancer Network (EBCN) Coordination Office. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition 2006.
8. Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/03.

Financement de l'étude Fonds de l'Institut National du Cancer des USA qui n'a joué aucun rôle dans le déroulement de l'étude..

Conflits d'intérêt des auteurs un des auteurs déclare avoir reçu des honoraires de différentes organisations.

Intérêt d'une association fixe LABA + LAMA pour traiter une BPCO ?

Question clinique

Chez des patients souffrant de BPCO sévère ou très sévère, quelles sont l'efficacité, en termes de réduction des exacerbations, et la tolérance d'une association fixe d'un LABA, l'indacatérol, à un LAMA, le glycopyrronium, versus un LAMA seul, versus tiotropium, sur 64 semaines de traitement ?

Contexte

Le consensus international Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) annuellement mis à jour, recommande de plus en plus des traitements associés en cas de BPCO. Ce consensus a adopté depuis 2011 une nouvelle répartition des patients atteints de BPCO en 4 groupes (ABCD) suivant les symptômes cliniques et/ou le nombre d'exacerbations. Parallèlement aux recommandations de ce consensus, des associations fixes de bronchodilatateurs à longue durée d'action (LAMA + LABA) ou d'un bronchodilatateur à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé (LABA + CSI) ont et vont être mises sur le marché, une association triple (uméclidinium + vilantérol + fluticasone) étant même annoncée. Disposons-nous de preuves de l'intérêt de ces associations fixes? Le remboursement récent d'une première spécialité associant LAMA et LABA est l'occasion d'en analyser l'utilité.

Résumé

Analyse
Pierre Chevalier, médecin généraliste

Référence
Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199-209.

Population étudiée

- 2244 patients ≥ 40 ans souffrant de BPCO (GOLD III ou IV selon GOLD 2010), avec au moins 1 exacerbation durant la dernière année requérant corticostéroïdes systémiques ou antibiotiques ou les deux (= exacerbation au moins modérée), ≥ 10 paquets-année
- critères d'exclusion : fort nombreux (26 dans l'annexe de l'article), parmi lesquels : exacerbation traitée (antibiotiques, corticostéroïdes systémiques, hospitalisation) durant les 6 dernières semaines ou pendant la période de pré-inclusion, patients avec un diabète non contrôlé, patients incapables d'utiliser un inhalateur à poudre, patient non observant, ...
- caractéristiques des patients inclus: âge moyen de 63 ans, 75% d'hommes, 44 à 47 paquets-année en moyenne, 38% de fumeurs actuels, VEMS post bronchodilatation moyen de 37% des valeurs prédites, 22% à 24% des patients avec ≥ 2 exacerbations sur l'année précédente, 75% sous CSI (poursuivi durant l'étude).

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée (versus tiotropium, en ouvert), en groupes parallèles, multicentrique (362), internationale (27 pays)
- intervention: QVA149 (indacatérol 110 µg + glycopyrronium 50 µg) (n = 741), versus glycopyrronium 50 µg avec Breezhaler (n = 741), et, en ouvert, tiotropium 18 µg avec Handihaler (n = 742), tous médicaments administrés 1x/j
- arrêt des bronchodilatateurs à longue durée d'action (y compris théophylline)
- durée de l'étude : 64 semaines (suivi pouvant être poursuivi jusqu'à un total de 76 semaines mais résultats au-delà de 64 semaines non donnés)
- **analyse en ITT modifiée** (minimum 1 dose) et **LOCF** pour le critère primaire.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : fréquence d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO versus glycopyrronium (journalier complété par le patient + appel téléphonique tous les 15 jours)
- critères de jugement secondaires : fréquence d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO versus tiotropium, tests respiratoires, qualité de vie (St George's respiratory Questionnaire - SGRQ), délai de survenue d'une exacerbation modérée à sévère, nombre de jours avec exacerbation
- effets indésirables (jusqu'à 30 jours après l'arrêt du médicament d'étude).

Résultats

- patients sortis de l'étude : 25%
- critère de jugement primaire : exacerbations modérées à sévères : 0,84 (avec IC à 95% de 0,75 à 0,94) pour le QVA149 versus 0,95 (avec IC à 95% de 0,85 à 1,06) pour le glycopyrronium soit un RR de 0,88 avec IC à 95% de 0,77 à 0,99 ; p = 0,038
- critères de jugement secondaires : exacerbations modérées à sévères QVA149 versus tiotropium : RR de 0,90 avec IC à 95% de 0,79 à 1,02 ; p = 0,096 ; SGRQ : différence moyenne non cliniquement pertinente (4 unités au moins) entre les bras d'étude et nombres de sujets avec différence d'au moins 4 unités non SS différents à 64 semaines
- effets indésirables : 678 (93%) des 729 patients sous QVA149, 694 (94%) des 740 patients sous glycopyrronium et 686 (93%) des 737 patients sous tiotropium
- effets indésirables sévères : 167 (23%) sous QVA149, 179 (24%) sous glycopyrronium et 165 (22%) sous tiotropium ; surtout aggravation de la BPCO : 107 (15%) sous QVA149, 116 (16%) sous glycopyrronium et 87 (12%) sous tiotropium.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'association de deux bronchodilatateurs QVA149 est supérieure, en termes de prévention d'exacerbations de BPCO modérées à sévères, versus un LAMA seul, le glycopyrronium, avec amélioration concomitante de la fonction pulmonaire et de l'état de santé. Ces résultats montrent la possibilité d'une bronchodilatation double comme option thérapeutique chez des patients avec une BPCO sévère et très sévère.

Financement de l'étude firme Novartis Pharma AG qui a également financé la préparation du rapport final réalisé par 2 rédacteurs médicaux professionnels.

Conflits d'intérêt des auteurs cinq des auteurs sont employés par le sponsor et ont contribué au protocole, à la préparation, à la réalisation de l'étude ainsi qu'à l'analyse et à l'interprétation des résultats; les 5 autres auteurs déclarent de nombreux conflits d'intérêt avec plusieurs firmes pharmaceutiques.

Abbréviations
CSI: corticostéroïde inhalé (béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone) ; LABA : Long Acting Beta2 Agonist, Bêta2 mimétique à longue durée d'action (formotérol, indacatérol, olodatérol, salmétérol, vilantérol) ; LAMA : Long Acting Muscarinic Antagonists, Anticholinergique à longue durée d'action (aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, uméclidinium)

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT présente plusieurs aspects positifs au point de vue méthodologique. La randomisation est aléatoire avec stratification selon le status tabagique (fumeur actuel ou non) et l'utilisation ou non de CSI. Le respect du secret d'attribution (sauf groupe tiotropium, médicament distribué par chaque centre) semble correct. Le critère de jugement primaire n'est pas un critère de jugement intermédiaire souvent utilisé dans les publications concernant de nouveaux bronchodilatateurs. Les exacerbations de BPCO et leur répétition accélèrent le déclin de la fonction respiratoire, réduisent les capacités physiques du patient, appauvrissent son état de santé et sont liées à un risque accru de décès[1]. C'est donc un bon critère d'évaluation, cliniquement pertinent dans l'évaluation d'un traitement de la BPCO, préférable à des tests respiratoires. Le suivi des évènements cliniques est étroit dans cette étude. Les auteurs donnent, en annexe, des analyses avec imputation des données manquantes et par protocole, avec des résultats similaires à ceux en ITTm. Une analyse post-hoc en scenario pessimiste (arrêt de traitement = échec) rend les résultats non significatifs.

