

Décembre 2010

volume 9 ~ numéro 11

# Minerva<sup>f</sup>

## Evidence-Based Medicine pour la première ligne

### Editorial

Collaboration médecins généralistes et spécialistes  
au profit du patient : perspectives

I. Heymans

125

### Minerva

Tiotropium pour l'asthme aussi ?

P. Chevalier

126

Diagnostic ambulatoire d'infections sévères  
chez les enfants

B. Michiels

128

Benzodiazépines lors du sevrage alcoolique

D. Lamy

130

Infections urinaires chez la femme :  
cinq options thérapeutiques

S. Heytens, T. Christiaens

132

Education individuelle :  
efficace en cas de diabète de type 2 ?

H. Bastiaens

134

### Concepts et outils en EBM

Arrêt prématuré des études

P. Chevalier

136

### Glossaire



## Colophon

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



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](http://www.isdbweb.org)

collaborateurs

- **Comité de rédaction**

Rédacteurs en chef : Pierre Chevalier, Marc Lemiengre  
Adjoints aux rédacteurs en chef : Anne Vanwelde, Tom Poelman

- **Membres de la rédaction**

Paul De Cort, Michel De Jonghe,  
Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

- **Secrétariat de rédaction**

MinervaF : Anne De Waele  
✉ CAMG-UCL, Tour Pasteur 53/5360  
B-1200 Bruxelles  
☎ 02 764 53 44  
✉ [anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

Minerva secrétariat central : Brenda Dierickx

✉ UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent  
☎ 09 332 24 55 ~ ✉ 09 332 49 67  
✉ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

- **Traductions**

Pierre Chevalier, Christine Vandeveld, Kris Soenen

- **Conception graphique et mise en pages**

Kris Soenen

- **Imprimeur**

Drukkerij Creative Printing

- **Editeur responsable**

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

- **Version électronique de Minerva**

Peut être consultée sur le site [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### 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.

avec le soutien de

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



#### Ont collaboré à ce numéro :

- H. Bastiaens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent
- I. Heymans, médecin généraliste et de santé publique, secrétaire générale de la Fédération des Maisons Médicales et des Collectifs de Santé francophones
- S. Heytens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent
- D. Lamy, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

décembre 2010

Le généraliste, par sa fonction de synthèse et d'intégration, est amené à se coordonner avec un grand nombre de spécialistes. Chaque généraliste a son carnet d'adresses. Des contacts noués au fil de sa pratique, avec lesquels il y a « même longueur d'onde » sur la manière de prendre les patients en charge. De préférence des spécialistes qui donnent des informations, des nouvelles du patient, le renvoient pour un accompagnement conjoint, sont disponibles pour un conseil par téléphone. Lorsque le patient s'adresse directement à la médecine spécialisée, la prise de contact dépendra du spécialiste en question, de ce qu'il juge utile, de la place qu'il accorde au généraliste...

Notre système de soins, par son mode de financement, par l'absence d'échelonnement et de partage clair des tâches, n'encourage pas la collaboration, mais plutôt la concurrence entre acteurs, sans privilégier la première ligne de soins.

Comment permettre des méthodes de collaboration planifiées, intégrées dans la pratique quotidienne, adaptées à chaque patient individuel, et qui ne dépendent pas uniquement de l'initiative et de la bonne volonté de chaque acteur ?

Une récente revue de littérature<sup>1</sup> s'est concentrée sur la « communication interactive » entre spécialistes et généralistes, c'est-à-dire soutenue via différents média : rencontres, consultations conjointes, vidéoconférences, rendez-vous téléphoniques, échanges de courriels, notes électroniques partagées, ... Ses résultats sont éloquentes : abaissement des taux d'hémoglobine glyquée lorsque l'interaction est organisée entre généralistes et diabétologues ; amélioration des indicateurs sur les échelles de mesure de la dépression lorsqu'il y a interaction entre généralistes et psychiatres. Les résultats obtenus sont parfois supérieurs à ceux de protocoles thérapeutiques basés sur une intervention médicamenteuse !

Les Systèmes Intégrés de Soins à Domicile, les trajets de soins pour diabétiques et insuffisants rénaux, les réseaux multidisciplinaires locaux sont autant de tentatives pour soutenir une meilleure coordination entre acteurs de soins, et notamment entre généralistes et spécialistes. Ces initiatives (plus ou moins controversées, plus ou moins réussies) ont le mérite de replacer le généraliste comme acteur incontournable dans l'accompagnement au long cours des patients.

La coordination des activités est un pas en avant, mais dont l'organisation actuelle semble ne pas considérer un élément essentiel : le dialogue entre les acteurs. Plus que de se coordonner, il s'agit de collaborer : travailler ensemble, autour d'un même patient.

La différence qualitative entre deux manières de se « coordonner » peut être décrite dans la distinction entre « coordination organisationnelle » et « coordination relationnelle »<sup>2</sup>. La plupart des mesures mises en place en Belgique relèvent de la coordination organisationnelle ; des mécanismes formels visent à augmenter la qualité et l'efficacité des interactions entre acteurs. La coordination relationnelle se réfère à l'interaction entre des acteurs sensés collaborer. Elle nécessite 4 dimensions de communication : fréquente, opportune, exacte (précise) et visant la résolution de problèmes. Et trois dimensions relationnelles : le partage de connaissances, des buts communs, et le respect mutuel.

Les cercles de médecins généralistes sont un bel exemple de travail en commun entre généralistes. Ils font émerger des collaborations et des projets nouveaux. Ceux-ci pourraient être le point d'appui de l'organisation d'un dialogue avec les hôpitaux de référence. Certains cercles ont déjà pris des initiatives dans ce sens.

Des expériences pilotes (sous forme de recherche-action) permettent de développer les conditions de la collaboration, à partir d'un contexte et par les acteurs locaux. Certaines ont permis de tirer des leçons qui les rendent reproductibles en d'autres lieux. Les projets SYLOS développés à Antwerpen, Bruxelles et Malmédyl<sup>3</sup> ont montré des résultats positifs à partir de rencontres régulières entre acteurs autour de cas pratiques (e.a. prises de décisions en commun par des internistes et des généralistes, ...). Pourquoi ne pas lancer d'autres projets du même type à l'initiative de cercles de médecins généralistes, moyennant un financement approprié ? Par exemple avec un hôpital psychiatrique, dans le cadre du virage ambulatoire de gestion de problèmes psychiatriques, qui s'amorce suite à la déclaration pour la santé mentale en Europe<sup>4</sup> ? Une manière de réaffirmer la place de la première ligne...

Se respecter mutuellement, reconnaître les compétences de chacun, se partager les tâches et les fonctions, ensemble, par le dialogue, en fonction des besoins locaux. Oser confier son patient à l'autre, spécialiste ou généraliste. Au-delà de quelques bonnes volontés. Encore mieux : en collaboration avec le patient lui-même, son entourage, et les autres acteurs de soins. C'est possible.

1. Foy R, Hempel S, Rubenstein L, et al. Meta-analysis: effect of interactive communication between collaborating primary care physicians and specialists. *Ann Intern Med* 2010;152:247-58.  
2. Longest BB, Young CJ. Coordination and communication. In: Shortell M, Kaluzny AD, eds. *Health Care Management: Organizations Design and Behavior*. 4th ed. Albany, NY: DelmarThomson Learning;1999:210-43.

3. Unger JP. Les systèmes locaux de santé (SYLOS), une démarche de recherche-action pour l'amélioration de la coordination entre hôpital et médecins généralistes. *Santé Conjugée* n° 30, oct 2004, p. 29-32.  
4. OMS. Déclaration sur la santé mentale pour l'Europe. Helsinki, 2005.

# Tiotropium pour l'asthme aussi ?

- **Question clinique** Chez des adultes dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par un traitement par CSI, l'ajout de tiotropium est-il supérieur en efficacité (DEP matinal) au doublement de la dose de CSI et non inférieur à l'ajout de salmétérol (LABA) ?
- **Contexte** En cas de contrôle inadéquat de l'asthme chez un adulte par un traitement de corticostéroïdes inhalés (CSI) à doses légères à modérées, les guides de pratique recommandent d'y ajouter un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action (LABA), un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou d'augmenter la dose de CSI<sup>1</sup>. Pour traiter la crise d'asthme, l'ipratropium peut être utilisé en cas d'intolérance aux  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action (SABA)<sup>1</sup>. Pour le traitement de fond de l'asthme, les anticholinergiques ne sont actuellement pas recommandés. Le tiotropium pourrait-il être indiqué ?

