

Minerva

Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Sommaire décembre 2017 volume 16 n° 10

Editorial

Interaction entre prise en charge formelle et informelle : la combinaison gagnante Barbara Claus, Omer Vanhaute	239
Minerva	
• Comment traiter une tendinopathie rotulienne ? Jean-Raphaël de Caluwé, David Vandeput, Tom Poelman	241
 Clozapine dans la schizophrénie réfractaire : efficacité prouvée ? Kirsten Catthoor 	245
• Prise en charge du diabète gestationnel avec une combinaison d'interventions sur le mode de vie Katrien Benhalima	249
• Quels sont les traitements efficaces en cas de molluscum contagiosum ? Marie-Anne Morren, Tom Poelman	253
• Faut-il arrêter les antiagrégants plaquettaires avant une opération non cardiaque ? Paul De Cort	257
Concepts et outils en EBM	
Qu'est-ce qu'une étude pré-post ? Barbara Michiels	261



Interaction entre prise en charge formelle et informelle : la combinaison gagnante

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent, Omer Vanhaute, Strategische beleidscel UZ Gent; Chronische zieken FOD Volksgezondheid

Bien planifier la sortie de l'hôpital est un élément essentiel de l'efficacité et de la sécurité du « processus transmural » c'est- à- dire le passage du patient de l'hôpital au domicile. A ce propos, le rôle de la prise en charge dite informelle, les personnes qui, sans rétribution, assistent le patient dans ses activités quotidiennes, et assument parfois aussi des soins médicaux et du soutien émotionnel, n'a encore jamais été commenté dans la revue Minerva. La prise en charge informelle est le plus souvent assurée par une ou plusieurs personnes de l'entourage direct du patient en lien social avec lui. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un membre de la famille, mais il peut aussi s'agir de bénévoles d'une association de patients ou de voisins engagés (1).

Une récente méta-analyse (2) a rassemblé les résultats de 15 études randomisées contrôlées (dont 7 menées aux États-Unis), dans lesquelles les intervenants informels avaient été impliqués dans la décision concernant le départ du patient de l'hôpital. Elle a analysé un certain nombre de critères de jugement solides : la probabilité d'une réadmission, le délai avant la réadmission et les frais de santé encourus par le patient directement après sa sortie de l'hôpital. Le groupe cible était une population de patients âgés de plus de 65 ans vulnérables en raison d'un risque accru de polymédication et de recours à des soins plus intensifs (3). Les interventions évaluées étaient très hétérogènes et concernaient principalement différents aspects des soins, comme la remise de documents à la sortie de l'hôpital pour le médecin généraliste (ce qui se fait en routine dans notre contexte de soins) et l'élaboration de plans de soins. Dans certains cas, il s'agissait d'une réconciliation médicamenteuse. Des démonstrations sur vidéo et l'application des techniques de teach back avec l'intervenant informel ou le patient ont aussi été utilisées. Dans le teach back, le membre de l'entourage ou le patient est invité à reformuler le message pour s'assurer qu'il l'a suffisamment compris. Dans certaines études, un suivi à distance était également assuré (au moyen d'entretiens téléphoniques ou lors de visites) une semaine à 3 mois après le départ du patient de l'hôpital. L'ensemble des résultats de 5 études hétérogènes a montré que la probabilité d'une réhospitalisation après 180 jours avait diminué de 24% (risque relatif (RR) 0.76 avec IC à 95% de 0.64 à 0.90; $I^2 = 30.8\%$) lorsque l'intervention sur la prise en charge informelle avait été couplée à la prise en charge formelle, versus l'absence d'inclusion de l'entourage. Ce résultat positif ne permet toutefois pas de déterminer quelle intervention est la plus efficace dans quelles situations cliniques.

Il est important de faire remarquer que l'aide apportée à l'entourage doit s'inscrire dans le contexte des soins existants. En Belgique, les soins nécessaires à la sortie du patient de l'hôpital, sont généralement prodigués par le réseau étendu de soins à domicile et par des infirmières à domicile. Comme les hospitalisations sont de plus en plus courtes, cette prise en charge extramurale par l'entourage a tendance à s'intensifier encore. Ainsi, les hôpitaux promeuvent actuellement dans certains cas la poursuite d'une antibiothérapie intraveineuse en dehors de l'hôpital, ce qui nécessitera une bonne communication et une bonne organisation. Certains produits sont fournis par les services de soins à domicile, d'autres seront à aller chercher directement à l'hôpital, et d'autres encore sont fournis par le pharmacien d'officine (4). Un autre exemple de l'importance de l'intégration des soins informels est l'organisation des soins de stomie (5,6). Dans ce contexte, l'intervention de prestataires de soins sans formation médicale n'est pas extensible à l'infini. Nous devons donc veiller aux capacités du patient et de son entourage, et il faut en outre aussi prendre en compte la résistance de l'entourage et veiller à sa qualité de vie (5-10).

La méta-analyse a aussi évalué les économies potentielles que permettraient les interventions envers l'entourage. Les résultats ne sont pas unanimes. Sur les 7 études, seules 4 études prenaient les coûts en compte (toutes menées aux États-Unis). Elles ont montré une diminution statistiquement significative des coûts directs en rapport avec la santé durant la période suivant la sortie de l'hôpital (par exemple du fait d'une moindre probabilité de réhospitalisation et d'une réduction des coûts de réhospitalisation). Cet avantage n'a pas été confirmé dans les autres études économiques. Le débat reste donc ouvert à ce propos. En effet, la prise en charge informelle peut avoir des répercussions économiques sur l'entourage. L'investissement en temps des membres de l'entourage informels signifie parfois qu'ils doivent s'absenter de leur travail ou engager des dépenses supplémentaires pour la garde des enfants afin de pouvoir soigner un parent âgé. On pourrait assimiler ces aides informelles par les proches à des soins professionnels à moindre coût. Ces coûts engendrés en prestations de soins non rémunérées sont appelés *shadow price* (coûts cachés) (11).

Conclusion

L'intégration des soins informels dans la planification de la sortie de l'hôpital des patients âgés est justifiée en termes de sécurité et d'efficacité. Une récente méta-analyse montre que dans ce cas la probabilité de réhospitalisation diminue, indépendamment de l'intervention proposée et du tableau clinique. Cette intégration de la prise en charge informelle doit cependant s'inscrire dans le cadre d'un réseau de soins à domicile formels étendus, et il convient d'accorder suffisamment d'attention aux capacités du patient et de son entourage.

Références

- 1. USLegal. Informal Caregiver Law and Legal Definition. URL: https://definitions.uslegal.com/i/informal-caregiver/ (site web consulté le 2/11/2017).
- Rodakowski J, Rocco PB, Ortiz M et al. Caregiver integration during discharge planning for older adults to reduce resource use: a metaanalysis. J Am Geriatr Soc 2017;65:1748-1755. DOI: 10.1111/jgs.14873
- 4. Ravelingien T, Buyle F, et al. Een praktisch model voor thuisbehandeling met intraveneuze antibiotica therapie. Farmaceutisch Tijdschrift voor België 2016;3:22-31.
- 5. Crismer A. Efficacité d'une alimentation par gastrostomie sur la qualité de vie des patients et des aidants ? MinervaF 2017;16(7):176-9.
- 6. Kurien M, Andrews R, Tattersall R, et al. Gastrostomies preserve but do not increase quality of life for patients and caregivers. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1047-54. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.032
- 7. Cameron JI, Chu LM, Matte A, et al. RECOVER Program Investigators (Phase 1: towards RECOVER); Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in caregivers of critically ill patients. N Engl J Med 2016;374:1831-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1511160
- 8. Vermandere M. Soutien de l'aidant proche : nécessité d'une prise en charge individualisée. Minerva bref 14/07/2017.
- 9. Vermeulen B. Intervention psychosociale à composantes multiples en cas de maladie d'Alzheimer légère ? MinervaF 2013;12(8):95-6.
- 10. Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). BMJ 2012;345:e4693. DOI: 10.1136/bmj.e4693
- 11. Oostenbrinck JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen, Amstelveen, 2000.

Comment traiter une tendinopathie rotulienne?

Référence

Everhart JS, Cole D, Sojka JH, et al. Treatment options for patellar tendinopathy: a systematic review. Arthroscopy 2017;33:861-72. DOI: 10.1016/j.arthro.2016.11.007

Analyse de

Jean-Raphaël de Caluwé, David Vandeput, Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Kinesitherapeuten (Wvvk), et Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Question clinique

Quel est l'effet des différents traitements, invasifs et non invasifs, de la tendinopathie rotulienne ?

