

Minerva^f



Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Mars 2013
volume 12 ~ numéro 2

www.minerva-ebm.be

EDITORIAL	La médecine qui mon(s)tre Paul De Cort	14
MINERVA	Efficacité de la psychothérapie brève et longue versus psychanalyse Guido Pieters, Tom Poelman	15
	Exercices médicaux spécifiques pour le syndrome de conflit sous-acromial Fons De Schutter	17
	La curcumine pour prévenir le diabète de type 2 ? Erwin Van De Vijver	19
	Les gliptines ont-elles un effet cardioprotecteur ? Johan Wens	21
	Dexaméthasone en pommade contre les aphtes récidivants Sabine De Weirdt, Tom Poelman	23
CONCEPTS ET OUTILS EN EBM	La non prise en compte d'une randomisation par grappes : un risque de biais Barbara Michiels	25
GLOSSAIRE		26



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

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

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



Public cible

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

Elaboration

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

Collaborateurs pour ce numéro de la revue Minerva

- Comité de rédaction
Rédacteur en chef : Marc Lemiengre
Adjoint au rédacteur en chef : Tom Poelman
- Membres de la rédaction : Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

Conflits d'intérêt

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

Secrétariat

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

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

Abonnements

En Belgique : abonnement gratuit via le site web ou s'adresser à la rédaction (anne.dewaele@uclouvain.be)
Hors Belgique : 50 euro par an au compte bancaire
IBAN BE52 7370 1217 0109
Abonnement électronique: alerte mensuelle par mail avec liens directs vers les articles : s'abonner via le site web.

Conception graphique et mise en pages

Kris Soenen

Imprimeur

Creative Printing bvba, Roeselare

Editeur responsable

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financement

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



Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine

Chaque numéro de Minerva reprend dans une liste explicative quelques termes importants employés dans ses textes. L'ensemble des termes est rassemblé dans un Glossaire, petit manuel de poche.

Commande du Glossaire (5 euro pour le manuel + 1,83 euro pour les frais d'envoi) : redactie@minerva-ebm.be

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

Minerva vous propose sur son site web des Modules de tests de lecture. Ces modules sont basés sur des textes publiés dans 1 ou 2 numéro(s) de la revue, textes également disponibles sur notre site. Une inscription, gratuite, en ligne, est demandée. La réalisation d'un test dans son intégralité ouvre, pour les internautes qui le désirent, le droit à des crédits-points (CP) d'accréditation.

La médecine qui mon(s)tre

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Malgré la pénétration de la médecine factuelle, médecine qui montre des faits, alias EBM, ce thème fait régulièrement l'objet de débats, même au sein de la revue *Minerva*, notamment en ce qui concerne les limites, sur le plan des techniques¹ et du contenu², pour appliquer les données issues de l'EBM dans la pratique clinique quotidienne ou en ce qui questionne le risque que l'importance des études cliniques soit surestimée au détriment des sciences physiopathologiques fondamentales, quoique ces deux approches soient complémentaires³. Après de telles discussions, une vision commune est généralement adoptée car, au fond, l'EBM reste une méthodologie qui entend garantir la qualité des traitements en se basant sur des méthodes thérapeutiques validées. Personne ne peut s'opposer à cet objectif. Les considérations de Sackett, le fondateur de l'EBM, finissent par convaincre tous les critiques, aussi acharnés soient-ils. Sackett affirme qu'une décision médicale doit de préférence toujours concilier les trois éléments suivants : l'expérience et les connaissances du médecin, les preuves issues de la littérature et l'opinion et les préoccupations du patient. Grâce à cet algorithme, les données provenant de la recherche clinique systématique sont intégrées à l'expérience clinique et aux connaissances, ainsi qu'aux valeurs et aux attentes du patient, écrit le psychiatre J. Vandenberghe dans son article publié dans la revue « *Tijdschrift voor psychiatrie* »⁴ sous le titre « Grenzen aan evidence b(i)ased psychiatrie » (Limites de la psychiatrie b(i)a(i)sée sur les preuves).