**Analyse**  
P. Chevalier

**Référence**  
Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; for the NHLBI Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1715-26. (TALC-study)

## Population étudiée

- 826 patients asthmatiques (asthme confirmé par un test positif d'hypersensibilité bronchique ou une réversibilité sous bronchodilatateur), avec VEMS >40% de la valeur prédite, non fumeurs (<10 paquets-années), âgés d'au moins 18 ans (âge moyen de 42,2 ans (ET  $\pm 12,3$  ans)) pour une période d'inclusion avant 2 études (BASALT avec asthme léger à modéré (n=342), étude TALC ici analysée (n=210) ou exclus ensuite (n=274))
- 210 patients dans TALC si pas de contre-indication à la semaine 4 d'inclusion au tiotropium, VEMS  $\leq 70\%$ , ou un asthme non contrôlé dans les 2 dernières semaines de la période d'inclusion (critères précis mentionnés) ; 33% d'hommes ; durée moyenne de l'asthme de 26,1 $\pm$ 14,1 ans, IMC moyen de 31,4 $\pm$ 8,8 kg/m<sup>2</sup>
- exclusion (non mentionnée dans la publication mais disponible sur le web) : médicaments pour l'asthme ou médicaments contre-indiqués en association avec les médicaments évalués, pathologie médicale significative ou affection pulmonaire autre que l'asthme, dysfonction des cordes vocales, infection respiratoire ou exacerbation d'asthme dans les 4 semaines précédentes, anamnèse d'asthme à risque vital dans les 5 années précédentes, grossesse ou absence de contraception si possibilité de grossesse, traitement d'hypersensibilisation autre qu'un traitement d'entretien reconnu, incapacité d'utilisation des dispositifs utilisés pour l'étude.

## Protocole d'étude

- étude randomisée en permutation, en triple aveugle, contrôlée versus placebo
- **période d'inclusion** de 826 patients : traitement par béclo-méthasone 2 bouffées de 40  $\mu$ g deux fois par jour (Qvar®) à l'exclusion de tout autre médicament anti-asthmatique
- étude TALC : en plus de la dose de béclo-méthasone, traitement successif par séquences de 14 semaines avec périodes de lavage de 2 semaines entre les séquences ; séquences de tiotropium (18  $\mu$ g), salmétérol (50  $\mu$ g) ou CSI doublé (80  $\mu$ g 2 x/j) et placebo correspondant (donc chaque fois 3 aérosols différents) dans un ordre différent pour les 3 bras
- durée d'étude : 52 semaines
- valeurs basales réévaluées avant chaque séquence.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : Débit Expiratoire de Pointe (DEP) matinal
- critères secondaires : VEMS prébronchodilatation, nombre de jours avec asthme contrôlé (sans symptôme ni recours à un bronchodilatateur autre), symptômes d'asthme, recours à un bronchodilatateur, exacerbations d'asthme (symptômes accrus avec recours à un autre traitement), recours à des soins de santé, biomarqueurs de l'inflammation des voies respiratoires, questionnaires validés (Asthma Control Questionnaire, Asthma Symptom Utility Index, Asthma Quality-of-Life Questionnaire)
- analyse en intention de traiter.

## Résultats

- 36 arrêts de traitement (15%)
- critère primaire, DEP matinal : 25,8 L/min plus haut sous tiotropium que sous CSI doublé (avec IC à 95% de 14,4 à 37,1 et p<0,001) ; pas de différence significative entre tiotropium et salmétérol (6,4 L/min avec IC à 95% de -4,8 à 17,5 et p=0,26)
- critères secondaires : pour le tiotropium versus CSI à double dose, amélioration significative du VEMS prébronchodilatation (p=0,004), du nombre de jours avec asthme contrôlé (différence de 0,079 ; p=0,01), du score de symptômes quotidiens (p<0,001), de l'Asthma Control Questionnaire (p=0,02) ; pas de différence significative pour ces critères entre le tiotropium et le salmétérol (sauf pour le VEMS prébronchodilatation).

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que lorsqu'il est ajouté à un glucocorticoïde inhalé, le tiotropium améliore les symptômes et la fonction respiratoire chez des patients avec un asthme non contrôlé. Cette efficacité semble équivalente à celle de l'ajout de salmétérol.

**Financement** : National Heart, Lung, and Blood Institute ; aérosols de béclo-méthasone et de tiotropium (et placebo) fournis par les firmes Boehringer-Ingelheim et Teva commercialisant le tiotropium, qui ne sont intervenues à aucun stade de la recherche.

**Conflits d'intérêt** : 15 des 33 auteurs déclarent une absence de conflit ; les autres déclarent avoir reçu des honoraires de différentes firmes à titres divers, dont 3 auteurs des honoraires provenant de la firme Boehringer-Ingelheim ; cette firme a financé des recherches dans le cadre du NHLBI pour 6 des auteurs (mentionnés sur le site de la revue).

Références: voir site web

## Considérations sur la méthodologie

Cette RCT est bâtie sur un protocole solide, mais les critères de répartition préférentielle dans une des 2 études (BASALT et TALC) ne sont pas mentionnés. L'étude est en permutation avec périodes de lavage. Ce type de protocole comprend un risque de persistance de l'effet du traitement précédent (carryover effects) et les auteurs l'observent effectivement, de manière minime pour les tests de fonction pulmonaire mais plus franchement pour les jours de contrôle de l'asthme. Cet effet est cependant corrigé dans les calculs qui se basent sur une comparaison avec les valeurs à l'initiation de chaque séquence de traitement. L'échantillon prévu initialement a été réduit (par déficit de recrutement ?) mais il est suffisant pour assurer une puissance de 90% pour le critère primaire avec un taux de sorties d'étude de 10% (qui est en fait de 15%), pour montrer une différence de 10,6 L/min pour le DEP matinal. Ce critère est déterminé par l'effet d'autres ajouts thérapeutiques (tiotropium ajouté aux CSI, CSI doublés) mais non en fonction de la pertinence clinique de cette différence. Ceci concerne l'étude de supériorité. Pour l'étude d'infériorité, la même borne est utilisée, et non une borne réduite (de moitié), ce qui n'est pas correct. Les auteurs acceptent que leur choix de critère primaire (DEP matinal) soit sujet à discussion mais le défendent en précisant qu'il est celui d'autres études et que les améliorations de la fonction pulmonaire acquises sous tiotropium s'accompagnent d'amélioration des symptômes de l'asthme et de la proportion des jours d'asthme contrôlé. Ces arguments ne sont pas recevables (voir paragraphe suivant).

## Mise en perspective des résultats

Cette étude avance donc une supériorité de l'ajout de tiotropium versus doublement des doses de CSI et une non infériorité de l'ajout de tiotropium versus ajout de salmétérol. Il n'y a pas d'analyse statistique pour les exacerbations d'asthme, élément cependant mentionné comme critère secondaire dans le protocole d'étude. Ce critère est reconnu comme un indicateur de contrôle de la pathologie et d'utilisation de ressources<sup>2</sup> ; pour les LABAs une efficacité est montrée pour ce critère<sup>3</sup>. Les auteurs de cette étude reconnaissent dans leur discussion la nécessité d'une évaluation pour ce critère avant de proposer de modifier la pratique.

Les doses de tiotropium et de salmétérol utilisées correspondent bien aux doses recommandées en Belgique ; pour le bécloéthasone (QVAR®) les doses utilisées de 160 et 320 µg par jour (en 2 administrations) sont légèrement inférieures aux doses quotidiennes utilisables et recommandées chez nous (200 à 400 µg par jour en 2x).

Une dose de CSI doublée est-elle un bon comparateur ? C'est effectivement une alternative à l'ajout d'un LABA telle que proposée dans les guides de pratique. Les auteurs soulignent eux-mêmes dans leur discussion les arguments

non concordants d'études ou de synthèses de la Cochrane Collaboration (mais datant d'au moins 5 ans). Nous avons analysé une source plus récente<sup>4</sup> dans Minerva<sup>5</sup> qui ne montrait pas de différence significative d'un quadruplement de dose versus placebo pour le nombre des exacerbations nécessitant un recours à un corticostéroïde oral.

Soulignons enfin, comme d'autres<sup>2</sup>, le nombre relativement faible de participants et la courte durée d'étude. Tous ces éléments invitent à attendre les résultats d'autres études (en cours) avant de conclure à l'efficacité du tiotropium dans le traitement d'entretien de l'asthme, en ajout à un CSI. Le traitement de base, comme il se doit dans l'asthme, reste un CSI.

## Effets indésirables

Si une non infériorité (au moins) du tiotropium versus LABA, en ajout à un CSI, est confirmée dans l'asthme, le débat deviendra plus âpre concernant leurs effets indésirables respectifs. Ce débat a déjà eu lieu pour le traitement de la BPCO. Pour les LABAs, après une attaque en règle<sup>6,7</sup>, l'analyse de l'étude TORCH<sup>8,9</sup> et une méta-analyse<sup>10,11</sup> mettaient en doute la surmortalité évoquée avec les LABAs dans la première méta-analyse. Pour le tiotropium, une première méta-analyse<sup>12</sup> jetait un doute sur la sécurité cardiovasculaire des anticholinergiques, mais ce risque était ensuite rejeté dans une méta-analyse concernant le tiotropium<sup>13,14</sup> tout en étant confirmé pour l'ipratropium<sup>15,16</sup>.