Contexte

La tendinopathie rotulienne, appelée également tendinite patellaire ou genou du sauteur, est une cause fréquente de douleur antérieure du genou chez les sportifs (1,2). Il s'agirait d'un processus dégénératif chronique du tendon patellaire dû à des mouvements répétitifs, comme les sauts, les accélérations soudaines et les changements brusques de direction dans les sports tels que le basket-ball, le volley et le football (1-3). Le traitement recommandé actuellement est la kinésithérapie mettant l'accent sur un travail excentrique du quadriceps (4). On a aussi recours à d'autres traitements non invasifs comme l'infiltration de corticostéroïdes, de substances sclérosantes ou de plasma riche en plaquettes, les ultrasons pulsés de faible intensité et le traitement par ondes de choc. Dans les cas réfractaires, on réalise souvent un débridement des zones dégénératives du tendon, à ciel ouvert ou par arthroscopie. Actuellement, on ne sait pas bien quel effet on peut attendre de ces différents traitements invasifs et non invasifs.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

 PubMed (de 1975 à février 2013), CINAHL, UptoDate, Google Scholar, revues Cochrane, SPORTDiscus.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : étude originale, inclusion de patients atteints de tendinopathie patellaire, rapport des résultats thérapeutiques, utilisation du **questionnaire VISA-P**, rapport rédigé en anglais, publication dans une revue avec comité de lecture
- critères d'exclusion : études non publiées, telles que les présentations de poster et les résumés de congrès
- sélection finale de 15 études, dont 5 portant sur les exercices excentriques, 4 sur les traitements chirurgicaux, 4 sur le traitement par ondes de choc, 2 sur l'infiltration de plasma riche en plaquettes, 2 sur l'infiltration de corticostéroïdes, une sur le traitement par ultrasons et une sur la sclérothérapie; la durée moyenne du suivi était de 15,2 mois (ET 13,6 mois).

Population étudiée

• 547 participants atteints de tendinopathie patellaire, âge moyen de 24 à 34 ans, 124 femmes et 423 hommes.

Mesure des résultats

- amélioration moyenne du pourcentage au score VISA-P (de 0 le pire à 100 le meilleur) avec les différents traitements
- modèle d'effets aléatoires.

Résultats

- une amélioration statistiquement significative au score VISA-P a été observée avec les exercices excentriques, la chirurgie, le traitement par ondes de choc et l'infiltration de plasma riche en plaquettes (*voir tableau*)
- pas d'amélioration observée avec les infiltrations de corticostéroïdes au score VISA-P
- avec le traitement par ultrasons et avec la sclérothérapie, on a observé une amélioration au score VISA-P de respectivement 38% (IC à 95% de 31 à 45) (N = 1 étude) et 43% (IC à 95% de 38 à 48) (N = 1 étude).

Tableau. Ampleur de l'effet (avec IC à 95%) des exercices excentriques, de la chirurgie, du traitement par ondes de choc, de l'infiltration de plasma riche en plaquettes et de l'infiltration de corticostéroïdes ; avec le nombre d'études et I² pour chaque ampleur de l'effet.

	Ampleur de l'effet (IC à 95%)	Nombre d'études	I^2
Exercices excentriques	61% (53 à 69)	5	72%
Chirurgie	57% (52 à 62)	4	44%
Traitement par ondes de choc	54% (22 à 87)	4	99%
Infiltration de plasma riche en	55% (5 à 105)	2	99%
plaquettes			
Infiltration de corticostéroïdes	20% (-20 à 60)	2	94%

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement initial de la tendinopathie rotulienne peut consister en des exercices excentriques, un traitement par ondes de choc ou une infiltration de plasma riche en plaquettes, en monothérapie ou en traitement complémentaire pour accélérer le rétablissement. La chirurgie et le traitement par ondes de choc peuvent être envisagés chez les patients chez qui le traitement conservateur n'apporte pas d'amélioration après six mois. Les infiltrations de corticostéroïdes ne devraient pas être utilisées pour le traitement de la tendinopathie rotulienne.

Financement de l'étude et conflits d'intérêt des auteurs

Un auteur reçoit une aide de Smith & Nephew, Vericel, Commed, Depuy-Mitek et Zimmer.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Pour l'élaboration du rapport de cette synthèse méthodique, les auteurs ont eu recours aux recommandations **PRISMA** et **QUOROM**. Les investigateurs ont recherché dans différentes bases de données électroniques, mais n'ont pas tenu compte des autres sources. La littérature grise était même un critère d'exclusion. Pourtant, deux tests de détection des **biais de publication** (test d'Egger et test de Begg) n'ont pas été statistiquement significatifs. Pour pouvoir effectuer une méta-analyse, on a inclus toutes les études qui utilisaient les questionnaires validés VISA-P (5) pour estimer la gravité de l'affection et poursuivre son évolution. On ne sait pas combien d'investigateurs ont participé à la sélection des études et à l'extraction des données. L'évaluation de la qualité méthodologique des études a été effectuée à l'aide du score de Coleman (6). Ce score, varie de 0 à 100, et tient notamment compte de la taille de l'étude, du risque de biais de sélection, de la certitude du diagnostic de la maladie, de la description correcte de l'intervention, de la conception de l'étude (étude randomisée contrôlée (RCT), étude de cohorte prospective ou rétrospective), du suivi moyen, de la pertinence des critères de jugement, du respect de l'insu des

résultats. Le score Coleman moyen était de 86 (ET 9,7). Ce score paraît élevé, mais on peut tout de même se poser des questions quant à la valeur de ce chiffre. Il est surprenant qu'un score de Coleman de 95 soit attribué à une analyse rétrospective de deux techniques chirurgicales (7). Le tableau d'ensemble montre en outre que 8 des 15 études incluses sont des études randomisées, mais le score de Coleman ne permet pas de déterminer dans quelle mesure la randomisation a été effectuée correctement. Toutefois, le plus grand problème de cette étude est la manière dont la méta-analyse a été effectuée. On a calculé, pour chaque traitement, l'ampleur de l'effet en cumulant les différences pré-post dans les groupes intervention des différentes études (étude pré-post). L'évaluation correcte de l'effet réel des différentes interventions est impossible car ici elle ne tient pas compte des bras témoins. (voir article méthodologique dans ce numéro).

Interprétation des résultats

Les investigateurs ont déduit des résultats de leur méta-analyse que, dans le traitement de la tendinopathie patellaire, ce sont les exercices excentriques qui ont le plus d'effet. Selon eux, le traitement par ondes de choc et les infiltrations de plasma riche en plaquettes sont des alternatives valables. Ils affirment aussi disposer de suffisamment de preuves pour envisager la chirurgie en cas de persistance des symptômes après six mois de traitement conservateur. Pour eux, les infiltrations de corticostéroïdes sont à exclure comme option thérapeutique.

Étant donné les limites méthodologiques importantes de cette synthèse méthodique et méta-analyse (voir plus haut), nous pouvons fortement mettre en doute les conclusions des auteurs. Des investigateurs, qui ont précédemment réalisé une synthèse méthodique (8) de RCTs (dont 7 ont été incluses dans la présente synthèse méthodique) avec analyse correcte de la qualité méthodologique (9,10), ont décidé de ne pas effectuer de méta-analyse en raison de l'hétérogénéité en ce qui concerne la conception des études, les méthodes de traitement et les critères de jugement. 7 des 9 études, de grande qualité méthodologique, ont examiné l'effet des exercices excentriques. Dans 5 RCTs (n = 130), dont 3 (11-13) ont également été incluses dans la présente synthèse méthodique, il y avait une amélioration des symptômes par rapport aux valeurs initiales (analyse pré-post), tant pour le groupe intervention que pour le groupe témoin. Dans 5 études (dont 2 ont été incluses dans la présente synthèse méthodique (11,12)), on n'a toutefois pas observé de différence entre le groupe intervention et le groupe témoin. Une étude (n = 39) a montré qu'après 6 mois, les résultats des exercices excentriques et des exercices contre résistance étaient meilleurs que ceux des infiltrations de corticostéroïdes, et ce de manière statistiquement significative (13). Dans une autre étude (n = 30), on a observé un effet plus important statistiquement significatif, avec la gymnastique médicale qu'avec le traitement par ultrasons et qu'avec le massage transversal (14). Une étude de faible qualité méthodologique (également incluse dans la présente synthèse méthodique) a pu montrer une amélioration statistiquement significative avec les exercices excentriques (exercices d'étirement) versus les exercices concentriques (mouvements en raccourcissement) (15). Les auteurs de la synthèse méthodique (8) ont conclu que les exercices excentriques comme traitement de la tendinopathie patellaire étaient très bien étayés alors que seulement 3 petites études (sur 7) ont pu montrer que les exercices excentriques donnaient un meilleur résultat que les autres traitements. Mais ces exercices sont-ils également meilleurs que l'absence de traitement ou que le recours à un placebo? Actuellement on ne peut pas y répondre. D'après les mêmes auteurs, le niveau de preuve est moyen pour les exercices contre résistance (13) tout comme pour l'absence d'effet du traitement par ultrasons (16). Pour le traitement par ondes de choc (17) et la sclérothérapie (18), ils n'ont pas trouvé suffisamment de preuves. En ce qui concerne l'effet du traitement par ondes de choc, la présente synthèse méthodique a encore inclus 3 études supplémentaires. Une étude montrait, après 6 mois, un effet plus important avec l'infiltration de plasma riche en plaquettes qu'avec le traitement par ondes de choc (19), une autre RCT n'a pas montré de différence avec un placebo (20), et une étude d'observation n'a pas montré de différence avec la chirurgie (21). La seule étude supplémentaire avec du plasma riche en plaquettes était une étude de cohorte (22), et elle n'apporte donc pas grand-chose aux résultats de l'étude qui comparait le plasma riche en plaquettes et le traitement par ondes de choc (19).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse ne permet pas de conclure quant aux traitements de la tendinopathie patellaire. La méthodologie est très faible, et la méta-analyse de l'ampleur de l'effet des différentes interventions est trompeuse. Par analogie avec les résultats d'une précédente synthèse méthodique, la gymnastique médicale excentrique semble meilleure que les autres formes de traitement. Il est nécessaire de poursuivre la recherche sur ce traitement et sur les autres traitements.