Les limites de cette étude sont par ailleurs nombreuses. Les patients sous tiotropium sont traités en ouvert, ce qui peut biaiser les résultats (par exemple au niveau du rapport d'évènements); les auteurs justifient ce choix par l'absence de disponibilité d'un dispositif d'aérosol similaire. L'implication du sponsor est maximale à tous les stades de l'étude et de la publication. Dans les annexes, si le nombre de patients inclus est donné par pays, le nombre de patients par centre (362 au total) n'est pas donné. Avec une moyenne de 6 patients par centre, évoquer une étude d'essaimage[2] est très tentant.

Conclusion de Minerva

Cette RCT, profondément empreinte du contrôle de la firme productrice du médicament à tous les stades de l'étude et de la publication, ne montre pas de bénéfice cliniquement pertinent de l'association indacatérol (LABA) + glycopyrronium (LAMA) versus glycopyrronium seul, et une absence de différence versus tiotropium comme contrôle actif (utilisé en ouvert).

Pour la pratique

Dans leur consensus, les auteurs de GOLD (mise à jour de 2014 - GOLD 2014)[14] recommandent, pour les patients avec risque accu d'exacerbations, des associations en alternative à une monothérapie. Pour le groupe C (paucisymptomatique), ils mentionnent cependant l'absence de bonne étude à long terme concernant l'association LAMA + LABA et, pour l'association LAMA + CSI qu'ils recommandent, l'absence de preuve. Pour le groupe D fort symptomatique, ils recommandent l'association LABA + CSI, mais aussi l'association LABA + CSI + LAMA sur base d'une étude de 12 semaines[15]. Les preuves de l'intérêt d'associations autres que LABA + CSI semblent donc (très) faibles pour un traitement d'une BPCO. L'intérêt d'une démarche thérapeutique basée sur 4 groupes de patients (ABCD) n'est pas montré dans les études, études qui se basent toujours sur la classification en fonction des données spirométriques. L'étude analysée ici conforte ces dernières considérations, dont un intérêt mal démontré des associations fixes avec un LAMA pour traiter la BPCO.

Interprétation des résultats

La sélection des patients inclus dans cette étude est rigoureuse: longue liste de critères d'exclusion, jusqu'à ¾ des patients recrutés non inclus (en Irlande selon les chiffres disponibles sur le web). L'extrapolabilité des résultats de cette étude est donc limitée. Soulignons aussi que les patients ont été caractérisés selon l'ancienne classification GOLD, ce qui ne nous permet aucune conclusion suivant la nouvelle classification et notamment le nombre d'exacerbations annuelles. Nous avons souligné, dans la revue Minerva[3,4], que cette proposition de groupes de patients par GOLD ne reposait pas sur des preuves solides, ne faisait pas l'unanimité et ne disposait pas de preuve de son intérêt en termes de prédiction de la mortalité.

La question primordiale est la pertinence clinique des différences observées. La différence QVA149 versus glycopyrronium pour la fréquence des exacerbations modérées ou sévères est statistiquement significative (RR 0,88) mais la limite supérieure de l'intervalle de confiance frôle l'absence de différence (0,99), ce qui jette un doute quant à la pertinence clinique de cette différence. Pour les exacerbations sévères uniquement (incidence faible), il n'y a pas de différence significative QVA149 versus glycopyrronium (0,81 avec IC à 95% de 0,60 à 1,10) ni QVA149 versus tiotropium (1,16 avec IC à 95% de 0,84 à 1,61) et davantage d'exacerbations sous glycopyrronium versus tiotropium (1,43 avec IC à 95% de 1,05 à 1,97).

Cette étude inclut une majorité de patients n'ayant présenté qu'une exacerbation (au moins modérée) durant l'année précédente (75 à 77% selon les groupes). En cours d'étude, le nombre d'exacerbations modérées ou sévères est en médiane (avec écarts) de 1 (0 - 8) sous QVA149, de 1 (0 - 9) sous glycopyrronium, de 1 (0 - 11) sous tiotropium avec une incidence annualisée respectivement de 0,84 (avec IC à 95% de 0,75 à 0,94) sous QVA149, de 0,95 (avec IC à 95% de 0,85 à 1,06) sous glycopyrronium, de 0,93 (avec IC à 95% de 0,83 à 1,04) sous tiotropium. Il faudrait donc, en moyenne, 10 ans de traitement par QVA149 plutôt que par glycopyrronium pour observer une exacerbation modérée ou sévère en moins.

Nous avons aussi déjà souligné dans la revue Minerva l'importance de tenir compte du nombre de patients présentant un évènement et non (seulement) du nombre moyen d'évènements[5]. Comme dans d'autres études, les auteurs de cette étude-ci ne mentionnent pas ces chiffres. Les données en annexe sur le web nous montrent cependant les pourcentages de patients ne présentant pas d'exacerbations en cours de traitement : 42,5% sous QVA149, 42,4% sous glycopyrronium et 45,5% sous tiotropium. Le nombre de patients ayant présenté au moins une exacerbation est donc semblable (versus glycopyrronium) ou même plus élevé (versus tiotropium) avec le QVA149.

Mise en perspective des résultats

Voire site web

Références *voir site web*

Noms de marque (janvier 2015) : aclidinium : Bretaris Genuair® ; formotérol : Foradil®, Formagal®, Formoair®, Novolyzer formoterol®, Oxis® ; glycopyrronium : Seebri Breezhaler®; en association avec l'indacatérol : Ultibro Breezhaler® ; Indacatérol : Onbrez Breezhaler® ; olodatérol : Striverdi® (à venir) : salmétérol : Serevent® ; tiotropium : Spiriva® et Spiriva Respimat® ; uméclidinium : Incruse® (à venir) ; association avec le vilantérol : Anoro® (à venir) ; vilantérol : en association avec du fluticasone: Relvar Ellipta®.

Prévention du diabète dans le monde réel

Question clinique

Quelle est l'efficacité des interventions modifiant le style de vie en prévention du diabète de type 2 et est-elle corrélée à l'adhérence des patients aux guides de bonne pratique ?