Pour le traitement de l'asthme, une méta-analyse<sup>17,18</sup> montre pour les LABAs versus placebo, un risque accru d'exacerbations sévères et même de décès chez des patients asthmatiques. Un effet protecteur des corticostéroïdes inhalés contre ce risque lié aux LABAs a fait l'objet de très nombreuses discussions et la FDA, sur base d'une revue de la littérature et consensus d'experts, a recommandé de ne plus utiliser les LABAs sans CSI dans l'asthme<sup>19</sup>.

La reconnaissance d'une indication traitement de l'asthme pour le tiotropium entraînerait très probablement la publication de nombreuses études contradictoires sur les effets indésirables des LABAs et du tiotropium dans l'asthme.

## Pour la pratique

En cas de non contrôle de l'asthme par une dose faible de corticostéroïdes inhalés (CSI), les guides de pratique<sup>1</sup> recommandent d'y ajouter un LABA, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou de doubler la dose de CSI. Cette étude montre que le tiotropium pourrait être une alternative mais il est trop tôt, par manque de preuve solide d'efficacité et de sécurité, pour conclure à la nécessité d'un changement des recommandations actuelles.

### Noms de médicaments

- tiotropium: Spiriva®
- salmétérol: Serevent®

## Conclusion de Minerva

Cette étude de courte durée et sur un nombre faible de patients adultes asthmatiques montre que l'ajout du tiotropium à un CSI à faible dose en cas d'asthme mal contrôlé est supérieur au doublement de la dose de CSI et non inférieur à l'ajout de salmétérol. Les limites de cette étude demandent confirmation de ses résultats.



# Diagnostic ambulatoire d'infections sévères chez les enfants

- **Question clinique** Quelle est la valeur diagnostique de signes cliniques pour confirmer ou exclure une infection sévère chez des enfants en contexte ambulatoire ?
- **Contexte** Un diagnostic précoce et exact des infections sévères chez les enfants est essentiel pour en diminuer la morbi-mortalité. Une infection sévère menaçant le pronostic vital demande une référence et un traitement rapides. En pratique de médecine générale, la prévalence d'infections sévères chez l'enfant est inférieure à 1%<sup>1</sup>, ce qui peut parfois conduire à n'être pas assez attentif à des signes d'alerte. Faire la différence avec une infection banale, bénigne, n'est pas toujours facile certainement au stade précoce d'une infection sévère.

**Analyse**  
B. Michiels

## Référence

Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, et al; European Research Network on Recognizing Serious Infection investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 2010;375:834-45.

## Méthodologie

Synthèse méthodique

Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE, DARE, CINAHL jusqu'en juin 2009
- listes de référence des articles isolés et des guides de pratique (National Institute for Health and Clinical Excellence)
- base de données Medion des synthèses méthodiques
- experts.

Études sélectionnées

- études évaluant la valeur diagnostique de signes cliniques ou de scores prédictifs pour le diagnostic d'infections sévères chez des enfants en contexte ambulatoire (médecins généralistes, pédiatres, services d'urgence)
- exclusion : études incluant moins de 20 participants, effectuées dans des pays en voie de développement, évaluant la précision d'imagerie, de tests de laboratoire ou invasifs, recherches avec un **biais de spectre** ou une liste de référence non valide.

Population étudiée

- enfants âgés de 1 mois à 18 ans, sans immunosuppression, avec infection sévère (septicémie, méningite, pneumonie, ostéomyélite, cellulite, gastro-entérite avec déshydratation, infection urinaire compliquée, infection respiratoire virale avec hypoxie).

## Mesure des résultats

- **rapports de vraisemblances** positifs (LR+) et négatifs (LR-) pour chaque signe clinique ; un LR+ supérieur à 5 est considéré comme un voyant rouge (signe d'alarme) ; un LR- inférieur à 0,2 comme un argument d'exclusion
- **probabilité pré et post test.**

## Résultats

- sélection de 30 études parmi les 1939 publications pertinentes isolées ; prévalence moyenne d'infections sévères de 15,4% (IQR 8,0 à 23,2)

- voyants rouges pour les signes respiratoires et circulatoires : cyanose (LR+ entre 2,66 et 52,20), tachypnée (LR+ entre 1,26 et 9,78), circulation périphérique déficiente (LR+ entre 2,39 et 38,80)
- voyants rouges pour d'autres signes : pétéchies (LR+ entre 6,18 et 83,70), signes d'irritation méningée (LR+ entre 2,57 et 275), perte de conscience (LR+ entre 19,80 et 155)
- voyants rouges dans un contexte de faible prévalence (1 étude) : inquiétude parentale (LR+ 14,40 ; IC à 95% de 9,30 à 22,10), impression d'élément qui cloche pour le médecin (LR+ 23,50 ; IC à 95% de 16,80 à 32,70) et température supérieure à 40°C (augmentation de la probabilité de 0,8% à 5,0%)
- aucune absence d'un signe clinique permettant d'exclure une infection sévère ; certaines associations avec force excluante plus élevée : une pneumonie est improbable si l'enfant n'est pas essoufflé et si les parents sont non inquiets et si le médecin juge le tableau cohérent (LR- 0,07 avec IC à 95% de 0,01 à 0,45)
- le score Yale Observation Scale montre de faibles forces probante et excluante.

## Conclusion des auteurs

Les voyants rouges pour une infection sévère chez un enfant identifiés dans ces études devraient être utilisés dans la pratique, mais des maladies sérieuses pourraient échapper en l'absence de mesures de précaution. Il reste à déterminer le niveau de risque nécessitant une action clinique.

**Financement :** Health Technology Assessment et le National Institute for Health Research National School for Primary Care Research.

**Conflits d'intérêt :** absence de conflits d'intérêt.



1. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:538-46.
2. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.
3. Bang A, Chaturvedi P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J Pediatr* 2009;76:599-604.
4. Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010;340:c1594.
5. Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 2008;371:135-42.
6. Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, et al. NHC-Standaard Kinderen met koorts. *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.
7. NICE. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. *NICE clinical guideline* 47, May 2007.

## Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique bien élaborée évaluant la précision diagnostique de signes cliniques dans le cadre d'infections sévères chez des enfants rend compte de manière très claire des preuves trouvées : rapports de vraisemblance mais aussi probabilités pré et post tests illustrées graphiquement. La sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études est faite par 2 chercheurs indépendamment l'un de l'autre. La plupart des études se voient attribuer un score de faible qualité et une seule étude<sup>1</sup> est effectuée en pratique de médecine générale. Une forte hétérogénéité est observée pour le contexte, pour la probabilité pré test, pour les critères d'inclusion tels que l'âge et les seuils utilisés. Certaines études ont été effectuées avant la généralisation de la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* et contre le pneumocoque.

## Mise en perspective des résultats

Cette synthèse méthodique a pour seul but d'évaluer la valeur diagnostique de signes d'alarme cliniques chez des enfants avec une infection sévère qui doivent conduire à une action pouvant sauver la vie. La corrélation entre le diagnostic définitif après référence ou examens diagnostiques complémentaires n'est pas analysée. Une forte variation en termes de force probante des signes cliniques est constatée entre les études. Un problème itératif dans les études cliniques diagnostiques est la différence en valeur diagnostique de symptômes activement recherchés versus symptômes spontanément déclarés. La grande variabilité inter observateurs pour les signes cliniques tels que la couleur de peau ou la circulation périphérique diminue de façon importante l'applicabilité diagnostique et l'extrapolabilité. Un test de référence uniforme pour un ensemble d'infections sévères différentes n'est pas possible et certains signes cliniques sont également utilisés dans le diagnostic final de certains tests de référence, telle la cyanose en cas de septicémie. Les études montrent aussi que les voyants rouges sont peu fréquents lors d'infections sévères ; leur absence n'est pas un facteur de réassurance (beaucoup de faux négatifs). L'étude d'Ann Van den Bruel en 2007<sup>1</sup> qui se déroule en première ligne de soins (première consultation, sans référence), est la plus pertinente pour le médecin généraliste. Dans ce contexte de médecine générale à faible prévalence d'infection sévère (0,78%), une température corporelle fort élevée a une force probante de 5 à 10, ce qui apporte une probabilité post test limitée à 5%. Cette constatation est en contraste flagrant avec le fait que les parents sont souvent inquiets pour la fièvre observée chez leur enfant et qu'ils consultent un médecin pour ce motif.

Dans un contexte de haute prévalence d'infections sévères, la température n'a aucune valeur diagnostique, probablement au moins partiellement parce que la fièvre est un des facteurs d'inclusion.