Pour la pratique

En cas de symptômes de tendinopathie patellaire, les recommandations actuelles préconisent d'interrompre provisoirement (pendant un à deux mois) les activités sportives déclenchantes et de rechercher des alternatives aux mouvements (1,4). D'autres recommandations consistent à utiliser des médicaments anti-inflammatoires, l'injection de corticostéroïdes, les exercices excentriques des muscles de la cuisse et la sclérothérapie (4). Nous savons d'une précédente synthèse méthodique que seule la gymnastique médicale excentrique est étayée par des faits probants (8).

Références voir site web

Clozapine dans la schizophrénie réfractaire : efficacité prouvée ?

Référence

Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2016;209:385-92. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.177261

Analyse de

Kirsten Catthoor, psychiater psychosezorg PZ ZNA Stuivenberg

Question clinique

La clozapine est-elle plus efficace que les neuroleptiques, de première ou de deuxième génération, pour réduire les symptômes psychotiques des patients atteints de schizophrénie réfractaire ?

Contexte

La clozapine est réservée au traitement de la schizophrénie réfractaire (1-5). Le recours à cette molécule est souvent différé par crainte d'effets indésirables graves et potentiellement mortels, comme l'agranulocytose (1), et en raison du manque de preuves sur ses avantages. La seule méta-analyse ayant examiné l'effet de la clozapine en cas de résistance au traitement ne l'a comparée qu'avec les neuroleptiques de première génération (appelés neuroleptiques classiques) (chlorpromazine et halopéridol) (6). Entre-temps, plusieurs études randomisées contrôlées ont comparé l'effet de la clozapine avec celui des neuroleptiques de deuxième génération (rispéridone, olanzapine, quétiapine).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- Cochrane Schizophrenia Group's Trials Register, PubMed, EMBASE; jusqu'au 6/2/2015
- listes des références des articles sélectionnés, synthèses méthodiques, posters, syllabus de conférences, études de cas, courriers des lecteurs, éditoriaux
- contact avec les experts du domaine pour obtenir des données non publiées
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- 21 études randomisée contrôlées (RCTs), dont 18 menées en double aveugle et 3 menées en ouvert, avec évaluation des critères de jugement réalisée en aveugle, qui comparaient la clozapine avec des neuroleptiques de première ou de deuxième génération (au total 25 groupes témoins) et rapportaient les symptômes psychotiques, la réponse au traitement, les effets indésirables et les sorties d'étude
- exclusion des études croisées.

Population étudiée

• 2364 patients présentant une schizophrénie réfractaire, un trouble schizoaffectif ou un trouble schizophréniforme. La résistance au traitement étant définie comme au moins une, mais de préférence deux tentatives de traitement avec un neuroleptique de première ou de deuxième génération pendant au moins 6 semaines à une dose équivalente à au moins 600 mg de chlorpromazine.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : changement des symptômes psychotiques, mesurés au moyen de l'échelle BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, échelle abrégée d'appréciation psychiatrique) ou de l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, échelle des symptômes positifs et négatifs)
- critères de jugement secondaires : changement des symptômes positifs et négatifs, taux de réponse (définie comme une diminution de 20% du score BPRS et un score ≤ 3 sur l'échelle CGI (Clinical Global Inventory) ou un score BPRS ≥ 35 après traitement), sorties d'étude, effets indésirables
- utilisation des données en intention de traiter
- modèle d'effets aléatoires
- analyses en sous-groupes pour les effets à court terme (< 3 mois) et à long terme (≤ 3 mois)
- analyses de sensibilité pour savoir si les résultats étaient influencés par la dose, les neuroleptiques de première ou de deuxième génération, l'existence d'un promoteur issu de l'industrie pharmaceutique, le contexte des soins.

Résultats

- amélioration plus importante des symptômes psychotiques avec la clozapine que dans le groupe témoin à court terme (différence moyenne standardisée (DMS) -0,39 avec IC à 95% de -0,61 à -0,17; N = 20 comparaisons; I² = 68%), mais pas à long terme (N = 11 comparaisons; I² = 39%); amélioration plus importante des symptômes psychotiques positifs avec la clozapine que dans le groupe témoin à court terme (DMS -0,27 avec IC à 95% de -0,47 à -0,08; N = 8 comparaisons; I² = 32%) et à long terme (DMS -0,25 avec IC à 95% de -0,43 à -0,08; N = 7 comparaisons; I² = 0%); amélioration plus importante des symptômes psychotiques négatifs avec la clozapine que dans le groupe témoin à court terme (DMS -0,25 avec IC à 95% de -0,40 à -0,10; N = 7 comparaisons; I² = 6%), mais pas à long terme (N = 8 comparaisons; I² = 64%); meilleurs résultats (tant à court terme qu'à long terme) dans les études chez les patients hospitalisés et dans les études sans promoteur issu de l'industrie pharmaceutique; meilleurs résultats à long terme lorsque le score pour la psychose était plus élevé en début d'étude
- versus groupe témoin, la réponse au traitement était plus importante avec la clozapine à court terme (risque relatif (RR) 1,17 avec IC à 95% de 1,07 à 2,73; réduction absolue du risque (RAR) 12,48% avec IC à 95% de 7,52 à 17,43; nombre de sujets à traiter (NST) 9; N = 8 études), mais pas à long terme (N = 5 études); pas de différence statistiquement significative lorsque l'on comparait avec des neuroleptiques de deuxième génération uniquement; gain plus important après exclusion des études sans promoteur issu de l'industrie pharmaceutique
- sorties d'étude : pas de différence entre la clozapine et le groupe témoin
- augmentation statistiquement significative de certains d'effets indésirables avec la clozapine versus groupe témoin : plus de sialorrhée, (nombre nécessaire pour nuire (NNN) 4), de tachycardie (NNN 7), de convulsions (NNN 17), de fièvre (NNN 19), de vertiges (NNN 11), de sédation (NNN 7), de constipation (NNN 12), de nausées et vomissements (NNN 19) mais moins d'insomnie (NST 13) et de sécheresse buccale (NST 7).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la clozapine est supérieure en cas de maladie réfractaire, mais qu'en l'absence de réponse après six mois, il convient d'envisager des médicaments ayant moins d'effets indésirables.

Financement de l'étude

Le premier auteur a reçu un financement partiel d'une bourse de recherche du *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) pour chercheurs à un stade précoce de leur carrière (*Early Career Fellowships*, ECF).

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun n'est signalé.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les investigateurs ont suivi les directives PRISMA pour l'élaboration du rapport de leur synthèse méthodique. La résistance au traitement est clairement définie, mais seulement 6 études répondent à tous les critères. 11 études ont inclus des patients présentant une intolérance au traitement plutôt qu'une résistance. Cela soulève des questions sur l'homogénéité clinique des groupes de patients inclus. Une récente publication a constaté que 50% des études portant sur la schizophrénie n'utilisaient aucun critère et que 45% des études utilisaient des critères obscurs concernant la réponse au traitement et la résistance au traitement (7). Les auteurs plaident ainsi pour des critères plus stricts, à savoir : présence des symptômes actuels depuis une durée minimale et avec une gravité minimale selon une échelle standardisée ; limitation fonctionnelle modérée à sévère (au moins 1 précédente tentative de traitement) ; traitement antérieur comprenant au moins deux autres neuroleptiques administrés à une dose suffisante pendant une durée minimale ; suivi systématique de l'observance, les critères minimaux pour l'observance étant satisfaits ; présence de critères précisant la limite entre réponse et résistance.

Les études incluses dans cette synthèse méthodique présentent une importante hétérogénéité clinique : pour le milieu de soins (en ambulatoire ou en hospitalisation), le médicament témoin utilisé (neuroleptique de première ou de deuxième génération) et la durée du suivi (6 semaines à 78 semaines). Par conséquent, les investigateurs ont effectué une **analyse en sous-groupes** (court terme versus long terme) ainsi que plusieurs autres **analyses de sensibilité**.

Ils ont effectué une recherche étendue dans la littérature scientifique, et l'on n'a pas pu montrer de biais de sélection. La sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation de la qualité des études ont chaque fois été effectuées par deux investigateurs indépendants. Les divergences ont été résolues par consensus, et un troisième investigateur a validé l'extraction des données. La qualité globale des 21 études incluses était relativement bonne. 18 études ont rapporté une randomisation adéquate, et, dans 17 études, il y avait préservation du secret d'attribution (concealment of allocation). Bien que la réalisation en soit difficile en raison du profil spécifique des effets indésirables, 18 études ont quand même été menées en double aveugle. Pour toutes les études, les sorties d'étude ont été correctement décrites, et 17 études ont rapporté les données en intention de traiter.