Contexte

Le diabète de type 2 est un fléau mondial, en réduire son incidence est primordial[1]. Les études montrent que la prévention réside principalement sur la modification du mode de vie : perte de poids et activité physique[2,3]. Le défi est d'abord de déterminer quelles sont les interventions applicables en prévention de routine et intégrables dans les systèmes de soins et puis d'évaluer l'efficacité de ces interventions dites pragmatiques sur les modifications du mode de vie. Cette synthèse méthodique examine également si une meilleure adhérence aux recommandations en prévention du diabète des interventions prônant une perte de poids a une corrélation avec l'efficacité observée.

Résumé

Analyse
Catherine Veys, médecin généraliste

Référence
Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations. Diabetes Care 2014;37:922-33.

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données de Medline, Embase (de janvier 1998 à juillet 2012), Cochrane Library (Issue 2, 2012) ; recherche manuelle d'autres articles potentiellement pertinents dans les listes des références des articles sélectionnés
- restriction à des publications en anglais et full publications.

Etudes sélectionnées

- études expérimentales ou d'observation avec un suivi minimal de 12 mois
- avec interventions diététiques et/ou physiques. Les études sont codées en fonction de leur adéquation aux recommandations des guides de bonne pratique de prévention du diabète de NICE[4] et du groupe européen IMAGE[5], ce que les auteurs nomment 'adhérence'
- études réalisées en Europe (N=11), Australie (N=2) aux USA (N= 11) et au Japon (N=1)
- 25 études sélectionnées pour la synthèse méthodique et 22 études pour la méta-analyse (suivi de 12 à 48 mois)
- exclusion des études incluant > 10% de patients diabétiques, non pragmatiques, avec critère de jugement inadapté ou données manquantes à 12 mois.

Population étudiée

- adultes âgés d'au moins 18 ans (écarts de 38 à 65 ans), n = 5 500 (écarts de 8 à > 2 700/étude) dont 43% d'hommes (écarts de 7 à 66%)
- ayant un haut risque de développer le diabète selon le score FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) ou selon le score ADA (American Diabetes Association) ; BMI élevé (de 25 à 37 kg/m²), sédentarité, syndrome métabolique, intolérance glucidique, épreuve de tolérance au glucose anormale, histoire familiale, âge plus avancé, pré diabète, antécédents de maladie cardiovasculaire, syndrome des ovaires polykystiques, diabète gestationnel, hypertension artérielle ou hypercholestérolémie.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
  - perte de poids à 12 mois
  - corrélation entre la perte de poids et l'adhérence des interventions aux recommandations NICE et IMAGE
- critères de jugement secondaires : BMI, circonférence de la taille, glycémie à jeun, HbA1c, taux de triglycérides, de cholestérol total, HDL, LDL, PA systolique et diastolique, incidence du diabète après 12 mois.

Résultats

- critères de jugement primaires :
  - perte de poids moyenne : études avec modifications du mode de vie versus groupes contrôles : -2,12 kg (avec IC à 95% de -2,61 à -1,63)
  - perte de poids supérieure lors de l'adhérence des interventions aux recommandations NICE et IMAGE : perte supplémentaire de 0,3 kg par point sur l'échelle d'adhérence à 12 points (avec IC à 95% de -0,73 à -0,06) et de -0,59 kg par point sur une échelle d'adhérence de 6 points (avec IC à 95% de -1 à -0,19) respectivement
- critères de jugement secondaires :
  - amélioration pour tous à 12 mois mais certains sans atteindre une signification statistique
  - amélioration du BMI si adhérence des interventions aux recommandations de NICE (-0,12 kg/m², p = 0,028)
  - diminution plus marquée de la circonférence de la taille si adhérence des interventions aux recommandations de NICE et IMAGE : -0,52 cm (avec p = 0,007 et -0,80cm avec p = 0,001 respectivement et des triglycérides : -0,03 mmol/L avec p = 0,016 et -0,04 mmol/L avec p = 0,023 respectivement.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il existe des preuves de l'efficacité des programmes pragmatiques de prévention du diabète. L'efficacité varie substantiellement selon les programmes et est corrélée au degré d'adhérence aux guides de bonne pratique tels que NICE et IMAGE. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer quelles sont les stratégies optimales en termes de coûts-bénéfices et du maintien à long terme de la perte de poids et des effets préventifs sur le diabète.

Financement de l'étude National Institute for Health Research Leicester, Northamptonshire and Rutland-UK.

Conflits d'intérêt des auteurs plusieurs auteurs déclarent avoir participé au développement des recommandations NICE et IMAGE. Un auteur déclare avoir reçu des honoraires sans lien direct avec cette publication.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La revue de la littérature a été menée dans plusieurs bases de données et la stratégie de recherche est décrite en détail. L'éligibilité des études a été évaluée de façon indépendante par 2 auteurs, un troisième auteur intervenant pour résoudre les différences éventuelles. Parmi les critères d'exclusion figurait le fait que les études comportant plus de 10% de patients déjà diabétiques, ce qui est cohérent avec la question de recherche. Seules les publications en anglais ont été incluses, ce qui constitue un biais de sélection. La qualité méthodologique des articles sélectionnés a été évaluée au moyen de la « NICE quality appraisal checklist for quantitative intervention studies »[6]. 19 des 25 études incluses sont de haute qualité pour leur validité interne. En ce qui concerne la validité externe, seules 11 des 25 études atteignent un score de haute qualité. Le guideline du NICE[4] et le guideline IMAGE[5] ont été choisi pour étudier la corrélation entre perte de poids et adhérence à un guideline. Le mot adhérence pourrait également être traduit par adhésion ou observance ou fidélité. 14 des 25 études incluses ont atteint un score d'adhérence ≥ 9 (sur un max de 12) au guideline du NICE et 12 études un score d'adhérence ≥ 5 (sur un maximum de 6) au guideline IMAGE. Les critères d'évaluation recherchés devaient avoir un rapport avec le risque de développer un diabète de type 2 : soit des études qui rapportent une modification dans des paramètres physiques (poids, BMI, périmètre abdominal, tension artérielle, lipidogramme,...), soit une modification dans le contrôle glycémique, soit une progression vers le diabète (en termes d'incidence ou de prévalence). Ce sont les données sur le poids qui étaient disponibles le plus souvent (24 des 25 études incluses, mais seules 22 études rapportaient des valeurs de poids à 12 mois). Seules 8 études ont rapporté une incidence du diabète à 12 mois.

Mise en perspective des résultats

Le style de vie joue un rôle important dans le développement et l'évolution du diabète de type 2, et dans ce cadre, les méthodes non médicamenteuses portant sur les modifications du style de vie ont fait l'objet de diverses évaluations[7,8].