Les psychiatres ne sont pas les seuls à se poser des questions sur le fait d'effectuer des analyses statistiques de « l'être humain » pour tirer des conclusions probantes. Chez les médecins généralistes aussi, et certainement face à ceux de leurs patients qui présentent un problème psychosomatique ou psychosocial, persiste un sentiment de rétrécissement du champ de vision lors de la consultation des données EBM, si tant est qu'elles soient trouvées. Le traditionnel fossé entre le clinicien et le scientifique repose toujours sur le fait que le patient est considéré en fonction de la moyenne des résultats d'un échantillon de personnes strictement sélectionnées dont des variables ou éléments particuliers sont mesurés. Les travailleurs de la santé actifs dans le domaine de la psychiatrie (psychologues, psychothérapeutes) dénoncent cette réduction avec de plus en plus d'acuité. Sans mettre en doute les mérites essentiels de l'EBM, ils soulignent qu'« il ne reste pas ou que peu de place pour ce qui est essentiel au patient, son traitement ou sa thérapie », pour « le nœud du problème ». Nous parlons ici des aspects qui font partie de la relation thérapeutique, mais qui s'effacent dans l'optique pragmatique de l'EBM : l'empathie, la présence, l'implication et la confiance. En outre, l'espace semble réduit pour ce qui dépasse l'immédiat : la quête de sens, la conception de la vie et la spiritualité⁵. De même, le contexte du patient peut être, au mieux, faiblement évalué⁶. Les méthodes privilégiées de l'EBM, à savoir l'étude randomisée contrôlée et la méta-analyse, ne permettent pas de donner à ces éléments toute leur valeur. Ces méthodes de recherche estompent les aspects thérapeutiques spécifiques et personnels et leur font perdre leur importance. Ceci est à l'origine de plaidoyers en faveur d'autres formes d'évaluation de la qualité en psychothérapie. L'EBM a été développée à partir de l'épidémiologie clinique, domaine dans lequel il est essentiel de mesurer avec précision des critères bien décrits et mesurables. Les RCTs montrent en effet le moindre risque de biais dans cette approche, mais, du fait de leur méthodologie stricte, elles ne conviennent pas toujours pour mesurer l'effet des aspects individuels des thérapies. En outre, il n'existe pas de modèle unique de psychothérapie.

Ce thème des « effets difficilement mesurables de la psychothérapie » a également été analysé par Verhaeghe⁷. Il conclut que les méthodes courantes de recherche, du fait du rétrécissement de leur champ de vision, n'accordent pas suffisamment d'attention aux caractéristiques procédurales des psychothérapies qui vont en profondeur, ce qui risque de leur faire perdre leur pertinence. Il utilise une métaphore pour faire comprendre que la recherche pharmacologique (les études contrôlées randomisées), par la méthodologie appliquée, a fait entrer le cheval de Troie dans la ville « Psychothérapie », cheval qui menace de la détruire. Il constate une vision tronquée dans le secteur des soins de santé, où la qualité est déterminée par les bons résultats. Selon Verhaeghe, il s'agit d'un symptôme de la nouvelle « grande histoire » qui porte le nom de néolibéralisme et méritocratie, et qui n'incite qu'à une réussite (commerciale) superficielle et passagère⁸. Une nouvelle sorte de (psycho)thérapie est en effet nécessaire, car le « brave névrotique » n'existe plus, l'ancien patient YARVIS de jadis (Young, Attractive, Rich, Verbal, Intelligent, Social) a été remplacé par le patient « I am feeling FINE, hello ? » (entendez « Fucked-up, Insecure, Neurotic, Emotional »), qui n'accepte plus de s'étendre sur un divan...⁸.

L'EBM en fait les frais, en particulier aux Pays-Bas, où le remboursement des thérapies psycho-analytiques de longue durée a été supprimé en raison d'un prétendu déséquilibre du rapport coûts/bénéfices. Une revue érudite pour psychothérapeutes a publié un article dont le titre en dit long : « de (on)macht van het evidencebeest » (l'(im)puissance de la médecine qui mon(s)tre les faits)⁹.

Les réflexions de Krikilion⁵ sont plus nuancées et plus familières au médecin généraliste. Ce psychothérapeute dans un centre de santé mentale s'appuie sur son expérience pour faire des propositions d'élargissement du cadre de référence de l'EBM. Il affirme que le traitement est une donnée multidimensionnelle, attentive aux différentes dimensions de la personne (liens entre les aspects psychiques, sociaux, physiques...) et de la thérapie (forme pluristratifiée d'accompagnement, de surveillance). Dans cet ordre d'idées, Barbara Michiels parle également, dans son éditorial⁶, du « pouvoir thérapeutique » d'une bonne relation médecin-patient. Il s'agit, dans un deuxième temps, de clarifier les valeurs concernées, en concertation avec le patient (Value-based medicine)⁴. Cette « recherche de la différence » conduit à un ajustement de la demande de soins car « ce qui a de l'effet » chez une personne ne constitue pas d'office l'approche appropriée pour une autre. Enfin, est placé un plaidoyer visant à élargir les connaissances réductionnistes provenant de la recherche scientifique vers des connaissances issues d'une « recherche commune de la vérité concernant telle situation particulière du patient ». La connaissance revêt ainsi un caractère beaucoup plus coloré et elle acquiert la signification de sagesse.

Ces réflexions de la rédaction rejoignent une analyse publiée dans ce numéro, pour un article évaluant les valeurs de différentes psychothérapies. Nos réflexions ne modifient pas les conclusions de cette analyse. Elles visent à souligner qu'une réduction rationnelle d'une situation de soins, caractéristique de toute RCT, est encore plus frappante lorsqu'il s'agit de sujets complexes comme des problèmes psychiques, prise en charge de multimorbidité, soins en fin de vie, etc.. et que, dans ces cas, il est tout à fait clair qu'une bonne prise en charge du patient est bien plus que l'application à la lettre d'un guide de pratique¹⁰. Tout clinicien le sait et en fait l'expérience.