Interprétation des résultats

Tant à court terme qu'à long terme, la clozapine obtient un meilleur score que les autres neuroleptiques pour la réduction des symptômes positifs en cas de schizophrénie réfractaire. En ce qui concerne les symptômes négatifs, on a observé uniquement à court terme une amélioration plus importante avec la clozapine. Bien que cela cadre avec les résultats d'une récente méta-analyse comparable (8), les auteurs n'ont pas d'explication directe à ce sujet. Ils suggèrent toutefois la possibilité que la clozapine ait été administrée à une dose trop faible dans certaines études. En absence de données sur les concentrations plasmatiques (connues dans seulement 3 études), cette hypothèse ne peut toutefois être prouvée. L'effet de la clozapine n'étant plus important qu'à court terme pour la réponse au traitement, les auteurs conseillent le passage à un neuroleptique ayant moins d'effets indésirables si le patient n'a pas répondu après six mois. Ils mettent en avant le NST de 9 pour la réponse thérapeutique à court terme et un NNN entre 4 pour la sialorrhée et 19 pour la fièvre. D'autres données cliniquement pertinentes comme la rechute et l'hospitalisation n'ont pas été prises en compte alors que des études d'observation ont montré la plus-value de la clozapine pour les jours d'hospitalisation (9). Il n'y a pas de données suffisantes sur les effets indésirables hématologiques, mais on n'a pas constaté un plus grand nombre de sorties d'étude avec la clozapine.

Les analyses de sensibilité ont donné quelques résultats intéressants. Ainsi, il apparaît que les études sponsorisées ont eu de moins bons résultats, contrairement à ce qui a été observé dans de précédentes synthèses méthodiques (7). L'explication avancée par les auteurs est que 12 des 14 études les plus récentes avaient comme promoteur un producteur de neuroleptiques de deuxième génération, tandis que les études plus anciennes avaient été le plus souvent commanditées par le producteur de la clozapine.

Autres études

Une méta-analyse publiée à peu près au même moment par Samara et al. (8) a examiné l'efficacité et la tolérance de différents neuroleptiques dans le traitement de la schizophrénie réfractaire. Les investigateurs ont inclus, à peu de chose près, les mêmes études portant sur la clozapine. Sur la base d'une méta-analyse classique et d'une méta-analyse en réseau, ils ont conclu qu'il n'existait pas suffisamment de preuves de la supériorité de la clozapine par rapport aux neuroleptiques de deuxième génération, mais bien par rapport à l'halopéridol.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique et méta-analyse, correctement menée, conclut qu'en cas de schizophrénie réfractaire, les symptômes positifs sont mieux soulagés à court terme avec de la clozapine qu'avec d'autres neuroleptiques. Il est nécessaire de poursuivre la recherche en définissant correctement la résistance au traitement et en accordant suffisamment d'attention aux effets indésirables.

Pour la pratique

Bien que tous les guides de pratique clinique internationaux mettent en avant la clozapine comme premier choix pharmacologique pour le traitement de la schizophrénie réfractaire (1-5), nous pouvons conclure, sur la base de deux méta-analyses récemment publiées, qu'il existe peu de preuves scientifiques claires à ce sujet. Dans l'attente d'une recherche complémentaire, la clozapine reste une importante option thérapeutique de deuxième ligne pour les patients qui présentent des symptômes psychotiques persistants après des tentatives avec d'autres neuroleptiques. Pendant les 18 premières semaines du traitement, des échantillons de sang doivent être prélevés toutes les semaines pour déterminer la numération leucocytaire, et ensuite tous les mois jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement. Il faut également informer le patient des signaux d'alarme, tels que l'apparition soudaine d'une fièvre, qui peut être le signe d'une toxicité hématologique (1,10). Un autre effet indésirable qui nécessite une attention particulière est le risque de constipation grave.

Dénomination du médicament

• clozapine = Leponex

Références voir site web

Prise en charge du diabète gestationnel avec une combinaison d'interventions sur le mode de vie

Référence

Analyse de

Brown J, Alwan NA, West J, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD011970.pub2

Katrien Benhalima, Endocrinologie, UZ Leuven

Question clinique

Quel est l'effet, sur la mère et l'enfant, d'une combinaison d'interventions sur le mode de vie, avec ou sans traitement pharmacologique, dans la prise en charge du diabète gestationnel, versus le suivi habituel ou une autre intervention sur le mode de vie ?

Contexte

Le diabète gestationnel est une complication de plus en plus fréquente (1). L'affection est définie comme « une intolérance au glucose ou une hyperglycémie apparaissant ou constatée pour la première fois pendant la grossesse » (2). Le diagnostic et le traitement du diabète gestationnel réduiraient le nombre de complications périnatales graves (3). Les principaux éléments du traitement consistent en des conseils diététiques et des exercices physiques (1). Cependant, il n'existe actuellement que peu de preuves étayant la plus-value de ces deux interventions (4,5).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (base de données fournie par une recherche hebdomadaire à mensuelle dans CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, une recherche manuelle dans 30 revues et les actes des congrès importants et une alerte hebdomadaire de 44 revues); jusqu'au 14/05/2016
- ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform jusqu'au 14/05/2016
- listes de références des études trouvées
- pas de restriction quant à la langue de publication, ni quant au moment de la publication.

Études sélectionnées

- 15 études randomisées contrôlées (RCTs) comparant une combinaison d'interventions sur le mode de vie (combinaison d'au moins 2 interventions, telles que le régime alimentaire, l'activité physique, l'éducation, les techniques de modification du comportement, l'auto-surveillance de la glycémie) avec la prise en charge habituelle ou avec une autre intervention sur le mode de vie ou une combinaison de plusieurs d'entre elles
- exclusion des études quasi-randomisées et des études croisées.

Population étudiée

- 4501 femmes enceintes (19 à 1000 par étude), ayant en moyenne 29 à 35 ans (donnée connue dans 11 études), avec un IMC ≤ 23 kg/m² en moyenne (connu dans 7 études) et présentant un diabète gestationnel (sur la base de 6 critères diagnostiques différents), avec ou sans traitement par antidiabétiques oraux ou insuline; 3768 enfants
- exclusion des patientes avec antécédent de diabète de type 1 ou 2.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - o pour les mères : maladie hypertensive durant la grossesse (notamment prééclampsie, éclampsie et hypertension artérielle gestationnelle), césarienne, développement d'un diabète sucré de type 2
 - o pour les nouveau-nés : mortalité périnatale (fœtale et néonatale) et mortalité infantile, macrosomie, critère de jugement composite combinant décès et morbidité grave chez le bébé (telle que mortalité, dystocie de l'épaule, fracture osseuse, déficit nerveux), troubles neurosensoriels lorsque l'enfant est à un âge plus avancé
- critères de jugement secondaires :
 - o pour la mère à court terme (l'utilisation de médicaments supplémentaires, l'hypoglycémie, la régulation de la glycémie, la prise de poids, l'induction du travail, les saignements et les infections du post-partum, le traumatisme périnéal / la déchirure périnéale, le pourcentage d'allaitement au sein, qualité de vie). A long terme (la dépression postnatale, le maintien de la surcharge pondérale postnatale, l'intolérance au glucose, la santé cardiovasculaire)
 - o fœtaux et néonataux (la mortinatalité, la mortalité néonatale, la macrosomie, un poids de naissance trop faible, un traumatisme à la naissance, la durée de la grossesse, la prématurité, un score d'Apgar < 7 après 5 minutes, le poids de naissance, la taille à la naissance, l'adiposité, l'hypoglycémie néonatale, le syndrome de détresse respiratoire, l'ictère néonatal)</p>
 - o pour l'enfant plus âgé (le poids, la taille, l'adiposité, l'intolérance au glucose, une dyslipidémie ou un syndrome métabolique)
 - o recours aux établissements de santé (le nombre de visites anténatales, de références à un spécialiste et d'hospitalisations, d'admissions aux soins intensifs de néonatologie)
- analyses de sous-groupes et analyses de sensibilité en cas d'hétérogénéité.