Chez les individus à risque élevé (intolérance au glucose), certaines études de suivi ont également montré un effet préventif prolongé dans le temps, après que l'intervention expérimentale ait été stoppée. C'est le cas pour la Finnish Diabetes Prevention Study[9] en ce qui concerne la mortalité (rapport de hasard ajusté de 0,21 avec IC à 95% de 0,09 à 0,52) et pour l'étude américaine Diabetes Prevention Program en ce qui concerne la prévention du diabète de type 2[8]. C'est également le cas dans une étude chinoise où une intervention sur le style de vie (en comparaison aux conseils usuels) pendant 6 ans a pu montrer un report d'apparition du diabète, avec un maintien de cette réduction du risque jusqu'à 15 ans après l'arrêt de cette intervention, sans pour autant montrer d'effet bénéfique sur des critères forts[10,11]. Ces interventions sur le style de vie sont diverses et multiples et nous ne savons pas quelles en sont les composantes les plus efficaces. Nous ne savons pas non plus si l'effet s'exerce uniquement par le biais de la réduction du poids corporel, même si cette réduction du poids fait partie de recommandations de base dans le cadre de la prévention du diabète. Les études de suivi révèlent souvent que la perte de poids est surtout importante au début de l'étude, avec souvent une reprise de poids par la suite. Or, l'effet préventif semble persister dans le temps. Les contextes spécifiques des études cliniques divergent des contextes de la vie réelle et c'est l'intérêt de la méta-analyse décrite ici. Enfin, le critère d'évaluation le plus commun à toutes les études sélectionnées était la modification du poids, ce qui ne constitue qu'un indice intermédiaire dans l'efficacité préventive du développement du diabète. Un guideline européen sur la prévention du diabète de type 2 mentionne qu'une perte de ≥ 5% du poids réduit le risque de diabète de type 2[5]. Les pertes de poids moyennes sont ici de l'ordre de 2 kilos pour des patients dont le BMI de base varie de 25 à 37, ce qui est loin de correspondre à ce pourcentage.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses montre que, versus absence d'intervention, les interventions visant à réduire le risque de diabète de type 2 par le biais d'interventions sur le style de vie, dans un contexte qui se rapproche de la vie réelle, parviennent à réduire le poids et que cette perte de poids est corrélée à l'adhérence des interventions aux recommandations de NICE et IMAGE.

Pour la pratique

La perte de poids fait partie des recommandations de base chez les individus en excès pondéral et à risque élevé de développer un diabète[4,5]. Les interventions sur le style de vie peuvent avoir cet effet, même en dehors d'une situation expérimentale, mais avec une perte moyenne modeste. D'autres études sont nécessaires pour préciser d'une part quels sont les seuils de perte de poids à atteindre pour réduire significativement le risque de diabète de type 2, et d'autre part quels sont les procédés qui améliorent l'adhérence des interventions aux recommandations NICE et IMAGE d'application en ce début 2015.

Références

1. OMS. Diabète. Aide-mémoire N°312. Novembre 2014
2. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care 2006;29:2102-7.
3. Yates T, Khunti K, Bull F, et al. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. Diabetologia 2007;50:1116-26.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Preventing Type 2 Diabetes: Risk Identification and Interventions for Individuals at High Risk. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012
5. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. Horm Metab Res 2010;42(Suppl.1):S3-S36.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methods for the development of NICE public health guidance (third edition). NICE, September 2012.
7. Knowler WC, Barrett-Connor SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
8. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. Lancet 2009;374:1677-86.
9. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study - secondary analysis of the randomized trial. PLoS One 2009;4(5):e5656.
10. De Cort P. Efficacité à long terme de mesures d'hygiène de vie en cas d'intolérance glucidique. MinervaF 2010;9(4):46-4.
11. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008;371:1783-9.

Effet du dépistage et de l'éducation à la santé sur l'incidence de la cardiopathie ischémique au niveau d'une population générale

Question clinique

Quels sont les effets du dépistage et de l'éducation à la santé sur l'incidence de la cardiopathie ischémique à 10 ans dans la population générale ?

Contexte

La cardiopathie ischémique reste une cause majeure de morbidité et de mortalité et ses principaux facteurs de risque sont connus depuis longtemps[1]. Certaines études ont montré que des modifications de ces facteurs de risque au niveau individuel influençaient l'évolution de la cardiopathie ischémique[2], mais il manquait des études rigoureuses et récentes évaluant des interventions en prévention primaire au niveau collectif, dans la population générale adulte.

Résumé

Population étudiée

- 59 616 personnes âgées de 30 à 60 ans randomisées selon le sexe et l'âge, à partir du système d'enregistrement civil de 11 communes au sud-ouest du comté de Copenhague, Danemark
- critères d'inclusion : participants nés en 1939-40, 1944-45, 1949-50, 1954-55, 1959-60, 1964-65, inclusion faite du 15 mars 1999 au 31 janvier 2001
- critères d'exclusion : antécédents de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Protocole d'étude

- étude contrôlée randomisée basée sur la communauté
- groupe intervention (n = 11 629) ; groupe contrôle (n = 47 987) soumis à un questionnaire mais n'ayant bénéficié d'aucun suivi particulier
- les membres du groupe intervention ont été invités à un dépistage systématique basé sur un questionnaire, un examen clinique ciblé et des analyses complémentaires (ECG, biologie, test de tolérance au glucose) et à répondre à un questionnaire sur leur mode de vie et leurs motivations au changement pour évaluer leur risque individuel de cardiopathie ischémique. Des conseils ciblés sur leurs facteurs de risque ont été donnés et du matériel pédagogique distribué. Les patients considérés à haut risque (à l'aide du programme PRECARD ; 60% au premier rendez-vous de dépistage) se voyaient proposer en outre 6 séances de conseils en groupes sur une période de 4 à 6 mois tandis qu'un résumé de l'évaluation était envoyé à leur médecin généraliste. Cette séquence d'intervention était répétée à 1 et 3 ans pour les personnes restant à haut risque
- après 5 ans, tous les participants ont été invités pour une dernière cession de dépistage et d'éducation à la santé
- les participants étaient référés chez leur médecin traitant si nécessaire selon un arbre décisionnel
- les soignants qui organisaient les séances de dépistage et d'éducation à la santé avaient reçu des formations en éducation de la santé.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : différence d'incidence de la cardiopathie ischémique en termes d'admission à l'hôpital, d'intervention chirurgicale, de cause de décès (basé sur les codes ICD) ou d'actes chirurgicaux (recanalisation, chirurgie coronaire) entre les 2 groupes après 10 ans
- critères de jugement secondaires: différence d'incidence d'AVC, d'événements combinés (cardiopathie ischémique, AVC ou les deux) et de mortalité globale entre les 2 groupes après 10 ans
- les données étaient collectées à 10 ans de suivi (jusqu'au 31 janvier 2011) via le registre civil central et le registre national des patients qui contient les données sur toutes les admissions dans les hôpitaux non psychiatriques du Danemark
- participation attendue de 70% pour obtenir une signification statistique si différence à 10 ans de 15% de l'incidence de cardiopathie ischémique entre les 2 groupes
- analyse en intention de traiter avec modèles de **hasards proportionnels de Cox** et construction de courbe d'incidence cumulée avec test statistique de Gray.