Le score clinique prédictif le mieux connu, le Yale Observation Scale<sup>2</sup>, est de piètre valeur probante et excluante, certainement en excluant les 2 études les plus anciennes effectuées avant le début de la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae*. Ce score est basé sur les observations suivantes : plaintes du bébé, réactions à des stimuli parentaux, degré de conscience, couleur de peau, hydratation et comportement social interactif. Il a montré son utilité principale en deuxième et troisième lignes de soins avec une forte prévalence d'infections sévères chez des enfants très jeunes<sup>3</sup>. Une étude prospective récente, effectuée en Australie<sup>4</sup> chez des enfants (n=15 781) âgés de moins de 5 ans vus en service d'urgences pédiatriques de 3ème ligne montre qu'un mal être général visible, une température élevée, une absence de prise de liquides dans les dernières 24 heures, un temps de revascularisation capillaire augmenté et des pathologies chroniques sous-jacentes sont les facteurs prédictifs principaux. Des plaintes urinaires et la toux sont spécifiques respectivement d'infections urinaires et de pneumonie. Le Young Infants Clinical Signs Study Group de l'OMS<sup>5</sup> aboutit, dans des pays en voie de développement, à des arguments fort probants à peu près les mêmes, tels qu'un état de conscience diminué, des convulsions, une cyanose, une tachypnée et une mauvaise circulation périphérique.

## Pour la pratique

Les signes d'alarme proposés par le NHG-standaard<sup>6</sup> comme indicateurs pour une référence immédiate d'enfants malades vers un service d'urgences pédiatriques (altération de l'état de conscience, convulsions, cyanose, circulation périphérique déficitaire, pétéchies, irritation méningée et tachypnée) sont étayés par la présente synthèse méthodique. La seule étude effectuée en première ligne de soins<sup>1</sup> y ajoute les arguments suivants, associés, comme forts probants d'une infection sévère chez un enfant : impression du médecin de quelque chose qui cloche, déclaration des parents d'un signe non habituel, dyspnée et fièvre élevée. Si ces signes d'alarme ne sont pas ou incomplètement présents, des examens complémentaires peuvent être effectués (prise de sang, radiographie du thorax, culture d'urines) et/ou un suivi attentif convenu avec les parents. Cette démarche est également proposée par NICE dans son guide de pratique<sup>7</sup> concernant la fièvre chez l'enfant.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique montre que des arguments fort probants d'infections sévères chez les enfants sont rares dans un contexte de première ligne de soins. L'impression du clinicien que quelque chose cloche ou non et l'inquiétude des parents sont des données importantes si elles s'ajoutent à d'autres informations telles qu'une fièvre élevée, une cyanose, une tachypnée, une circulation périphérique déficiente et des pétéchies. Les seuils d'action clinique doivent encore être précisés.



# Benzodiazépines lors du sevrage alcoolique

- **Question clinique** Quelles sont l'efficacité et la sécurité des benzodiazépines lors d'un sevrage alcoolique ?
- **Contexte** L'abus d'alcool et la dépendance à l'alcool représentent, partout dans le monde, un réel problème de santé publique, avec des conséquences personnelles, sociales et judiciaires. Les benzodiazépines sont largement utilisées pour le traitement des symptômes du sevrage alcoolique. Une précédente méta-analyse<sup>1</sup> ne permettait pas de conclusion quant à l'efficacité et à la sécurité des benzodiazépines dans cette indication. Une mise à jour de l'évaluation comparative globale entre benzodiazépines et entre les benzodiazépines et d'autres médicaments était la bienvenue étant donné de nouvelles publications.

**Analyse**  
D. Lamy

**Référence**  
Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- Cochrane Drugs and Alcohol Group Register of Trials (Décembre 2009), PubMed (1966 -2009), EMBASE (1988-2009), CINAHL (1982-2009), EconLIT (1969-2009)
- consultation des listes de références des articles sélectionnés, des actes de conférences et d'experts dans le domaine.

### Études sélectionnées

- études randomisées contrôlées analysant l'efficacité, la sécurité et le rapport risque/bénéfice de benzodiazépines pour le sevrage alcoolique
- évaluation d'une benzodiazépine (BZD) utilisée seule ou en association avec un autre médicament
- comparaison versus placebo (N=11), autre médicament (N=42), autre benzodiazépine (N=18) ou versus autre médicament seul en cas d'association (N=3)
- 64 études incluses sur 695 identifiées, dont 26 en Europe
- pas de critère d'exclusion mentionné pour les études.

### Population étudiée

- 4 309 patients dépendants de l'alcool, diagnostiqués selon les critères appropriés du DSM IV ou de l'ICD, présentant des symptômes de sevrage quelle qu'en soit la sévérité
- patients inclus indépendamment de l'âge, du sexe, de la nationalité et du traitement ambulatoire ou hospitalier.

## Mesure des résultats

- critères primaires d'efficacité :
  - ~ nombre de sujets présentant des crises convulsives
  - ~ nombre de sujets présentant un delirium
  - ~ nombre de sujets présentant des signes de sevrage (score CIWA-Ar)
  - ~ amélioration globale du syndrome de sevrage (évaluation du médecin, du patient)
  - ~ craving
- critères primaires de sécurité :
  - ~ nombre de sujets avec au moins 1 effet indésirable
  - ~ nombre de sujets avec effet indésirable sévère, à risque vital

- critères primaires d'acceptabilité :
  - ~ sorties d'étude
  - ~ sorties d'étude pour effet indésirable.

## Résultats

- benzodiazépines versus placebo : survenue de crises convulsives : seul critère pour lequel un bénéfice statistiquement significatif des benzodiazépines est observé (N = 3, n = 324) : **RR 0,16 (IC à 95% de 0,04 à 0,69)**
- benzodiazépines versus autres médicaments : aucune différence statistiquement significative
- benzodiazépines comparées : aucune différence statistiquement significative
- dose fixe de BZD versus doses variables en fonction des symptômes : aucune différence statistiquement significative.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les benzodiazépines montrent un effet bénéfique vis-à-vis des symptômes de sevrage alcoolique, en particulier les crises convulsives, en comparaison avec le placebo et un effet bénéfique potentiel pour beaucoup de critères en comparaison avec d'autres médicaments. Néanmoins, aucune conclusion définitive quant à l'efficacité et à la sécurité des benzodiazépines n'est possible, à cause de l'hétérogénéité des études, tant dans le type d'intervention que dans l'évaluation des résultats.

**Financement** : interne par le Department of Epidemiology, ASL RM/E Rome, Italie et externe par AIFA (Italian Pharmaceutical Agency), Italie.

**Conflits d'intérêt** : aucune mention.

1. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
2. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.
3. Le syndrome de sevrage alcoolique. Le prévoir, le prévenir, le repérer et le traiter. *Rev Prescr* 2006;26:592-601.

4. The National Clinical Guideline Centre for acute and chronic conditions. Alcohol use disorders: diagnosis and clinical management of alcohol-related physical complications. *Clinical Guideline 100. National Clinical Guidelines Centre, 2010.*



## Considérations sur la méthodologie

Il s'agit d'une révision d'une précédente méta-analyse<sup>1</sup>. La méthodologie rigoureuse utilisée est celle proposée par la Cochrane Collaboration : recherche exhaustive dans la littérature (dans plusieurs bases de données), sélection et exclusion des études suivant des critères prédéterminés précis, validation de la qualité méthodologique des études (évaluation des risques de biais : **séquence d'attribution**, **secret d'attribution**, double aveugle et mention incomplète des données), extraction des données indépendamment par 2 chercheurs, analyse de l'hétérogénéité (**test I<sup>2</sup>** et **Chi<sup>2</sup>**), analyses de sensibilité prévues. Les auteurs n'ont cependant pas réalisé de **funnel plot** à la recherche d'un biais de publication en justifiant cette absence par le faible échantillon des études et l'absence de résultats significatifs dans celles-ci. La pauvreté des études originales n'a cependant pas permis de tirer des enseignements solides de cette méta-analyse, peut-être par manque de puissance.

## Interprétation des résultats

Malgré la multiplicité des critères de jugement choisis par les auteurs, cette nouvelle méta-analyse apporte très peu par rapport à la précédente. Les crises convulsives ne représentent qu'un seul des symptômes de sevrage (tremblements, insomnie, cauchemars, hallucinations auditives, visuelles ou tactiles, agitation, absence de repos, trémulations, delirium).

Les auteurs relèvent que les benzodiazépines offrent un bénéfice statistiquement significatif pour diminuer le risque de survenue de crises convulsives du sevrage alcoolique, en comparaison avec le placebo, mais avec un intervalle de confiance fort large. Par contre, ils ne trouvent aucune preuve de supériorité par rapport aux autres médicaments, notamment en comparaison avec les anti-convulsivants, et cela quelle que soit la benzodiazépine (à courte ou longue durée d'action).

Les autres questions prévues (comparaison de benzodiazépines entre elles, combinaison benzodiazépine-autre molécule versus autre molécule, types d'intervention) n'ont pas apporté de résultats quantitatifs suffisants pour en tirer des conclusions statistiquement significatives.

## Mise en perspective des résultats

Une autre synthèse de la Cochrane Collaboration réalisée par les mêmes auteurs<sup>2</sup> et suivant un protocole identique évalue l'efficacité des médicaments anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, gabapentine, oxcarbazépine, topiramate, valproate) dans le syndrome de sevrage alcoolique également. Dans les 17 études anti-convulsivant versus placebo, aucune différence statistiquement significative n'est observée pour tous les critères de jugement (identiques à ceux choisis dans la méta-analyse analysée ici). Versus autre médicament, seule une différence en faveur de la carbamazépine versus benzodiazépine (oxazépam et lorazépam) est observée, pour un seul critère (symptômes au score CIWA-Ar).