Résultats

- critères de jugement primaires : combinaison d'interventions sur le mode de vie versus le groupe témoin, moindre risque de macrosomie (RR 0,60 avec IC à 95% de 0,50 à 0,71; N = 6, n = 2 994; I² = 4 %); pas de différence dans les maladies hypertensives durant la grossesse, le risque de césarienne, le développement d'un diabète sucré de type 2 chez la mère, la mortalité périnatale et le critère composite combinant décès et mortalité grave chez le bébé; pas de données sur le risque de troubles neurosensoriels chez l'enfant à un âge plus avancé
- critères de jugement secondaires :
 - chez les mères qui ont bénéficié d'une combinaison d'interventions sur le mode de vie : augmentation dans l'utilisation d'insuline supplémentaire (RR 2,54 avec IC à 95% de 1,19 à 5,42 ; N = 9, n = 3 254 ; I² = 80%), une meilleure régulation de la glycémie (diminution de la glycémie post-prandiale avec une différence moyenne (DM) de -27,11 mg/dl (IC à 95% de -44,62 à -9,61 ; N = 4, n = 588 ; I² = 97%) et une diminution de l'HbA1c avec une DM de -0,33 mmol/mol (IC à 95% de -0,47 à -0,19 ; N = 6, n = 532 ; I² = 66%)), moins de prise de poids (DM -1,30 kg avec IC à 95 % de -2,26 à -0,35 ; N = 4, n = 2 930 ; I² = 80%), moins de risque de dépression post-natale (RR 0,49 avec IC à 95% de 0,31 à 0,78 ; N = 1) ; pas de différence dans l'augmentation de l'hypoglycémie (N = 1), l'induction du travail (N = 4), les saignements du post-partum (N = 2) et les infections du post-partum (N = 1), le traumatisme périnéal / la déchirure périnéale (N = 1), le pourcentage d'allaitement au sein (N = 2), le maintien d'une surcharge pondérale postnatale (N = 1), l'intolérance au glucose (N = 1), la santé cardiovasculaire (N = 1)
 - o chez les nouveau-nés de mères ayant bénéficié de la combinaison d'interventions : moindre risque de macrosomie (RR 0,64 avec IC à 95% de 0,48 à 0,87 ; N = 7, n = 3 422 ; I² = 65%), de dystocie de l'épaule (RR 0,38 avec IC à 95% de 0,21 à

0.66; N = 5, n = 2 894, I² = 0%), de naissance prématurée (RR 0,71 avec IC à 95% de 0,53 à 0,96; N = 4, n = 1 797, I² = 27%), ainsi qu'un poids de naissance plus faible (DM -109,64 g avec IC à 95 % de -149,77 à -69,51; N = 6, n = 3 071, I² = 0%) et d'une masse graisseuse plus faible (DM -37,30 g avec IC à 95 % de -63,97 à -10,63; N = 1, n = 958); pas de différence dans la mortinatalité (N = 4), le décès néonatal (N = 5), le poids à la naissance trop faible (N = 4), la durée de la grossesse (N = 5), le score d'Apgar < 7 après 5 minutes (N = 1), la taille à la naissance, l'hypoglycémie néonatale (N = 6), le syndrome de détresse respiratoire (N = 4), l'ictère néonatal (N = 4)

- chez l'enfant plus âgé, pas de différence dans le poids (N = 1), la taille (N = 1), l'adiposité (N = 3), l'intolérance au glucose (N = 1), la dyslipidémie ou le syndrome métabolique (N = 1)
- pas de différence dans les visites anténatales et les références à un spécialiste (N = 1), ni dans les admissions en soins intensifs de néonatologie (N = 3) mais cependant plus de visites chez la diététicienne et l'éducateur spécialisé en diabète (N = 1).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les femmes qui bénéficient d'une intervention sur le mode de vie sont moins nombreuses à développer une dépression postnatale et sont plus nombreuses à atteindre le poids cible postnatal. Les interventions sur le mode de vie réduisent aussi le risque de macrosomie et d'adiposité néonatale. Les avantages et désavantages à long terme pour la mère et l'enfant n'ont pas été bien rapportés et doivent faire l'objet d'une recherche complémentaire. Une étude plus poussée devra aussi chercher à savoir quelles interventions sont les plus rentables et par quel prestataire de soins il vaut mieux qu'elles soient effectuées.

Financement de l'étude

Un financement a été mentionné dans 7 études, et aucune étude n'a été financée par l'industrie pharmaceutique.

Conflits d'intérêts des auteurs

Des conflits d'intérêts ont été mentionnés dans 4 études et chez un auteur.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique ont utilisé une base de données existante qui est régulièrement mise à jour avec de nouvelles données d'études provenant de 4 sources électroniques et 74 articles. Ils ont également effectué une recherche dans des études qui n'étaient pas ou pas encore publiées. Ils ont pu sélectionner 45 publications avec les résultats de 15 RCTs différentes. La plus petite étude a seulement inclus 19 participantes, les 2 plus vastes études environ 1000 participantes, et la grande majorité des études 300 participantes ou moins. Pour de nombreux critères de jugement primaires et secondaires, le nombre d'études disponibles pour effectuer une méta-analyse fiable était donc limité. Pour les critères de jugement primaires, le nombre d'études disponibles était le plus important pour le risque de césarienne (10 études) et pour le risque de macrosomie (6 études). Pour la mortalité périnatale, pour le développement du diabète sucré de type 2 chez la mère et pour le critère de jugement combinant décès et morbidité grave chez le bébé, seules 2 études étaient à chaque fois disponibles. Pour bon nombre de critères de jugement secondaires, on n'a trouvé qu'une seule étude susceptible d'être utilisée. Aucune étude n'a signalé de problèmes neurosensoriels chez l'enfant plus âgé ni de développement de diabète sucré et d'adiposité à l'âge adulte. Outre l'imprécision due au trop petit nombre d'études, l'incohérence des résultats et le risque élevé de biais conduisent à un niveau de preuve faible à très faible pour la plupart des critères de jugement. Le risque de biais est faible dans les 2 RCTs les plus vastes, celles qui dominent les résultats de cette synthèse méthodique (3,6). Dans les autres études, le risque de biais est beaucoup plus élevé en raison de l'incertitude concernant le secret d'attribution, la

réalisation en aveugle de l'évaluation des critères de jugement et l'élaboration sélective du rapport sur les critères de jugement. Étant donné le nombre limité d'études par méta-analyse, un seul funnel plot a été réalisé (concernant le risque de césarienne) pour dépister un biais de publication. Il y avait une **hétérogénéité clinique** importante entre les études incluses. 6 critères diagnostiques différents ont été utilisés pour le diagnostic du diabète gestationnel. La composition des interventions est également très variée. Il est donc impossible de savoir quelle intervention est la plus efficace et pour quel groupe de patientes.

Interprétation des résultats

La méta-analyse montre que la combinaison d'interventions sur le mode de vie, concernant le régime alimentaire, les exercices physiques, l'auto-surveillance de la glycémie et/ou l'éducation au diabète, réduit le risque de macrosomie (niveau de preuve modéré). Ce gain ne se traduit pas en une diminution du nombre de césariennes (faible niveau de preuve), d'inductions du travail (niveau de preuve élevé), de traumatismes périnéaux / déchirures périnéales (niveau de preuve modéré), de la mortalité périnatale (faible niveau de preuve) et du critère de jugement composite combinant décès et morbidité grave chez le bébé (très faible niveau de preuve). On a observé une diminution de l'adiposité néonatale (faible niveau de preuve), mais pas de l'adiposité chez l'enfant plus âgé (niveau de preuve modéré). Chez les mères, l'intervention n'a pas eu d'effet sur les maladies hypertensives (faible niveau de preuve), mais il y avait toutefois un risque moins élevé de dépression postnatale (faible niveau de preuve) et une plus grande probabilité d'atteindre le poids cible postnatal (faible niveau de preuve). Le fait de retrouver plus rapidement son poids après l'accouchement peut être important car le maintien d'une surcharge pondérale après l'accouchement est associé à un risque accru de complications gestationnelles lors d'une grossesse suivante et à un risque accru de surcharge pondérale ultérieure chez la mère (7). Les résultats plutôt décevants de la combinaison d'interventions versus la prise en charge habituelle pourraient s'expliquer par le fait que, si l'on attend la grossesse pour commencer à donner des conseils diététiques et à recommander de faire de l'exercice (qui sont des composantes de la plupart des interventions), il est alors trop tard pour obtenir un effet significatif sur les complications de la grossesse en cours. Par conséquent, il serait probablement plus efficace que les femmes présentant une surcharge pondérale ou de l'obésité prévoient leur grossesse à l'avance et soient accompagnées au préalable en vue de perdre du poids. Une vaste RCT flamande est actuellement en cours chez des femmes présentant une prise de poids excessive après une première grossesse pour évaluer ce que les interventions sur le mode de vie ont comme effet sur la prévention des complications gestationnelles lors de la grossesse suivante (8).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse, de méthodologie correcte, permet de conclure qu'une combinaison d'interventions sur le mode de vie pour le traitement du diabète gestationnel réduit le risque de macrosomie. Une recherche plus approfondie est nécessaire pour évaluer les éventuels effets à bref et à long terme chez la mère et l'enfant.

Pour la pratique

L'application de mesures portant sur le mode de vie (conseils diététiques et exercice physique) est la clé de voûte du traitement du diabète gestationnel (1). Si ces seules mesures ne suffisent pas, le passage à l'insuline s'imposera (1,9-13). La présente synthèse méthodique montre la plus-value d'une combinaison d'interventions consistant en des conseils diététiques, l'encouragement à pratiquer une activité physique, une éducation en matière de diabète et l'auto-surveillance de la glycémie. La mise en place de ces interventions nécessite une approche multidisciplinaire du diabète gestationnel avec un éducateur spécialisé en diabète, une diététicienne, un endocrinologue, la sage-femme, le gynécologue et le médecin généraliste.

Références voir site web

Quels sont les traitements efficaces en cas de molluscum contagiosum ?

Référence

van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD004767.pub4

Analyse de

Marie-Anne Morren, Dienst huidziekten, Afdeling Kinderdermatologie, UZ Leuven; et Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Question clinique

Quel est l'effet des différentes interventions proposées en cas de molluscum contagiosum (sauf localisation génitale) chez les personnes immunocompétentes ?