Résultats

- critère de jugement primaire : à 10 ans, pas de différence statistiquement significative (test de Gray : p = 0,3). Le modèle de hasards proportionnels de Cox ne montre aucun effet après ajustement pour l'âge et le sexe : RR de 1,03 (avec IC à 95% de 0,94 à 1,13) ni après ajustement pour l'éducation, l'ethnicité, la cohabitation ou les comorbidités
- critères de jugement secondaires : aucune différence statistiquement significative :
  - pour l'AVC : RR de 0,98 (avec IC à 95% de 0,87 à 1,11)
  - pour les événements combinés RR de 1,01 (IC à 95% de 0,93 à 1,09)
  - pour la mortalité globale : RR de 1,00 (IC à 95% de 0,91 à 1,09).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une intervention, au niveau de la communauté, de dépistage et d'éducation à la santé adaptée aux individus, d'une durée de 5 ans, n'a pas eu d'effet à 10 ans sur l'incidence de la cardiopathie ischémique, l'AVC ou la mortalité globale au niveau de la population.

Financement de l'étude Danish Research Councils, Health Foundation, Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment, Copenhagen County, Danish Heart Foundation, Ministry of Health and Prevention, Association of Danish Pharmacies, Augustinus Foundation, Novo Nordisk, Velux Foundation, Becket Foundation, and Ib Henriksens Foundation.

Conflits d'intérêt des auteurs aucun n'a été déclaré.

Analyse
André Crismer, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Référence
Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ 2014;348:g3617.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette étude présente de nombreuses qualités. Elle décrit rigoureusement une intervention bien conçue, de très grande envergure et de longue durée au niveau d'une population, au sein d'une communauté. Le processus de randomisation est correctement décrit. Les auteurs ont utilisé des outils de dépistage fiables adaptés à la population étudiée. Les démarches d'éducation à la santé intensives ont été basées sur des approches cognitives reconnues pour lesquelles le personnel avait été formé. Les participants les ont suivies régulièrement. Les données des critères de jugement ont été extraites à partir de registres centraux reconnus comme valides (et aveugles par rapport à l'intervention). L'analyse a été faite en intention de traiter. Les membres du groupe contrôle ignoraient l'intervention, mais l'intervention n'a pu se faire en double aveugle. Le taux de participation a été plus faible qu'espéré (seuls 52,4% des patients du groupe intervention ont accepté l'intervention).

Interprétation des résultats

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les résultats observés (dont plusieurs ont été citées par les auteurs eux-mêmes). Le manque de participation a pu empêcher un effet visible au niveau de la population. On peut questionner la qualité des interventions, mais le personnel avait été formé et supervisé plus que la moyenne des soignants dans la pratique quotidienne et des études antérieures avaient montré leur efficacité en termes de changement de comportement. Il est possible cependant que les conseils apportés par le médecin traitant, connu du patient, aient pu avoir plus d'effets que ceux d'intervenants occasionnels travaillant en milieu hospitalier. La période d'évaluation à dix ans était peut-être trop courte. Chez les patients jeunes, le risque à 10 ans reste faible et une variation de celui-ci est difficile à mesurer. Il est possible que parmi tous ceux qui n'ont pas répondu à l'invitation, il y avait surtout des patients défavorisés qui sont justement ceux qui ont le plus de risques cardiovasculaires et qui, potentiellement, bénéficieraient le plus de ce type d'intervention. L'intervention se limitait à des séances d'éducation. Les changements de comportement induits ont pu être éphémères. Il est également possible que de nombreux patients à risque de cardiopathie ischémique soient déjà identifiés par leur médecin traitant et qu'une intervention systématique supplémentaire apporte peu de bénéfices. On ne peut exclure que certains participants du groupe contrôle ou leur médecin traitant aient été au courant de l'intervention et qu'ils en aient bénéficié indirectement. 60% des participants ont été considérés à risque, ce qui est un taux très important. Des surdiagnostics ont peut-être entraîné des interventions chez des patients à faible risque qui ont pu camoufler l'effet positif des interventions chez des patients à haut risque. L'évaluation à partir de registres centraux a pu méconnaître certaines cardiopathies ischémiques qui ne sont pas passées par l'hôpital.

Mise en perspective des résultats

Un rapport du KCE affirmait en 2007 que l'implémentation optimale d'interventions efficaces pour la prévention cardiovasculaire primaire chez les patients à haut risque laissait à désirer en Belgique[3]. Depuis le 1 avril 2011, avec la mise en place du DMG+, le médecin généraliste belge est encouragé entre autre à dépister les patients à risque cardiovasculaire et à donner des conseils pour un mode de vie plus sain. Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration avait conclu en 2013 qu'un simple conseil avait un petit effet sur l'arrêt du tabac[4]. En 2014, une synthèse de l'US Preventive Services Task force a montré que des interventions d'éducation à la santé intensives avaient un effet modéré sur les risques cardiovasculaires chez les adultes obèses ou à risque cardiovasculaire élevé, avec diminution de la pression artérielle, du taux de cholestérol et de la glycémie à jeun, sur le BMI et la pratique de l'activité physique et concluait avec un degré de certitude modéré que ces interventions ont un bénéfice net modéré chez les adultes en excès pondéral ou à risque cardiovasculaire majoré[5].

Pourtant, une méta-analyse de la Cochrane Collaboration[6] publiée en 2012 et discutée dans Minerva[7] avait conclu que les examens de santé généraux ne réduisent ni la mortalité ni la morbidité générale ou spécifique (cardiovasculaire ou par cancer), bien que le nombre de nouveaux diagnostics augmente. Des effets indésirables induits par certains examens complémentaires et les effets psychologiques ne sont souvent pas étudiés ou rapportés. Les auteurs terminaient en affirmant que les examens de santé généraux ne sont probablement pas bénéfiques. Un éditorial du BMJ publié en 2014 affirme que nous disposons, sur 50 ans, maintenant d'assez d'études sans trouver de trace d'un effet bénéfique des dépistages de masse sur la mortalité[8], rappelant que le dépistage de masse ne se justifie que si on a prouvé que les avantages surpassent les inconvénients.

Références *voir site web*

Conclusion de Minerva

Cette RCT basée sur la communauté, menée au Danemark, ne montre pas d'effet bénéfique d'un dépistage systématique de risque cardiovasculaire élevé associé à des conseils de santé avec un suivi systématique et organisé sur l'incidence de la cardiopathie ischémique, de l'AVC et de la mortalité globale à 10 ans.