## Pour la pratique

Au cours d'un sevrage alcoolique, l'apparition d'une anxiété, d'une agitation, de tremblements, d'une sudation excessive, d'une altération de la conscience ou d'hallucinations conduit à évoquer l'apparition d'une forme sévère de syndrome de sevrage, particulièrement du risque de convulsions<sup>3</sup>. L'administration de benzodiazépines pour traiter les symptômes d'un sevrage alcoolique est classiquement recommandée, sans préférence établie pour un médicament en particulier<sup>4</sup>. Une précédente méta-analyse<sup>1</sup> ne permettait pas de conclusion solide pour étayer cette recommandation. Cette nouvelle méta-analyse, basée sur de nombreuses petites études, n'apporte qu'une preuve faible d'un intérêt versus placebo pour le seul critère crises convulsives liées au sevrage alcoolique mais ne remet pas la recommandation en cause. Nous ne disposons pas de preuve d'efficacité des anti-épileptiques versus placebo dans cette indication.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre l'efficacité des benzodiazépines pour diminuer le risque de survenue de crises convulsives lors d'un sevrage alcoolique ; elle n'apporte aucune preuve d'un bénéfice d'un médicament (ou de leur association) versus un autre.



# Infections urinaires chez la femme : cinq options thérapeutiques

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques sur la sévérité et la durée des plaintes chez des femmes âgées de 18 à 70 ans non enceintes en cas de suspicion d'une infection des voies urinaires ?
- **Contexte** Environ 60% des femmes présentant des plaintes urinaires ont une infection urinaire selon le critère classique de Kass ( $>10^5$  cfu/ml)<sup>1-4</sup>. Des tests sur tigelette comme un algorithme clinique sont une aide pour le diagnostic d'une infection urinaire. La force excluante des 2 stratégies est cependant faible<sup>3,4</sup>. Les auteurs de cette étude évaluent si versus prescription immédiate d'antibiotique, d'autres stratégies de prise en charge sont moins performantes dans le soulagement des symptômes.

## Analyse

S. Heytens,  
T. Christiaens

## Référence

Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c199.

## Population étudiée

- 309 femmes non enceintes, âgées en moyenne de 42 ans (ET 15), avec suspicion d'infection urinaire non compliquée, recrutées par des médecins généralistes et des infirmières dans le sud de l'Angleterre
- critères d'exclusion : antibiothérapie immédiatement nécessaire (grossesse, pyélonéphrite, nausées, vomissements ou autre symptôme systémique sévère), plus de 75 ans, psychose, démence, soins terminaux.

## Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en ouvert
- cinq stratégies de prise en charge :
  - ~ prescription immédiate d'un antibiotique (triméthoprim 2 x 200 mg/j durant 3 jours (n=66, groupe contrôle)
  - ~ prescription différée d'un antibiotique (n=62)
  - ~ prescription d'un antibiotique selon un algorithme clinique, si présence de  $\geq 2$  symptômes/signes parmi les suivants : urines troubles, malodorantes, dysurie modérément sévère ou nycturie (n=69)
  - ~ prescription d'un antibiotique selon le résultat du test à la tigelette : nitrite ou leucocyte estérase positif + globules rouges (n=58)
  - ~ prescription d'un antibiotique en fonction du résultat d'une culture d'urines récoltées à mi-jet (n=54)
- score noté quotidiennement par le patient pour la sévérité (0=absence, 6=le pire) de leurs symptômes : dysurie, hématurie, fréquence diurne et nocturne, urines malodorantes, douleur abdominale, mal-être général, limites dans les activités quotidiennes.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : sévérité de la dysurie et sa fréquence du jour 2 au jour 4
- critères secondaires : sévérité de la douleur abdominale, mal-être général et limites dans les activités quotidiennes

du jour 2 au jour 4 ; durée des symptômes, recours à un antibiotique, nombre de consultations

- analyse en intention de traiter
- analyse post hoc en sous-groupes des femmes ayant attendu plus de 48 heures avant la prise d'un antibiotique.

## Résultats

- les femmes avec prescription immédiate d'un antibiotique : symptômes modérément sévères durant 3,5 jours
- pas de différence significative pour la sévérité et la durée des symptômes entre les différentes prises en charge
- recours à des antibiotiques : nettement moindre dans les groupes avec test par tigelette, avec culture d'urines récoltées à mi-jet, avec prescription différée d'antibiotique versus groupe prescription immédiate
- femmes avec recours à un antibiotique après 48 heures : durée des symptômes modérément sévères prolongée de 37% versus prise immédiate ; consultations moins fréquentes.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le contrôle des symptômes est le même avec les différentes stratégies thérapeutiques. L'envoi systématique d'un échantillon d'urines récoltées à mi-jet pour culture n'apporte pas d'avantage. La prescription d'un antibiotique en fonction d'un test avec une tigelette avec prescription différée d'un antibiotique ou une prescription différée sans examen peuvent contribuer à réduire l'utilisation d'antibiotiques.

**Financement** : Health Technology Programme de l'UK NHS Research and Development qui n'est pas impliqué dans le déroulement de l'étude ; la firme Bayer a fourni les tigelettes.

**Conflits d'intérêt** : 1 des auteurs déclare avoir reçu des honoraires de la firme Bayer pour consultation et travailler actuellement bénévolement pour cette firme.

1. Christiaens T, Heytens S, Verschraegen G, et al. Which bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in primary care, and what is their susceptibility pattern anno 95-96? *Acta Clinica Belgica* 1998;53:184-8.
2. De Backer D, Christiaens T, Heytens S, et al. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *E. coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption. A comparison of two surveys with 10 years interval. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:364-8.
3. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipstick) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006;529:606-12.
4. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipstick and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess* 2009;13:1-96.
5. Christiaens T, Callewaert L. Recommandations pour le bon usage des antibiotiques. La cystite chez la femme. WVVH – BAPCOC – SSMC 2001.
6. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.

## Considérations sur la méthodologie

Cette étude est bâtie sur un processus de randomisation correct. Les caractéristiques initiales des patients (telles que la sévérité des plaintes urinaires, les antécédents de cystite) sont comparables dans les différents groupes. Il y a cependant des différences quant aux prélèvements d'urines mentionnés par le médecin pour test à la tigelle ou culture mais une correction des résultats pour ces différences ne les modifient pas. Les auteurs désiraient montrer une différence de 0,5 point sur le score total avec une puissance de 80%, la pertinence de cette différence reposant sur un consensus. La taille d'échantillon requise était de 260 patientes. Ce chiffre a été atteint ( $n = 277$ ). Pour l'analyse en sous-groupe, les auteurs soulignent eux-mêmes le risque d'une **erreur de type I**. La précision de l'algorithme diagnostique utilisé a été évaluée par le même auteur dans une précédente étude<sup>3</sup>. Le choix du triméthoprim comme traitement correspond aux recommandations actuelles<sup>5,6</sup>.

## Interprétation des résultats

Les résultats semblent montrer que les stratégies de prise en charge évaluées conduisent à un contrôle des symptômes identique à celui obtenu lors d'une prescription immédiate d'antibiotique. Une prescription différée d'antibiotique et le recours à un test à la tigelle associé (en cas de test négatif) à une prescription différée permettent de réduire le recours à des antibiotiques. L'envoi systématique d'un échantillon d'urines récoltées à mi-jet pour culture n'apporte aucune plus-value versus autres stratégies. Dans le sous-groupe des femmes attendant plus de 48 heures pour prendre des antibiotiques, le contrôle symptomatique est moins bon, précisément dans le groupe devant attendre les résultats de la culture, mais non dans le groupe invité à attendre 48 heures pour prendre l'antibiotique (prescription différée). Cette observation peut être liée à une erreur statistique de type I (voir paragraphe précédent) mais aussi à une perception négative de la patiente qui doit attendre passivement de recevoir les résultats d'une culture avant de connaître le traitement approprié et de pouvoir l'initier s'il y a lieu.

## Autres études

La plupart des études effectuées à ce jour ont évalué l'utilité d'algorithmes cliniques, de tests avec tigelle ou d'une culture pour améliorer le diagnostic d'une infection des voies urinaires (IVU). Un test nitrite positif montrerait une IVU avec une précision suffisante. En cas de test nitrite né-

gatif et de test leucocyte estérase (LE) négatif également, une IVU peut être considérée comme exclue<sup>5</sup>. Les données récentes de la littérature plaident cependant pour une force excluante plus faible de l'association tests nitrite et LE négatifs<sup>3,4</sup>. Certains auteurs optent pour une démarche sans examen complémentaire, en raison d'une probabilité pré test suffisamment élevée<sup>6</sup>.