Contexte

Le molluscum contagiosum est une infection virale cutanée fréquente. La prévalence chez les enfants âgés de 0 à 16 ans est estimée à 3% (1). La maladie guérit le plus souvent spontanément chez les personnes immunocompétentes. Chez les enfants ayant entre 4 et 15 ans, les lésions disparaissent en moyenne après 13,3 mois (2). Le traitement est souvent souhaitable pour des raisons esthétiques ou sociales ou pour lutter contre l'extension et la transmission. Actuellement, les traitements de premier choix recommandés sont le curetage et la cryothérapie (3).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS; jusqu'au 21 juillet 2016
- ISRCTN register, ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register, Netherlands Trial; jusqu'au 4 août 2016
- Google (avec la combinaison « molluscum » et les noms des auteurs des études pertinentes)
- listes des études incluses et des articles généraux sur le sujet trouvés dans la littérature
- consultation des firmes pharmaceutiques et d'experts
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

• 22 études randomisées contrôlées (RCTs) portant sur l'effet d'un traitement (que ce soit un traitement physique, topique ou systématique ou encore l'attentisme) du molluscum contagiosum avec un suivi de 3 à 28 semaines (dans 5 études > 3 mois); la plupart des études ont été menées en milieu hospitalier en Amérique du Nord (N = 8), au Royaume-Uni (N = 5) et en Asie (N = 8); l'âge moyen était de 10 ans.

Population étudiée

- 650 patients, principalement des enfants et des adolescents (au nombre de 20 à 379 par étude) chez qui un molluscum contagiosum avait été diagnostiqué
- exclusion des personnes atteintes d'immunodéficience ou atteintes de molluscum contagiosum par transmission sexuelle.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : guérison clinique (disparition complète ou > 90% des lésions cutanées, selon une évaluation effectuée par un médecin) à court terme (jusqu'à 3 mois après le début du traitement)
- critères de jugement secondaires : guérison clinique à moyen terme (3 à 6 mois) et à long terme (> 6 mois), amélioration (y compris guérison) à court, moyen et long terme, délai jusqu'à la guérison, récidive après 3, 6 et 12 mois, effets indésirables (tels que douleur, formation de phlyctènes, hypersensibilité, cicatrices, excoriations, modification de la pigmentation), transmission à d'autres personnes, qualité de vie en lien avec la maladie.

Résultats

- critère de jugement primaire :
 - nombre de guérisons cliniques plus important à court terme avec l'huile essentielle de Myrte citronnée qu'avec le véhicule (huile d'olive) (risque relatif (RR) 17,88 avec IC à 95% de 1,13 à 282,72; N = 1; n = 31); avec la crème de peroxyde de benzoyle à 10% qu'avec la crème de trétinoïne à 0,05% (RR 2,20 avec IC à 95% de 1,01 à 4,79; N = 1 n = 30); avec la crème de nitrite de sodium à 5% + acide salicylique à 5% qu'avec la crème d'acide salicylique à 5% sous pansement occlusif (RR 3,50 avec IC à 95% de 1,23 à 9,92; N = 1; n = 30)
 - o moindres guérisons cliniques à court terme avec la crème d'imiquimod à 5% qu'avec la cryothérapie (RR 0,60 avec IC à 95% de 0,46 à 0,78; N = 1; n = 74) et qu'avec la solution de KOH à 10% (RR 0,65 avec IC à 95% de 0,46 à 0,93; N = 2; n = 67; I² = 0%) et avec de l'huile iodée ou de l'huile de théier seule qu'avec l'association de l'huile iodée + huile de théier (respectivement RR 0,07 avec IC à 95% de 0,01 à 0,50; N = 1; n = 35 et RR 0,20 avec IC à 95% de 0,07 à 0,57; N = 1; n = 37)
 - o pas de différence de guérison clinique à court terme avec la crème d'imiquimod à 5% versus excipient seul (N = 4; n = 850; I² = 0%), avec une solution de KOH à 5% versus solution de NaCl à 0,9% (N = 1; n = 20), avec une solution de KOH à 2,5% versus solution de KOH à 5% (N = 1; n = 25), avec une solution de KOH à 10% versus collodion d'acide salicylique à 14% + acide lactique à 14% (N = 1; n = 33), avec une solution de KOH à 10% vs curetage (N = 1; n = 34) et à la cryothérapie (N = 1; n = 30), avec une solution de povidone iodée à 10% vs patch d'acide salicylique à 50% (N = 1; n = 15), avec une solution de povidone iodée à 10% vs solution de povidone iodée à 10% + patch d'acide salicylique à 50% (N = 1; n = 25), avec un patch d'acide salicylique à 50% vs solution de povidone iodée à 10% + patch d'acide salicylique à 50% (N = 1; n = 30), avec une crème de cantharidine à 0,7% vs véhicule (N = 1; n = 29), avec le collodion d'acide salicylique à 14% + acide lactique à 14% vs curetage (N = 1; n = 34), avec de l'huile iodée vs huile de théier (N = 1; n = 34), avec le calcarea carbonica oral vs placebo (N = 1; n = 20)
- critères de jugement secondaires :
 - o plus grand nombre de réactions locales graves avec la crème d'imiquimod à 5% qu'avec le véhicule (N = 3; n = 27; RR 4,33 avec IC à 95% de 1,16 à 1,19; nombre nécessaire pour nuire (NNN) > 40).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il n'existe, pour aucune intervention, de preuve concluante de l'efficacité dans le traitement du molluscum contagiosum. Ils ont trouvé des preuves de qualité moyenne indiquant que l'imiquimod topique à 5% n'est pas plus efficace que l'excipient seul pour la guérison clinique, mais entraîne un plus grand nombre de réactions indésirables au niveau de la zone où il est appliqué. Ils ont également trouvé des preuves de qualité élevée indiquant qu'il n'y a pas de différence entre les traitements quant à l'amélioration à court terme et qu'il n'y a pas de

différence quant au nombre d'effets indésirables généraux. Comme il n'existe pas de preuve de l'avantage de l'un des traitements, l'expectative est parfaitement justifiée dans cette maladie.

Financement de l'étude

National Institute for Health Research, Cochrane Infrastructure Funding octroyé au Cochrane Skin Group.

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun conflit d'intérêts n'est mentionné.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique ont consulté un grand nombre de bases de données. Ils ont même utilisé Google. Ils ont recherché des études qui n'avaient pas été publiées ou qui ne l'étaient pas encore, ce qui leur a permis d'obtenir 3 études supplémentaires portant sur l'imiquimod. Pour une meilleure homogénéité clinique, ils n'ont pas inclus les études menées chez des patients immunodéficients (comme les patients ayant une infection par le VIH) ou chez des patients avec mollusca génitaux. Cela explique la présence prédominante d'enfants et d'adolescents dans la synthèse méthodique. La sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation du risque de biais ont été réalisées par deux auteurs indépendants, éventuellement avec un troisième auteur en cas de divergence. Seules 5 études avaient un faible risque de biais. Pour la plupart des études, il n'a pas été possible d'estimer le risque de biais en raison de l'incertitude concernant le secret d'attribution et de biais de mention des résultats. Seules 8 études décrivent avec précision l'attribution des groupes d'étude. Onze études ont été menées en double aveugle. Cependant, les études comparant un traitement avec la cryothérapie ou le curetage ne pouvaient évidemment pas être menées en aveugle. La plupart des études étaient de très petites tailles (seulement 5 études ont inclus plus de 100 patients), et la proportion des sorties d'études était élevée (jusqu'à 50% dans une étude). La plupart des résultats de la méta-analyse ne sont donc pas précis. En outre, pour la plupart des comparaisons, une seule étude était disponible. Un élément positif est que les auteurs ont également pris en compte les patients présentant une guérison complète pour le critère de jugement secondaire « amélioration ».

Interprétation des résultats

Cette mise à jour de la synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration a seulement apporté 11 nouvelles études. Comme la plupart des études étaient de petite taille, et en raison des limites sur le plan méthodologique, les conclusions de la précédente synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (4) ne sont guère modifiées. L'ajout de 3 études non publiées totalisant plus de 800 participants a toutefois apporté des faits probants de qualité modérée montrant que la crème d'imiquimod à 5% n'est pas plus efficace qu'un excipient seul mais provoque plus d'effets indésirables locaux, éventuellement graves.

Plus de la moitié des études comparaient 2 traitements actifs, et il n'est donc pas possible d'évaluer l'avantage versus placebo ou expectative. La résolution spontanée du molluscum contagiosum demande en moyenne 13,3 mois, mais 30% des enfants ne sont toujours pas guéris après 18 mois, et 13% ne le sont pas encore après 2 ans (2). En cas d'eczéma atopique ou d'immunosuppression, des récidives surviennent parfois pendant des années, également à l'âge adulte, et la possibilité d'une guérison est dans ces cas souvent exclue. Certains de ces enfants présentent plusieurs centaines de lésions (notamment par auto-inoculation), avec d'importantes répercussions sur la qualité de vie (2). Étant donné que cette infection virale se transmet par contact direct ou par contact indirect via des vêtements contaminés (5), le traitement est sans doute justifié car des enfants atteints d'eczéma atopique et, de plus en plus, des enfants atteints d'immunodéficience, sont également présents dans les classes des écoles maternelles.