Pour la pratique

Il n'existe pas, à notre connaissance, de recommandation de bonne pratique relative à l'utilisation d'une check-list de contrôle de santé ou relative au risque cardiovasculaire à appliquer en médecine générale. Une revue systématique avec méta-analyses publiée en 2014[9] conclut que l'application d'un dépistage systématique à une population âgée en moyenne de 35 à 65 ans a un effet statistiquement significatif mais cliniquement peu pertinent sur des critères de jugement intermédiaires tels que le taux de cholestérol total, les pressions artérielles systoliques et diastoliques et le BMI, sans démontrer d'effet sur la mortalité totale à 10 ans. L'étude discutée ici confirme ces résultats. On ne peut dès lors pas se prononcer actuellement sur la pertinence de la mise en place, au niveau de la population générale, de l'utilisation d'une check-list de contrôle de santé ni d'un dépistage systématique des facteurs de risque de la cardiopathie ischémique suivi par des séances d'éducation à la santé systématiques et organisées chez des patients à risque cardiovasculaire majoré.

Formation Médicale Continue

Concepts et outils en Evidence-Based Medicine

La rédaction consacre une rubrique 'Formation médicale continue' (FMC) à l'explicitation de concepts et outils en Evidence-Based Medicine (EBM), tantôt axée sur un thème assez « pointu », tantôt sur des notions plus fondamentales mais en lien avec une analyse du numéro. L'article de ce mois s'inscrit dans ce deuxième cas de figure.

Médecine et mathématique, je t'aime moi non plus

Des faux-positifs largement sous-estimés

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Dans l'article de Tosteson et al.[1] analysé dans ce numéro, la notion de « faux positif » (recevoir un test diagnostique positif sans être malade) est centrale. La question de départ y était d'étudier l'effet de l'annonce d'un résultat de mammographie faussement positif en termes d'anxiété. Les chercheurs ont donc choisi, dans l'échantillon d'une autre étude beaucoup plus large, un groupe d'approximativement 500 patientes ayant obtenu un résultat qui s'est révélé être un faux positif pour le comparer à un autre groupe de la même taille ayant reçu un résultat négatif. Les auteurs ne discutent pas la proportion de résultats faussement positifs dans leur échantillon de départ. Or, en situation clinique, face à une patiente présentant une mammographie de dépistage positive, la question de savoir quel est le risque qu'elle ait effectivement un cancer du sein est importante. On sait par ailleurs que les « faux positifs » à la mammographie peuvent être fréquents. Certains auteurs les évaluent à 41% en termes d'incidence cumulative sur dix ans de mammographies biannuelles[2].

Comme le commun des mortels, les cliniciens ont souvent du mal avec les notions mathématiques de base qui pourraient les aider dans leur travail. Nos collègues d'Outre-Atlantique ont même consacré un néologisme pour étudier le phénomène : la « numératie en santé » (en anglais, « health numeracy »)[3].

Manrai et al.[4] illustrent ce problème en menant une étude toute simple mais éclairante au sein de leur hôpital. Ils posent à leurs collègues cette devinette : *« Si un test détecte une maladie, dont la prévalence dans la population est de 1/1 000, avec une spécificité de 95% et une sensibilité de 100% (ce qui peut être qualifié d'excellent), quelle est la probabilité qu'un patient (dont vous ne connaissez rien des signes ou des symptômes) avec un résultat positif ait réellement la maladie ? »*

La réponse est de 1,96% seulement ! C'est-à-dire que théoriquement, moins de 2% des résultats positifs détecteront des patients effectivement malades. Inutile de vous dire que la majorité des médecins interviewés dans l'étude tapaient largement au-dessus... Si je vous dis que la question revenait à demander la **valeur prédictive positive** de ce test ou qu'un lecteur avisé aurait aussi pu répondre que le « taux de faux positifs sera de 5% » et que comme moi votre niveau de numératie en santé est juste dans la norme, vous avez peut-être besoin d'ouvrir un bon ouvrage de références[5] pour vérifier tout cela.

En pratique, il y a deux méthodes pour évaluer le risque de faux positifs associés à un test diagnostique. Les deux méthodes demandent de disposer des « performances intrinsèques » du test. Sa **sensibilité**, sa **spécificité** et/ou ses **rapports de vraisemblance** (likelihood ratio). Ces données sont dérivées d'études cliniques diagnostiques et, pour peu que la qualité méthodologique de ces études soit suffisante (les biais potentiels y sont multiples), on peut ensuite s'y fier pour interpréter les résultats du même test sur d'autres populations. Ces performances sont stables et ne varient par exemple pas en fonction de la prévalence de la maladie.

1. Dessiner sur un coin de table le classique tableau de contingence à 2 entrées, y mettre les données dont on dispose (ici en italique, pour reprendre l'exemple de la devinette) et avec l'aide des définitions ci-dessous, résoudre l'équation. C'est bien un exercice de calcul théorique, pas les données d'une étude clinique sur un test diagnostique dans le monde réel, il ne faut donc pas s'étonner de voir apparaitre des « pourcentages de personnes malades ».

	Malades	Non malades
Test positif	*a = 1*	b = 49,95
Test négatif	*c = 0*	d = 949,05
total	*a + c = 1*	*b + d = 999*

- Sensibilité = taux de vrai positif = a/(a+c) = 1 (soit *100%*)
- Spécificité = taux de vrai négatif = d/(b+d) = 0,95 (soit 95%)
- **Valeur prédictive d'un test positif** (VPP)= a/(a+b) = 1/50,95 = 0,0196... soit 1,96%.

2. Se rappeler (une variante) du théorème de Bayes, qui, sans entrer dans les détails, stipule que : cote post-test = cote pré-test x rapport de vraisemblance du test.
En clair, que ce que l'on sait après le test dépend de ce qu'on savait avant le test et de la « performance du test ». Comme le théorème de Bayes utilise la notion de « cote » (rapport de risque) et pas de « probabilité », le calcul direct est un peu compliqué. Des logiciels de poche sont disponibles[6]. A défaut, le nomogramme de Fagan[7] peut être utilisé *(voir figure 1)*.

Il suffit de relier à la latte la probabilité pré-test (la prévalence de la maladie, éventuellement modifiée par l'anamnèse et l'examen clinique) au rapport de vraisemblance du test, pour, sur la même ligne, croiser la **probabilité post-test**.

- **Rapport de vraisemblance d'un test positif** = sensibilité / (1-spécificité)
- **Rapport de vraisemblance d'un test négatif** = (1-sensibilité) / spécificité.

Dans l'exemple de Manraj, on passe d'une probabilité pré-test de 0,1% à une probabilité post-test de 1,96%, ce qui n'est pas si mal. Le rapport de vraisemblance positif du test est de 20 (=1/ (1-0,95)). Un rapport de vraisemblance positif de 10 est déjà considéré comme excellent et de 2 comme honnête (un rapport de vraisemblance négatif de 0,1 comme excellent et de 0,5 comme honnête).