Les auteurs de l'étude ici analysée abordent le problème selon un angle fort différent. Ils prennent comme prémices une force excluante insuffisante et non améliorée aussi bien d'un algorithme clinique que d'un test avec tigelle. Ils veulent évaluer l'intérêt de démarches de prise en charge alternatives, telles qu'une prescription différée d'antibiotique, offrant une sécurité suffisante. Une étude d'observation a été publiée en même temps que cette RCT. Elle montre que les femmes présentant des plaintes sévères au moment de la consultation index se plaignent plus longtemps (50 à 60% de durée prolongée) en cas d'absence de prescription d'un antibiotique<sup>7</sup>. Ces données correspondent à celles enregistrées dans une étude belge à paraître<sup>8</sup>. D'autre part, une étude confirme qu'une IVU est, chez une femme non enceinte, une affection à guérison spontanée sans complications sévères<sup>9</sup>. Il semble donc adéquat, en cas de test nitrite négatif, de remettre une prescription différée d'antibiotique à la patiente et de lui laisser l'initiative d'une prise éventuelle.

## Pour la pratique

La démarche recommandée dans la RBP belge Cystite chez la femme<sup>5</sup> est relativement parallèle à celle proposée dans cette étude. Dans la RBP, en cas de test à la tigelle pour les nitrites positif, il est recommandé de traiter l'infection des voies urinaires (IVU). En cas de test négatif, le choix est laissé à la femme. En cas de test nitrite négatif et de test à la tigelle leuco-estérase positif, en concertation avec la patiente, le choix est ouvert entre un traitement « expérimental », un deuxième test avec une tigelle ou un test complémentaire avec dipslide (lamelle de culture rapide). Cette étude ajoute la possibilité de remettre une prescription différée d'antibiotique lors d'un test nitrite négatif. Les femmes avec suspicion d'IVU peuvent attendre 48 heures avant de recourir à un antibiotique sans risque significativement accru (sinon de persistance plus longue de 37% de symptômes modérément sévères).

## Conclusion de Minerva

Cette étude montre que chez des femmes avec suspicion d'une infection des voies urinaires, une prescription différée d'antibiotique ou une prescription immédiate d'un antibiotique en fonction d'un algorithme clinique, d'un test avec tigelle ou d'une culture n'ont pas de moins-value sur la sévérité et la durée des symptômes après 4 jours que la prescription immédiate d'un antibiotique. Une prescription différée d'antibiotique, précédée ou non d'un test à la tigelle, contribue à diminuer la prise d'antibiotiques.

7. Little P, Merriman R, Turner S, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 2010;340:b5633.

8. Heytens S, Christiaens T, De Backer D, Verschraegen G. Cystitis: symptomatology in women with suspected uncomplicated urinary

tract infection. *J Women's Health* (accepted).

7. Christiaens T, De Meyere Marc, Verschraegen G, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.

# Education individuelle : efficace en cas de diabète de type 2 ?

- **Question clinique** Pour des patients présentant un diabète de type 2, quelle est l'efficacité d'une éducation individuelle versus soins courants en termes de contrôle métabolique, de connaissances sur le diabète et de critères psychosociaux ?
- **Contexte** L'éducation des patients souffrant de diabète est considérée à l'heure actuelle comme un élément constitutif fondamental de soins corrects d'un diabète<sup>1-4</sup>. L'organisation optimale de cette éducation, l'efficacité de différentes formes d'éducation en termes de résultats sur la santé et de recours à des soins de santé ne sont pas précisés<sup>2</sup>.

## Analyse

H. Bastiaens

## Référence

Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.

## Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

### Sources consultées

- Cochrane Library, MEDLINE, Premedline, ERIC, Biosis, AMED, Psychinfo, EMBASE, CINAHL, APAIS-health, Australian Medical Index, Web of Science, dissertation abstracts and Biomed Central (jusqu'en avril 2007).

### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs ou études contrôlées, sujets âgés >18 ans, avec diabète de type 2 suivant les critères de l'OMS ou de l'ADA ; avec éducation face-à-face comme intervention principale ; avec critères de jugement portant sur des faits cliniques, sur les recours à des soins de santé ou les coûts de ceux-ci
- critères d'exclusion : sujets avec MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ou diabète de grossesse, programmes éducatifs individuels limités à une cible (par exemple les soins des pieds)
- inclusion de 9 RCTs : avec évaluation d'une éducation individuelle versus soins courants dans 6 études et versus éducation en groupe dans 3 études ; durée de contact variant de < 2 heures à >5 heures ; éducation délivrée par un éducateur et/ou un(e) diététicien(ne) dans 8 études, par des personnes sans formation médicale dans 1 étude ; suivi de 6 à 18 mois ; 3 études aux E.-U. et 1 dans chacun des pays suivants : Australie, Espagne, Hollande, Royaume-Uni, Japon et Hong-Kong.

### Population étudiée

- 1 359 patients âgés de 52 à 65 ans avec un diabète de type 2 évoluant de <3 ans à >7 ans, avec HbA1c de 6,6% à 12,2% lors de la randomisation.

## Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : HbA1c, complications du diabète, recours à des soins de santé, coûts de ceux-ci
- critères secondaires : psychosociaux, connaissance concernant le diabète, comportement et compétences pour les soins auto administrés, IMC et PA, valeurs lipidiques.

## Résultats

- critère primaire: HbA1c (voir tableau)
- critères secondaires
  - ~ IMC et PA : pas de différence entre éducation individuelle et autre intervention
  - ~ données insuffisamment précises pour les autres critères.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que leur synthèse méthodique suggère qu'une éducation individuelle versus soins habituels influence favorablement le contrôle glycémique dans un sous-groupe de patients avec une HbA1c >8% à l'inclusion. Globalement, aucune différence significative n'est observée entre ces deux approches. Le nombre faible d'études comparant éducation individuelle et en groupe ne montre pas de différence en termes d'HbA1c sur 12 à 18 mois de suivi. D'autres études sont nécessaires.

**Financement** : Australian Department of Health and Aging.

**Conflits d'intérêt** : aucun n'est connu.

Tableau : **Différence Moyenne Pondérée (DMP)** pour l'HbA1c (avec IC à 95%, valeur p) et **test I<sup>2</sup> de Higgins** entre éducation individuelle et soins courants ou éducation en groupe, pour un suivi de 6 à 9 mois ou de 12 à 18 mois.

| Interventions                                                                             | Suivi en mois | N | n   | DMP (IC à 95%, valeur p)             | I <sup>2</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---|-----|--------------------------------------|----------------|
| Éducation individuelle vs soins courants                                                  | 6 - 9         | 3 | 295 | -0,2% (-0,5 à 0,03 ; p=0,08)         | 15,6%          |
|                                                                                           | 12 - 18       | 4 | 632 | -0,1% (-0,3 à 0,1 ; p=0,33)          | 30,7%          |
| Éducation individuelle vs soins courants pour un sous-groupe avec HbA1c >8% à l'inclusion |               | 3 | 424 | <b>-0,3% (-0,5 à -0,1 ; p=0,007)</b> | 0%             |
| Éducation individuelle vs éducation en groupe                                             | 6 - 9         | 2 | 148 | <b>+0,8% (0,3 à 1,3 ; p=0,0007)</b>  | 0%             |
|                                                                                           | 12 - 18       | 2 | 112 | +0,03% (-0,02 à 0,1 ; p=0,22)        | 0%             |

N = nombre d'études pour la sommation ; n = nombre de patients inclus

1. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Recommandations de Bonne Pratique : Diabète de type 2. SSMC.
2. Loveman E, Frampton GK, Clegg AJ. The clinical effectiveness of diabetes education models for type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2008;12:1-116.
3. Funnell MM, Brown TT, Childs BP, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2010;32(suppl 1):S89-S96.
4. NICE. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 66, May 2008.
5. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-87.
6. Deakin T, Mcshane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.



## Considérations sur la méthodologie

Cette étude de Duke et coll. est une synthèse bien élaborée de la littérature. La stratégie de recherche est décrite en détail, avec recherche systématique dans plusieurs sources, les inclusions et exclusions finales ont été réalisées sur jugement indépendant de 3 auteurs. Deux chercheurs ont évalué la qualité méthodologique des publications avec leurs risques de biais, sans détailler comment ils ont procédé. Les médecins traitants n'étaient en insu que dans 2 études seulement. Le nombre de patients inclus est très faible dans certaines études (par exemple 53 dans une étude). Pour 2 études, le taux de sortie d'étude est important (64% après 12 mois et 46% après 6 mois) et l'analyse des résultats n'est pas toujours en intention de traiter. La puissance nécessaire pour montrer une différence significative pour l'HbA1c n'est calculée que dans 4 études. L'hétérogénéité est explorée au moyen d'un test  $I^2$  et si elle est présente, les résultats ne sont pas sommés. Différentes études de sensibilité étaient prévues mais n'ont pu être réalisées par manque de données. Ce manque de données limite également les réponses à un seul des critères primaires prévus.