Il est remarquable que seulement 2 études avaient un bras curetage. L'une n'avait inclus que 50 patients répartis en 3 groupes d'étude (curetage, cryothérapie, collodion d'acide salicylique à 14% + acide lactique à 14%) et ne pouvait pas montrer de différence d'effet. Les résultats de l'autre étude n'ont pas pu être utilisés parce que le critère de jugement « nombre de visites nécessaires » ne correspondait pas aux critères de jugement prédéfinis par les auteurs de la synthèse méthodique (6). Dans cette étude, on a observé que les patients du groupe curetage (versus 3 traitements topiques) avaient moins besoin de visites, et ce de manière statistiquement significative, qu'il y avait moins d'effets indésirables et que la satisfaction des parents était meilleure. Une étude d'observation rétrospective a montré un taux de réussite élevé après une première visite pour curetage (7). Pour la cryothérapie, seules 2 études étaient disponibles, et elles étaient de faible qualité, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions.

Enfin, la plupart des études n'ont pas examiné des paramètres cliniques importants, tels que la récidive, la transmission à d'autres personnes et la qualité de vie.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration montre que les preuves de qualité manquent concernant l'utilisation des traitements courants du molluscum contagiosum chez les enfants et les adolescents immunocompétents. Il existe néanmoins suffisamment de faits probants contre l'utilisation d'une crème d'imiquimod, au vu de l'absence d'effet et de la survenue de réactions cutanées locales parfois graves. Il y a un besoin urgent d'études méthodologiquement bien conçues avec le curetage et la cryothérapie.

Pour la pratique

Le guide de pratique clinique Duodecim (3) recommande de faire disparaître les lésions du molluscum contagiosum à l'aide d'une pince spéciale, d'une aiguille ou d'une curette et, chez les enfants anxieux, d'appliquer localement de la crème de lidocaïne/prilocaïne 20 à 30 minutes avant l'intervention. Selon le même GPC, la cryothérapie à l'azote liquide serait une alternative, et l'efficacité des divers autres traitements topiques ou systémiques du molluscum contagiosum est incertaine. Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration peut seulement montrer, avec un niveau de preuve élevé, que l'imiquimod est à déconseiller.

Références

- 1. Olsen JR, Gallacher J, Piguet V, Francis NA. Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review. Fam Pract 2014;31:130-6. DOI: 10.1093/fampra/cmt075
- 2. Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, et al. Time to resolution and effect on quality of life of molluscum contagiosum in children in the UK: a prospective community cohort study. Lancet Infect Dis 2015:15:190-5. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71053-9
- 3. Molluscum contagiosum. Duodecim Medical Publications. Dernière mise à jour: 17/05/2009. Dernière revue: 25/04/2013.
- van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. Cochrane Database Syst Rev 2009, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004767.pub3
- 5. Brown J, Janniger CK, Schwartz RA, Silverberg NB. Childhood molluscum contagiosum. Int J Dermatol 2006;45:93-9. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02737.x
- 6. Hanna D, Hatami A, Powell J, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse events of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children. Pediatr Dermatol 2006;23:574-9. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2006.00313.x
- 7. Harel A, Kutz AM, Hadj-Rabia S, Mashiah J. To treat mollusum contagiosum or not-curettage: an effective, well-accepted treatment modality. Pediatr Dermatol 2016;33;640-5. DOI: 10.1111/pde.12968

Faut-il arrêter les antiagrégants plaquettaires avant une opération non cardiaque ?

Référence

Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, et al. A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. Ann Surg 2017. DOI: 10.1097/SLA.000000000002279

Analyse de

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde. KU Leuven

Question clinique

Si le traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas arrêté avant une intervention chirurgicale non cardiaque, quelle est la probabilité de saignement, de décès, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde ?

Contexte

La question de continuer ou de suspendre un traitement antiagrégant pour une intervention chirurgicale reste controversée en raison du risque de saignement, éventuellement accru s'il n'est pas arrêté et du risque de complications ischémiques, éventuellement accru s'il n'est pas poursuivi. La stratégie à ce sujet repose sur peu de données scientifiques. Certaines données indiquent un risque modérément accru de saignements peropératoires (1) lorsque les antiagrégants plaquettaires sont poursuivis, alors que ce risque n'est pas confirmé dans d'autres études (2), pas même lorsqu'il s'agit d'une association de deux antiagrégants plaquettaires (comme aspirine plus clopidogrel) (3). On ne dispose pas de recommandation belge validée. Les médecins, généralistes comme spécialistes, doivent se contenter de rapports de consensus (4).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE, Embase, Cochrane library, Web of Science, ClinicalTrials.gov MEDLINE, (jusque septembre 2016)
- listes de références des études incluses
- experts
- contenu des colloques de l'American Heart Association, de la Society for Vascular Surgery, de l'American College of Surgeons, de l'American Society of Hematology
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- 46 études (8 études randomisées contrôlées RCTs, 13 études prospectives et 25 études observationnelles rétrospectives) examinant le risque de pertes sanguines peropératoires durant une intervention chirurgicale non cardiaque chez des patients qui avaient pris un antiagrégant plaquettaire per os (aspirine de 75 à 500 mg/jour ≥ 48 à 72 heures avant l'intervention, clopidogrel 75 mg/jour ≥ 7 jours ou prasugrel 10 mg/jour ≥ 5 jours avant l'intervention, ticagrélor 2 x 90 mg/jour avant l'intervention) versus des patients qui avaient reçu un placebo ou n'avaient pas pris d'antiagrégant plaquettaire
- exclusion des études portant sur l'aspirine à dose élevée (> 500 mg), les antiagrégants intraveineux, des médicaments d'étude, la ticlopidine, les antagonistes de la vitamine K, les anticoagulants oraux directs AOD et des études portant uniquement sur des interventions

cardiaques, neurochirurgicales, ophtalmologiques, dentaires, dermatologiques, percutanées ou endoscopiques.

Population étudiée

- > 30000 patients (43 à 1335 patients par étude) âgés d'au moins 18 ans
- exclusion des études ne comptant que des patients avec une endoprothèse coronaire.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : le nombre de saignements peropératoires, plus particulièrement : le nombre de transfusions de sang nécessaires et le nombre de nouvelles interventions à cause des saignements (réintervention, angiographie avec embolisation, conversion d'une intervention peu invasive en une opération à ciel ouvert)
- critères de jugement secondaires : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mortalité totale.

Résultats

- critère de jugement primaire :
 - o risque accru de transfusion avec l'aspirine versus contrôle (risque relatif (RR) 1,14 avec IC à 95% de 1,03 à 1,26 ; N = 28 études ; I² = 18%) de même qu'avec l'association de deux antiagrégants plaquettaires versus contrôle (RR 1,33 avec IC à 95% de 1,15 à 1,55 ; N = 3 études ; I² = 0%)
 - o pas plus de nouvelles interventions pour saignement avec l'aspirine (N = 27 études ; I² = 0%), le clopidogrel (N = 7 études ; I² = 0%) et avec l'association de deux antiagrégants plaquettaires (N = 5 études ; I² = 0%) qu'avec le témoin
- critères de jugement secondaires :
 - pas de différence de risque d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ou des décès toutes causes confondues avec l'aspirine versus contrôle (N = 6 études randomisées contrôlées : I² = 0%).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'utilisation des antiagrégants plaquettaires durant une opération non cardiaque entraîne un risque de saignement minime, sans différence quant aux complications thrombotiques. Dans de nombreux cas, il est donc prudent de poursuivre le traitement par antiagrégants plaquettaires chez les patients pour qui leur utilisation est clairement indiquée.

Financement de l'étude

Non mentionné.

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse s'appuie sur une recherche approfondie dans la littérature scientifique, avec également recherche d'études non publiées. La sélection, l'évaluation de la qualité méthodologique et l'extraction des données ont été effectuées par deux investigateurs indépendants. Les **forest plots** des critères de jugement primaires montrent qu'il s'agit principalement d'études d'observation et surtout d'**études de cohorte rétrospectives**. Cela n'est pas vraiment surprenant. Les études observationnelles rétrospectives permettent de se faire rapidement une idée des avantages et des inconvénients d'un traitement (5). Pour la méta-analyse, cela ne représente pas un réel problème pour autant que toutes les études incluses soient de bonne

qualité (6). Les auteurs se basent sur l'outil Cochrane « Risque de biais » pour les RCTs et sur l'échelle Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale pour les études d'observation, pour conclure que le risque de biais est faible dans la plupart des études. On a tout de même constaté que, dans les études d'observation, le groupe traitement n'était pas toujours comparable au groupe contrôle et que, versus les RCTs, elles avaient inclus un plus grand nombre de patients âgés avec une comorbidité plus importante. Les analyses de sensibilité ont montré que les résultats ne sont pas influencés par la conception d'étude ni par le risque de biais des études. L'hétérogénéité clinique est importante entre les études en termes d'opérations (hanche, prostate, rein, vésicule biliaire, pancréas, hernie inguinale...), ce qui peut, influencer le risque de recours à la transfusion. Des analyses de sous-groupes par type d'opération auraient permis de clarifier ce point, mais la puissance était sans doute insuffisante pour cela. Il faut d'ailleurs signaler que la plupart des études de cohorte sont de très petite taille. Pour les quelques RCTs incluses, on remarque que « l'arrêt du traitement par aspirine » n'est généralement pas le but primaire de l'étude. En effet, de nombreux patients n'étaient pas sous anticoagulants avant l'intervention. Il est positif de constater que, pour les critères de jugement secondaires, seules des RCTs ont été utilisées afin de diminuer le risque de biais.