En résumé, la sensibilité, la spécificité et les rapports de vraisemblance représentent les propriétés intrinsèques stables d'un test. Par contre, la valeur prédictive d'un résultat positif ou négatif, c'est-à-dire la probabilité pour un patient après le test d'avoir réellement ou pas la maladie recherchée, varie selon la probabilité a priori de l'avoir. Cet oubli de l'influence de la

fréquence de base, c'est-à-dire de la probabilité de présence de la maladie recherchée par un test chez un patient en particulier avant de pratiquer ce test (elle-même influencée par la prévalence de cette maladie dans la population et par les caractéristiques du patient en particulier), sur l'interprétation du test, est une erreur intuitive commune d'estimation (biais cognitif) qui concoure souvent à une sous-estimation du risque de faux positif et peut alimenter un phénomène de surdiagnostic[8]. Bien que les VPP et VPN semblent être les plus utiles pour le clinicien parce que donnant des informations plus proches des situations cliniques (un patient dont on ne sait pas s'il est réellement malade vient avec un résultat de test), ces mesures sont en fait rarement utilisées en pratique car, souvent, on ne connaît pas la prévalence de la maladie dans la population de base. Mayer D.[5] propose un tableau d'aide à l'évaluation de ces probabilités pré-test et souligne qu'une erreur d'évaluation à ce niveau influence peut les fourchettes de probabilité post-test obtenues. Les rapports de vraisemblance quant à eux, ne sont pas influencés par la prévalence de la maladie, et seront plutôt utilisés par les cliniciens en pratique pour juger de la qualité intrinsèque d'un test diagnostique.

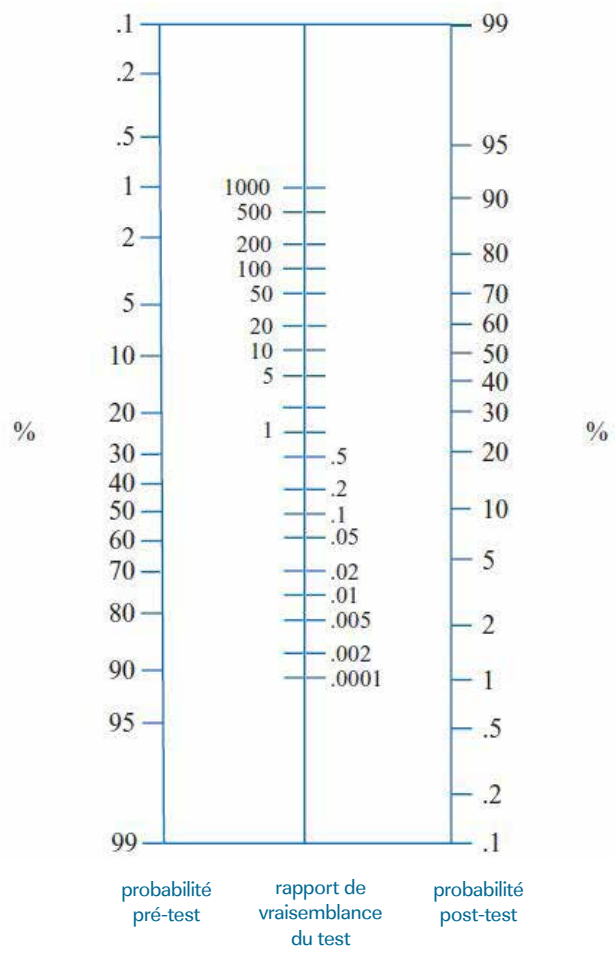
Au-delà des formules mathématiques, la compréhension de ces notions devrait permettre au clinicien une meilleure lecture critique des publications concernant les tests diagnostiques, de mieux choisir de faire ou pas un test particulier et surtout de mieux communiquer avec son patient quand le test revient positif.

Références

1. Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. JAMA Intern Med 2014;174:954-61.
2. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography : a cohort study. Ann Intern Med 2011;155:481-92.
3. Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. BMJ 2003;327:741-4.
4. Manrai A, Bhatia G, Strymish J, et al. Medicine's uncomfortable relationship with math: calculating positive predictive value. JAMA Intern Med. 2014;174:991-3.
5. Comme par exemple l'excellent « Mayer D. Essential Evidence-Based Medicine. Second Edition. Ed Cambridge 2014 », dont est largement inspiré cet article.
6. Par exemple : http://www.medcalc.org/manual/likelihood_ratios_test.php, malheureusement payant.
7. Fagan TJ. Nomogram for Bayes's Theorem. [Letter] N Engl J Med 1975;293:257.
8. Michiels B. Surdiagnostic. [Editorial] MinervaF 2013;12(8):92.

Figure 1. Nomogram for Bayes' Theorem. From T. J. Fagan. [letter.] N Engl J Med 1975;293:257.

Reproduit avec l'autorisation de la Massachusetts Medical Society; copyright© (1975) Massachusetts Medical Society; tous droits réservés.



Glossaire

Termes épidémiologiques et statistiques

Cote ultérieure au test

[Eng: Post-test odds]

Le posttest odds ou cote ultérieure au test est la probabilité d'être malade en ayant un résultat de test positif par rapport à la probabilité de ne pas être malade en ayant un résultat de test positif. Posttest odds = pretest odds x rapport de vraisemblance.

Etude de cohorte prospective

Dans une étude de cohorte prospective, des personnes qui sont exposées ou non à un facteur de risque (tel qu'une substance nocive ou un comportement de vie) sont suivies pendant une longue période de temps (généralement plusieurs années).

Intention de traiter modifiée

[Eng: Modified intention to treat]

Suivant le principe de l'analyse en intention de traiter, aucune modification n'est possible, dans une étude d'intervention, après répartition dans les groupes étudiés. Ce qui signifie que tous les sujets répartis dans un groupe sont concernés par l'analyse, sans tenir compte de l'observance du traitement ou de la fidélité à l'entièreté de l'étude. Des modifications plus ou moins importantes peuvent être apportées à cette analyse en intention de traiter stricte : nécessité d'au moins une prise d'un médicament évalué, nécessité d'au moins une évaluation en cours d'étude, etc... Il s'agit alors d'une analyse en intention de traiter modifiée.

Last Observation Carries Forward Analysis

Dans une analyse LOCF, la dernière observation de chaque participant est considérée comme le résultat, même si le moment de cette observation ne coïncide pas avec le moment prévu pour la mesure.

Modèle de hasards proportionnels de Cox

Ce modèle statistique (Cox 1972) permet de calculer une courbe de survie qui tienne compte de l'influence de covariables, parmi lesquelles une non-participation équivalente en temps des différents participants de l'étude. Dans ce modèle, on ne pose pas de conditions sur la distribution (quant à sa forme ni aux valeurs minimales). On postule que la proportion (ratio) du risque de décès dans différents groupes d'étude est constante dans le temps et similaire dans tous les sous-groupes (par exemple répartis suivant l'âge ou le sexe). Cela signifie que l'effet d'une variable est constant quelle que soit la durée. La probabilité d'un résultat est appelée «hasard» et le «rapport de hasards» est la relation (le rapport) entre risques observés dans le groupe avec les covariables et le groupe sans ces covariables. Il est égal au risque relatif d'un critère à chaque moment.