## Mise en perspective des résultats

Une synthèse méthodique effectuée par Norris<sup>5</sup> montre, à court terme (<6 mois) un effet positif de l'éducation sur le taux d'HbA1c. Une synthèse de la Cochrane<sup>6</sup> montre aussi un effet positif d'une éducation en groupe versus soins courants sur le taux d'HbA1c, sur le poids, sur la pression artérielle systolique, sur les connaissances à propos du diabète et pour un moindre recours à des médicaments. La synthèse de Duke analysée ici vise à montrer la plus-value d'une éducation face-à-face entre autres versus soins habituels, sans observer d'avantage significatif en termes de taux d'HbA1c. La faiblesse des différences observées entre les deux groupes est peut-être liée au peu de différence entre les interventions elles-mêmes : suivi également relativement intensif dans le groupe soins courants, au vu du recrutement de la majorité des patients en deuxième ligne de soins où un traitement multidisciplinaire est généralement proposé. Notons aussi que de nombreux patients présentaient un taux bas d'HbA1c au début de l'étude, avec amélioration possible donc faible. Une analyse en sous-groupe pour ce taux d'HbA1c initial montre qu'en cas d'HbA1c >8%, après 6 à 9 mois une différence significative est observée pour ce critère en faveur de l'éducation individuelle. Un effet favorable de l'éducation dans un tel sous-groupe avait déjà été observé<sup>7</sup>. L'ampleur de la différence observée (0,3% avec un IC à 95% de 0,1 à 0,5) pose cependant question quant à sa pertinence clinique.

Pour la comparaison éducation individuelle versus éducation en groupe, à court terme (6 à 9 mois) mais non à long terme (12 à 18 mois), un bénéfice significatif sur le taux d'HbA1c est observé en faveur de l'éducation en groupe ; ce type d'éducation comporte un nombre d'heures d'éducation plus important qu'en approche individuelle, ce dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats. La période de suivi dans les études est trop limitée pour évaluer une efficacité en termes de complications et aucune étude n'apporte d'analyse coût/efficacité.

Les auteurs d'un récent guide de pratique australien<sup>8</sup> ont effectué une recherche systématique étendue dans la littérature, incluant les résultats de cette synthèse méthodique de Duke. Une méta-analyse n'a pas été réalisée. Ce guide de pratique montre, comme la synthèse de Duke, que l'éducation est une intervention complexe, avec différentes composantes pouvant influencer l'efficacité finalement observée. Des programmes interactifs semblent plus efficaces que des interventions didactiques limitées à une transmission d'information par un soignant<sup>3,5,8</sup>. Une éducation ciblant un soutien psychosocial et le comportement est plus efficace qu'un programme ciblant surtout les connaissances<sup>3</sup>. Outre le processus d'éducation (individuel, en groupe ou associant les deux), d'autres aspects semblent importants : la durée de contact, le nombre de sessions, le nombre d'items abordés, l'organisation d'une session de rappel et la continuité<sup>3,8,9</sup>. D'autres éléments encore jouent un rôle pour la réussite de telles interventions éducatives : le traitement médicamenteux, le contexte, la situation socio-économique et l'éducateur lui-même<sup>8</sup>.

## Pour la pratique

La Recommandation de Bonne Pratique Belge<sup>1</sup> recommande une éducation chez les sujets présentant un diabète de type 2 en se basant sur la synthèse méthodique de Norris<sup>5</sup>. Elle ne fait pas de distinction entre éducation individuelle et éducation en groupe. Un guide de pratique australien récent<sup>8</sup>, évaluant l'éducation du diabétique, conforte cette recommandation, ses auteurs concluant à des preuves de l'utilité de l'éducation, à une recommandation de l'éducation en groupe comme individuelle (GRADE A). La synthèse méthodique avec méta-analyse de Duke n'apporte pas de preuve d'une plus-value d'une éducation individuelle versus soins courants ni versus éducation en groupe (à plus long terme). Il reste donc à mieux déterminer quelles composantes des programmes éducatifs sont efficaces.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse basée sur un nombre faible d'études, ne montre pas de preuve d'une plus-value d'une éducation individuelle versus soins courants en termes de modification du taux d'HbA1c. Une éducation en groupe montre, versus éducation individuelle, une plus-value à court terme (6 à 9 mois) mais non à long terme (12 à 18 mois).

7. Sigurdardottir AK, Jonsdottir H, Benediktsson R. Outcomes of education interventions in type 2 diabetes: WEKA data-mining analysis. *Pat Educ Couns* 2007;67:21-31.

8. Colagiuri R, Cirgis S, Eigenmann C, et al. National evidence based guidelines for patient education in type 2 diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC, Canberra* 2009.

9. Fan L, Sidani S. Effectiveness of diabetes self-management education intervention elements: a meta-analysis. *Can J Diabetes* 2009;33:18-25.



## Arrêt prématuré des études

P. Chevalier

Nous avons déjà soulevé dans la revue Minerva le problème des arrêts prématurés d'étude : l'étude PROactive<sup>1</sup> en raison d'un nombre suffisant d'événements survenus (recrutement plus rapide, moins de sorties d'étude et incidence d'événements plus forte que prévu) et sans résultat probant cependant pour le critère composite primaire<sup>2</sup> et l'étude ACCORD<sup>3</sup> en raison d'une surmortalité sous traitement antidiabétique intensif<sup>4</sup>. Quels sont les motifs et les risques d'un tel arrêt d'étude ?

### Le constat

Les auteurs de ces études ne mentionnent souvent pas adéquatement le motif d'arrêt, qui peut être un effet délétère trop important du traitement actif, des résultats paraissant plus favorables que prévu, apportant au groupe traité un avantage clinique tel qu'il serait incorrect de ne pas donner aussi au groupe contrôle, soit encore pour des raisons purement commerciales. En 2005, un groupe d'auteurs<sup>5</sup> a réalisé une synthèse méthodique des RCTs arrêtées prématurément pour bénéfice. La proportion de ces RCTs sur l'ensemble des RCTs publiées dans la presse médicale à impact le plus important (les grandes revues internationalement connues) était de 0,5% en 1990-1994 pour atteindre 1,2% en 2000-2004 ( $p < 0,001$  pour la progression) et la majorité de ces études étaient publiées dans les big five. En moyenne, ces études n'avaient recruté que 63% (Ecart Type de 25%) de la population prévue et étaient arrêtées après une analyse intermédiaire, avec une moyenne de 66 (IQR 23-195) événements correspondant au critère de jugement primaire.

### Les conséquences

En 2010, le même groupe d'auteurs<sup>6</sup> compare 91 études arrêtées prématurément à 424 RCTs non arrêtées prématurément et concernant les mêmes questions. Après une analyse statistique rigoureuse mais complexe, ils calculent un rapport sommé de risques relatifs de 0,71 (IC à 95% de 0,65 à 0,77) entre les études à arrêt prématuré et les autres, soit une ampleur d'effet plus importante dans ces études à arrêt prématuré, surtout pour les études les plus petites. En 2005, ils observaient déjà que les études comportant le moins d'événements correspondant aux critères d'évaluation montraient le plus grand effet du traitement (odds ratio 28 ; IC à 95% 11-73). Un autre auteur reprend des analyses des études CHARM<sup>7</sup>, études évaluant un sartan dans l'insuffisance cardiaque : la quatrième analyse intermédiaire, à un an de suivi moyen, montrait une réduction de risque de 24% avec un  $p < 0,001$  (260/339 décès) ; au terme du délai initialement prévu (3,1 ans de moyenne), la réduction de risque était de 9% (886/945 décès ;  $p = 0,055$ ). Un arrêt prématuré de l'étude (avec satisfaction aux critères recommandés !) aurait induit les praticiens en erreur sur le bénéfice de ce traitement.

### Les règles

Montori<sup>8</sup> observait que 94% des études avec arrêt prématuré ne remplissaient pas l'ensemble des conditions requises pour justifier un arrêt prématuré : échantillon prévu au départ, analyse intermédiaire après laquelle le traitement pouvait être arrêté, critère statistique d'arrêt prédéfini (pour le critère primaire) motivant cette décision d'interruption, analyses intermédiaires ajustées pour un arrêt prématuré. Pocock réprecise ces règles communément admises pour justifier un arrêt prématuré d'une étude<sup>9</sup> en ajoutant la nécessité pour chaque recherche de l'existence d'un Data Monitoring Committee (DMC) ou Data and Safety Monitoring Board (DSMB) pour appliquer ces règles. Il rappelle aussi de fonder la décision d'arrêt sur un jugement approprié ainsi que les recommandations faites aux différentes revues par CONSORT : ne pas publier les études arrêtées prématurément si elles ne remplissent (et ne fournissent) pas les conditions requises. Son appel n'a apparemment pas été entendu.

### Conclusion

Il n'est souvent pas justifié d'interrompre prématurément un essai concernant un traitement chronique parce que des résultats précoces montrent un bénéfice. Il faut évaluer la totalité des preuves disponibles, dans l'étude en cours comme dans celles qui sont déjà publiées. Une décision d'arrêt prématuré doit faire une balance entre le risque de priver des patients (dont les patients du groupe contrôle dans l'étude) d'un (nouveau) traitement efficace d'une part, et la nécessité de fournir à la société des preuves suffisamment solides, non liées au hasard.