Interprétation des résultats

Les auteurs concluent que l'utilisation des antiagrégants plaquettaires durant une opération non cardiaque entraîne un risque de saignement minime. Cependant, plusieurs arguments incitent à la prudence.

Il ressort des résultats de cette méta-analyse qu'il existe toutefois un vrai risque accru de saignement lorsque les antiagrégants sont poursuivis lors d'une intervention chirurgicale, mais que ce risque se traduit uniquement en une augmentation de la probabilité d'une transfusion sanguine et pas en une augmentation du nombre de réinterventions ou d'autres complications graves. Ils n'ont pas tenu compte du risque d'hématome ni du risque de la nécessité de placer un drain d'évacuation ou de transfuser des plaquettes. Seuls les résultats pour l'aspirine et l'association de deux antiagrégants plaquettaires sont quelque peu robustes. Pour les autres antithrombotiques, y compris pour les AOD, il manque d'études sérieuses. De petites études suggèrent que pour des opérations spécifiques, il existe un besoin de transfusion important sous aspirine, par exemple en cas de prostatectomie radicale laparoscopique (RR 9,87 avec IC à 95% de 0,49 à 200,64) et de prostatectomie assistée par robot (RR 1,74 avec IC à 95% de 0,10 à 30,32). Les auteurs de la synthèse méthodique partent du postulat qu'au-delà de 72 heures, l'effet antiagrégant de l'aspirine a disparu. Or ils s'appuient sur une récente RCT (1) dans laquelle la durée d'arrêt médiane de l'aspirine était finalement de 7 jours (allant de 4 à 8 jours). Il n'est donc pas exclu qu'une certaine activité thrombolytique était encore présente chez les patients du groupe contrôle, ce qui minimise les conclusions concernant les différences entre les deux bras d'étude quant aux risques de saignement.

En cas d'arrêt de l'aspirine, l'analyse des 6 RCTs ne montre pas de risque accru de complications thrombotiques. Cependant, on observe une tendance à plus de complications dans les études d'observation ayant inclus des patients au score ASA (score mis au point par l'*American Society of Anesthesiologists*) plus élevé, qui sont plus âgés et avec un profil cardiovasculaire plus élevé. L'absence d'études ne permet pas d'évaluer l'effet qu'aurait l'arrêt du clopidogrel ou de l'association de deux antiagrégants plaquettaires sur le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique et méta-analyse d'études principalement d'observation ne permet pas de conclure sur le risque de saignement ou de thrombose lorsque les antiagrégants sont poursuivis lors d'une opération non cardiaque. Il est nécessaire de poursuivre la recherche sur le risque de saignement spécifique à certaines opérations où il est particulièrement accru ainsi que sur le risque de complications thrombotiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru.

Pour la pratique

Il existe actuellement un consensus pour l'arrêt de l'aspirine prise en prévention primaire (indication qui sera de toute façon à questionner) 7 jours avant une intervention et pour sa poursuite lorsque l'indication est importante et/ou quand le risque de saignement au cours de l'intervention est faible (chirurgie dentaire, dermatologique, endoscopie, opération de la cataracte) (4). Étant donné que le risque de saignement est plus élevé avec le clopidogrel et les antiagrégants plus récents, il est conseillé d'arrêter ces traitements 7 jours avant une intervention chirurgicale, sauf « indication majeure » (< 3 mois après la mise en place d'une endoprothèse pour infarctus du myocarde par exemple). Si c'est possible, il vaut toutefois mieux différer l'intervention. Les résultats de cette synthèse méthodique et méta-analyse ne modifient en rien ces recommandations.

Références

- 1. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370:1494-1503. DOI: 10.1056/NEJMoa1401105
- 2. Wolf AM, Pucci MJ, Gabale SD, et al. Safety of perioperative aspirin therapy in pancreatic operations. Surgery 2014;155:39-44. DOI: 10.1016/j.surg.2013.05.031
- 3. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. J Vasc Surg S011;54:779-84. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.03.003
- 4. Quand faut-il interrompre un traitement médicamenteux avant une intervention chirurgicale ? Folia Pharmacotherapeutica 2011;6:46-50.
- 5. Frieden TR. Evidence for health decision making beyond randomized, controlled trials. N Eng J Med 2017;377:465-75. DOI: 10.1056/NEJMra1614394
- 6. Chevalier P. Evaluation de la qualité des études. MinervaF 2008;7(10):160.



Qu'est-ce qu'une étude pré-post?

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

La synthèse méthodique et méta-analyse portant sur les effets de différentes options de traitement dans la tendinopathie patellaire présente un problème méthodologique important ayant pour conséquence que les résultats publiés ne sont pas fiables (1,2). Remarquons que ce problème ne saute pas aux yeux de prime abord.

De quoi s'agit-il précisément ?

Une synthèse méthodique et méta-analyse a pour but d'évaluer l'ampleur de l'effet d'un ou de plusieurs traitements pour une pathologie déterminée à partir de données provenant de différentes études randomisées contrôlées. Il est important de chaque fois comparer deux groupes : le groupe intervention et le groupe témoin. On obtient les résultats les plus fiables en utilisant les données d'études randomisées utilisant à peu près la même intervention et le même groupe témoin. Mais c'est loin d'être toujours le cas, et l'on parle alors d'hétérogénéité clinique (3). Bon nombre de méthodes d'analyse en tiennent compte ; citons entre autres l'analyse selon le **modèle d'effets aléatoires**, l'analyse de sensibilité, l'analyse en sous-groupe et l'analyse de données de patients individuels. Dans certains cas, il est même recommandé de ne pas effectuer de méta-analyse et de seulement décrire les études individuelles (3).

Dans la synthèse méthodique et méta-analyse susmentionnée (1,2), les auteurs ont agi d'une toute autre manière. Ils n'ont en effet retenu des études originales que les critères de jugement dans le groupe intervention. Les données du groupe contrôle n'ont pas été utilisées! Ils déterminent l'ampleur de l'effet de l'intervention en se basant sur la variation du critère de jugement (en l'occurrence le score VISA-P) avant et après l'intervention. Alors que les études originales étaient le plus souvent des (petites) études randomisées, les auteurs de la synthèse méthodique les ont donc réduites à des études pré-post, sans établir de comparaison avec un groupe contrôle. Le bras contrôle étant ignoré, l'avantage de la randomisation se trouve complètement annihilé. Avec la disparition du comparateur, il n'est plus possible de corriger pour tenir compte de l'évolution naturelle de la maladie, éventuellement favorable. Il n'est plus non plus possible de distinguer l'effet de l'intervention de celui d'autres facteurs évoluant durant la période de mise en œuvre de l'intervention, par exemple une différence de sollicitation physique sur le genou ou une perte de poids. Il est en outre impossible de corriger pour tenir compte des différences dans les caractéristiques de base des participants au sein des différentes études. Or plusieurs de ces facteurs de confusion, comme l'âge, le sexe, la durée des symptômes, l'IMC..., peuvent fortement influencer le résultat de l'intervention.

Quelle est alors la place des études pré-post ?

Cette conception d'étude, à considérer plutôt comme une étude de cohorte, peut être indiquée pour suivre l'effet d'une intervention à l'échelon de la population, comme par exemple l'effet de l'interdiction du tabagisme dans les lieux publics. Même dans ce cas, si l'on veut tirer des conclusions valides, il est nécessaire d'établir une comparaison avec une région témoin où la population et les conditions de vie sont comparables, mais où l'intervention n'est pas (encore) mise en œuvre. L'analyse statistique doit, autant que possible, tenir compte des facteurs de confusion (4). En l'absence de groupe témoin, ou si l'on ne corrige pas pour tenir compte des facteurs de confusion, une méta-analyse de ces études n'est pas fiable et est donc à éviter.

Conclusion

Dans les études pré-post, et par extension aussi dans les synthèses méthodiques avec méta-analyse de ce type d'études, l'ampleur de l'effet est déterminée par la différence entre une mesure avant et une mesure après l'intervention. Pour pouvoir tirer une conclusion valide, il est nécessaire de comparer avec un groupe dans lequel l'intervention n'est pas appliquée et de corriger pour tenir compte des facteurs de confusion.

Références

- 1. de Caluwé JR, Vandeput D, Poelman T. Comment traiter une tendinopathie rotulienne ? MinervaF 2017;16(10):241-4.
- 2. Everhart JS, Cole D, Sojka JH, et al. Treatment options for patellar tendinopathy: a systematic review. Arthroscopy 2017;33:861-72. DOI: 10.1016/j.arthro.2016.11.007
- 3. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Hétérogénéité dans les synthèses méthodiques et méta-analyses. MinervaF 2007;6(10):160.
- 4. Sedgwick P. Before and after study designs. BMJ 2014;349:g5074. DOI: 10.1136/bmj.g5074