Rapport de cotes

[Eng: Odds ratio]

Une cote (Eng : odds) représente un rapport de risque, le rapport entre la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un évènement et la probabilité de non survenue de cette maladie ou de cet évènement. Un rapport de cotes est un rapport entre 2 cotes.

Rapport de vraisemblance négatif

[Eng: Negative likelihood ratio - LR-]

Un rapport de vraisemblance négatif permet d'estimer dans quelle mesure une maladie chez un patient est moins plausible après un résultat de test négatif. C'est la relation entre la probabilité d'un test négatif chez les malades et chez les non-malades. LR- = (1 – sensibilité) / spécificité. Ce nombre est plus petit que 1. Un test diagnostique informe d'autant plus que le LR- se rapproche de 0.

Rapport de vraisemblance positif

[Eng: Positive likelihood ratio - LR+]

Un rapport de vraisemblance positif permet d'estimer dans quelle mesure la présence d'une maladie chez un patient est plus plausible après un résultat de test positif. On peut également parler de la force probante d'un résultat de test positif. C'est la relation entre la probabilité d'un test positif chez les malades et chez les non-malades. LR+ = sensibilité / (1 – spécificité). Ce nombre est plus grand que 1. Un test diagnostique positif confirme d'autant plus le diagnostic que le LR+ tend vers l'infini.

Recommandations Prisma

Nouvelle appellation du processus QUOROM, depuis 2009. L'objectif de l'initiative PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) est d'aider les auteurs à améliorer les rapports des synthèses méthodiques et des méta-analyses. Les recommandations (évolutives) comportent une liste de 27 items concernant le titre, la structure du résumé, de l'introduction, la description de la méthodologie appliquée, les résultats, la discussion et le financement de la synthèse. Les recommandations PRISMA sont parfois utilisées pour l'évaluation critique des synthèses méthodiques publiées, même si ces directives ne sont pas conçues pour être un instrument d'évaluation de la qualité d'une synthèse méthodique.

Régression logistique

[Syn: analyse de régression]

Dans une analyse de régression, on utilise l'association entre deux variables afin de prédire la valeur d'une variable à partir de l'autre variable. L'analyse de régression logistique est utilisée pour étudier l'effet de plusieurs variables (facteurs) sur un critère dichotomique.

Sensibilité

La sensibilité d'un test est la proportion de patients réellement malades dans la population qui présente un résultat positif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes malades). Un test ayant une sensibilité élevée détecte un nombre élevé d'individus véritablement malades, donc peu de faux négatifs. Sensibilité = a / a + c

Spécificité

La spécificité d'un test est la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie dans une population et qui présentent un résultat négatif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes qui n'ont pas la maladie). Un test ayant une spécificité élevée donne peu de faux positifs. Spécificité = d / (b + d)

Valeur prédictive d'un test positif

[Eng: positive predictive value - PPV]

La valeur prédictive d'un test positif est la probabilité qu'une personne avec un test positif ait la maladie ou développe la maladie. La valeur prédictive d'un test positif est calculée en divisant le nombre de personnes malades ayant un test positif (vrais positifs) par le nombre total de personnes ayant un test positif.

Février 2015

SITE WEB quoi de neuf ?

NOUVELLES ANALYSES COURTES PLACEES SUR LE SITE WEB

www.minerva-ebm.be

Insécurité professionnelle : facteur de risque coronarien ?

Référence
Virtanen M, Nyberg ST, Batty GD, et al; IPD-Work Consortium. Perceived job insecurity as a risk factor for incident coronary heart disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f4746.

Analyse
Pierre Chevalier, médecin généraliste

Conclusion
Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de 17 études de cohorte montre, après une analyse rigoureuse, une association modeste entre la perception d'une insécurité d'emploi et l'incidence d'évènements coronariens, association partiellement attribuable au statut socio-économique et à un profil de risque cardiovasculaire moins favorables chez les sujets avec insécurité d'emploi.

Faut-il ajuster le calcul de la clairance en créatinine en fonction du contrôle glycémique chez les patients diabétiques ?

Référence
Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, et al. Poor glycemic control is a major factor in the overestimation of glomerular filtration rate in diabetic patients. Diabetes Care 2014;37:596-603.

Analyse
Thibaut Richard, CHU de Charleroi-Hôpital André Vésale, Service de Médecine Interne

Conclusion
Cette étude montre qu'une correction de l'estimation du débit de filtration glomérulaire (basée habituellement sur le taux de créatinine sérique) par le taux d'HbA1c est souhaitable chez des patients diabétiques chez qui l'on cherche à estimer avec précision le débit de filtration glomérulaire. La formule proposée semble applicable et cliniquement utile mais ces résultats devront être confirmés dans d'autres populations.

Le tabac, facteur de risque de thromboembolie veineuse ?

Référence
Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2013;10:e1001515.

Analyse
Pierre Chevalier, médecin généraliste

Conclusion
Cette synthèse d'études d'observation de qualité mal précisée montre que le tabagisme pourrait aussi être un facteur de risque de survenue d'évènements thromboemboliques veineux, risque sans doute modulé par l'IMC.

Lombalgies non spécifiques : exercices Pilates ou exercices sur cyclo-ergomètre ?

Référence
Marshal PW, Kennedy S, Brooks C, Lonsdale C. Pilates exercise or stationary cycling for chronic nonspecific low back pain: does it matter? a randomized controlled trial with 6-month follow-up. Spine 2013;38,15:E952-9.

Analyse
Karl Thibaut, kinésithérapeute et ergothérapeute

Conclusion
Pour des patients présentant des lombalgies chroniques non spécifiques et adhérant à un programme d'exercices spécifiques du tronc (Pilates) versus un programme d'exercices sur cyclo-ergomètre, avec participation à au moins 2/3 des séances, l'analyse statistique montre une amélioration statistique plus importante à 8 semaines mais pas à 6 mois. La pertinence clinique de ce résultat ne peut être clairement précisée dans cette étude.

Efficacité comparable des exercices et des médicaments sur la mortalité

Référence
Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2013;347:f5577.

Analyse
Pierre Chevalier, médecin généraliste

Conclusion
Cette analyse méta-épidémiologique repose sur un nombre total faible d'études, dans différents domaines. Elle suggère une efficacité similaire en termes de mortalité de la pratique d'exercices physiques versus interventions médicamenteuses dans les domaines de la réhabilitation post AVC, de la prévention secondaire post pathologie coronarienne et dans le prédiabète.