### Références

1. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
2. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazone pour le diabète : espoirs déçus. *MinervaF* 2006;5(6):86-8.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. Chevalier P. Contrôle intensif du diabète de type 2 et prévention cardiovasculaire. *MinervaF* 2009;8(7):96-7.
5. Montori M, Devereaux P, Adhikari N, et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.
6. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7.
7. Pocock S. When (Not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* 2005;294:2228-30.
8. Pocock S, Wang D, Wilhelmsen L, et al. The data monitoring experience in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2005;149:939-43.

## Biais de spectre

Le spectre des patients chez lesquels la précision d'un test est évaluée doit correspondre à la réalité sans sélection inadéquate sinon il existe un risque de biais. Les éléments pouvant intervenir sont le stade de la maladie, le spectre des non malades, le contexte des soins, la durée de la maladie avant le test, les tests précédemment pratiqués avec d'éventuels filtres, la co-morbidité, les traitements en cours ou passés, les données démographiques.

## Différence Moyenne Pondérée – DMP

Dans une méta-analyse d'études présentant des variables continues, une moyenne pondérée des différences moyennes dans les différentes études est calculée. Il s'agit de la différence moyenne pondérée.

## Erreur de type I (Eng: type I error – NI: type-I-fout)

L'erreur de type I consiste à rejeter l'hypothèse nulle de manière erronée, c'est-à-dire, à considérer qu'il existe une différence entre deux interventions, alors que ce n'est pas le cas. La probabilité d'erreur de type-I (alpha) est fixée par le chercheur. Le plus souvent on utilise  $\alpha = 0,05$ ; cela signifie que l'on accepte 5% de risque que la différence observée soit à tort déclarée «significative».

## Funnel plot ou graphique en entonnoir

Un funnel plot est une méthode graphique permettant de rechercher les biais de publication lors de la réalisation d'une méta-analyse. Pour chaque étude, l'effet trouvé est mis en relation avec le nombre de personnes incluses dans l'étude (taille de l'échantillon). La distribution des points dans ce graphique devrait être disposée en entonnoir (Eng: funnel), la dispersion étant plus grande au fur et à mesure que la taille de l'échantillon diminue. Une asymétrie dans la forme de l'entonnoir indique que des études manquent (par exemple, études non publiées ou non identifiées par la stratégie de recherche).

## Intervalle de confiance - IC (Eng: Confidence Interval (CI))

Dans une étude clinique, il est rarement possible d'explorer l'entière de la population. A partir des résultats dans un échantillon de cette population, les données pour l'ensemble de la population sont supposées. L'intervalle de confiance nous donne le champ (la fourchette) des valeurs dans lequel la valeur réelle se situe dans la population avec un certain degré de vraisemblance. Un intervalle de confiance à 95% est souvent choisi. Ceci signifie que, si l'enquête ou étude est reproduite 100 fois dans la même population avec des échantillons différents, dans 95 des cas la valeur trouvée se situera dans l'intervalle de confiance donné. Cela s'appelle un intervalle de confiance à 95%.

## Intervalle interquartile (Eng : InterQuartile Range – IQR)

L'intervalle interquartile est une mesure de la distribution des valeurs d'une variable dans une étude. Elle représente la différence entre le troisième et le premier quartiles (P75 et P25) et décrit ainsi les limites entre lesquelles les 50% moyens des résultats sont situés.

## Période d'inclusion (Syn : phase d'inclusion – Eng : run-in period - NI : inloopfase)

La période d'inclusion est celle qui précède une étude, sans le traitement évalué. Les données concernant cette période sont rarement utilisables lors de l'évaluation des résultats. Elles peuvent cependant être précieuses pour savoir quels patients précis n'ont pas été inclus ou étaient non observant pour le traitement.

## Probabilité pre test

Il s'agit de la probabilité d'être malade par rapport à la probabilité de ne pas être malade avant la réalisation d'un test diagnostique.

## Probabilité post test

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.

## 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.

## 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. Nous pouvons 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.

## Risque relatif (RR) (Eng: relative risk, RR)

Le quotient de deux risques (absolus), Ri dans le groupe intervention, et risque Rc dans le groupe contrôle.

## Secret d'attribution (Eng: concealment of allocation)

Lors d'un essai clinique randomisé (RCT), les sujets appartenant à la population faisant l'objet de l'étude sont distribués de façon aléatoire (par exemple à l'aide d'enveloppes fermées) entre groupe(s) expérimental(aux) et groupe(s)-témoin. L'allocation en aveugle se réfère au fait que l'on tient secrète (ou aveugle) la répartition des patients entre les différents groupes constitués pour la recherche.

## Séquence d'attribution

L'élaboration de la séquence de répartition doit permettre que celle-ci soit réellement aléatoire. Un exemple d'une bonne séquence de randomisation : randomisation (limitée) par différents blocs de 10, chaque bloc de 10 comportant 5 sujets répartis dans le groupe 1 et 5 sujets répartis dans le groupe 2. Exemple de séquence de randomisation inadéquate : randomisation selon le jour de la semaine de présentation du cas (critère ne dépendant pas uniquement du hasard).

## Test I<sup>2</sup> de Higgins

Le test I<sup>2</sup> de Higgins calcule le pourcentage de variation entre les études lié à une hétérogénéité et non au hasard, donnée importante lors de la sommation des différents résultats. Ce test statistique évalue la non concordance ('inconsistency') dans les résultats des études. Un résultat de test < 25% indique une hétérogénéité faible, 25-50% une hétérogénéité modérée et > 50% une hétérogénéité importante.

## Valeur p (Eng: p-value – NI: p-waarde)

La valeur p indique la probabilité que le résultat d'une étude puisse être attribué au seul fait du hasard. A strictement parler, la valeur p désigne le risque que l'hypothèse nulle soit rejetée à tort (et que la différence observée entre les groupes soit en réalité due au hasard).

## Formation Médicale Continue: nouveau module disponible !!

Le module Test de lecture n° 6 est placé sur notre site web. Ce test concerne les numéros de la revue de septembre et d'octobre 2010 et ouvre le droit à 2 crédits-points. Les Tests de lecture 4 et 5 offrent également encore la possibilité de points d'accréditation jusqu'en 2011.

## Nouvelles analyses courtes placées sur le site web

### • Rétinopathie diabétique : quel traitement modifie son évolution ?

- Analyse de : Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363:233-44.
- Conclusion de Minerva : cette étude montre l'intérêt d'un traitement hypoglycémiant intensif (HbA1c cible < 6%) et hypolipidémiant intensif (fénofibrate ajouté à la simvastatine) mais non d'un traitement antihypertenseur intensif (PAS cible < 120 mmHg) sur l'évolution de la rétinopathie à 4 ans. Ces résultats sont cependant à recadrer dans le bénéfice global (ou non) de ces 3 types de traitement.

### • Célécoxib versus diclofénac + oméprazole : moins de risques gastro-intestinaux ?

- Analyse de : Chan F, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010;376:173-9.
- Conclusion de Minerva : cette étude CONDOR semble montrer un avantage du célécoxib versus diclofénac + oméprazole en termes de prévention gastro-intestinale. Le bénéfice repose cependant essentiellement sur un critère intermédiaire (chute du taux d'Hb ou diminution de l'hématocrite) et non sur des événements cliniques. L'indispensabilité d'un traitement AINS (sélectif ou non) au long cours reste à bien évaluer versus risques potentiels.

### • Montélukast pour la crise d'asthme chez l'enfant ?

- Analyse de : Todi VK, Lohda R, Kabra SK. Effect of addition of single dose of oral montelukast to standard treatment in acute moderate to severe asthma in children between 5 and 15 years of age: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Arch Dis Child 2010;95:540-3.
- Conclusion de Minerva : cette étude, comme une autre, ne montre pas d'intérêt de l'administration de montélukast versus placebo en cas de crise d'asthme chez un enfant traité par corticoïde systémique.

### • Omega 3 et risque cardio-vasculaire

- Analyse de : Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2010;10:24.
- Conclusion de Minerva : cette méta-analyse qui inclut des études hétérogènes n'apporte pas de preuve valide d'un intérêt de l'administration de suppléments d'oméga 3 (de composition fort variable) chez des patients avec pathologie cardiovasculaire ou atteints de diabète en termes de moindre mortalité de toute cause ou de resténose coronaire post angioplastie.

### • Poly- plutôt que monothérapie médicamenteuse pour l'arrêt du tabac ?

- Analyse de : Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. Arch Intern Med 2009;169:2148-55.
- Conclusion de Minerva : cette étude aux nombreuses limites méthodologiques montre l'intérêt d'une association (bupropion + nicotine comprimés à sucer ou nicotine patch + comprimés à sucer) versus chacune des 3 monothérapies. Les substituts nicotiques restent, dans le cadre d'un counselling nécessaire, le traitement médicamenteux de premier choix pour le sevrage tabagique.