Références voir site web www.minerva-ebm.be

Question clinique

Quelle est, après 5 ans, l'efficacité de la psychothérapie brève et longue versus celle de la psychanalyse en termes de symptômes psychiatriques, de capacité de travail et de fonctionnement général de patients psychiatriques présentant un trouble dépressif ou un trouble anxieux, en ambulatoire ?

Référence Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA, et al. Quasi-experimental study on the effectiveness of psychoanalysis, long-term and short-term psychotherapy on psychiatric symptoms, work ability and functional capacity during a 5-year follow-up. *J Affect Dis* 2011;132:37-47.

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Contexte

Pour traiter certaines affections psychiatriques, la psychothérapie psychodynamique brève s'est avérée efficace par rapport au maintien sur liste d'attente et aux soins habituels¹. L'efficacité de la thérapie comportementale cognitive (TCC) a également été établie pour traiter des troubles paniques² et la dépression chez des personnes âgées en première ligne de soins vs conversation³. Une méta-analyse portant aussi bien sur des RCTs que sur des études d'observation a montré que la psychothérapie psychodynamique à long terme était plus efficace que les formes de psychothérapie brève, particulièrement en cas de troubles mentaux complexes⁴. Une étude d'observation a montré que, versus psychothérapie longue, la psychanalyse avait une meilleure influence sur la symptomatologie psychiatrique déclarée par le patient, mais pas sur la capacité de travail⁵.

Analyse Guido Pieters, Gedragstherapie Universitair Psychiatrisch Centrum, KULeuven; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 367 patients ambulants âgés de 20 à 45 ans (âge moyen d'environ 31 ans), dont 75 % environ de femmes, présentant depuis longtemps un dysfonctionnement au travail en raison d'un trouble dépressif ou d'un trouble anxieux selon les critères du DSM-IV
- critères d'exclusion : trouble psychotique, trouble grave de la personnalité, trouble de l'adaptation, maladie somatique ou abus de substances, traitement préalable par psychothérapie au cours des 2 années précédentes, patients connus par les investigateurs.

Protocole d'étude

- étude quasi-expérimentale
- 326 patients randomisés dans trois groupes de psychothérapie :
 - ~ thérapie orientée sur la résolution de problèmes (TORP) (séances toutes les 2 à 3 semaines, maximum 12 séances réparties sur 8 mois tout au plus) (n=97)
 - ~ psychothérapie psychodynamique brève (PPB) (aider les patients de manière ciblée dans l'exploration et la résolution de conflits intrapsychiques et interpersonnels ; 20 séances, 1x/semaine) (n=101)
 - ~ psychothérapie psychodynamique à long terme (PPL) (aider les patients de manière intensive dans l'exploration et la résolution d'un large éventail de conflits intrapsychiques et interpersonnels ; 2 à 3 séances par semaine pendant environ 3 ans) (n=128)
- 41 patients qui, de leur plein gré, ont bénéficié d'une psychanalyse (approche psychodynamique très intensive consistant en un travail en profondeur par association libre, 4 séances par semaine pendant plus ou moins 5 ans
- suivi sur 5 ans.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : symptômes dépressifs (évalués avec le **BDI** score maximal de 63) ou la **HDRS** (score maximal de 62)) ; symptômes anxieux (évalués avec la **HARS** (score maximal de 56)) ; les capacités de travail et fonctionnelles (évaluées avec le **WAI** (score maximal de 49))
- critères de jugement secondaires : rémission des symptômes dépressifs (BDI <10) ; récupération des capacités de travail (WAI > 36) ; recours à la psychothérapie, prise de médicaments psychotropes et hospitalisation psychiatrique
- analyse en intention de traiter.

Résultats

Critères primaires :

- symptômes dépressifs
 - ~ score BDI moyen diminué de 19,3 (ET 1,0) à 5,5 (ET 1,3) dans le groupe psychanalyse
 - ~ score BDI versus psychanalyse : à 1 an, diminution significative pour le TORP (-3,8 ; IC à 95% de -6,8 à -0,8) et pour le PPB (-4,3 ; IC à 95% de -7,3 à -1,3) ; à 5 ans diminution significativement moindre pour le TORP (+3,1 ; IC à 95% de +0,1 à +6,2)
 - ~ score HDRS moyen diminué de 15,5 (ET 0,7) à 6,7 (ET 0,9) dans le groupe psychanalyse
 - ~ score HDRS versus psychanalyse : à 5 ans, diminution significativement moindre pour le TORP (+3,0 ; IC à 95% de +0,8 à +5,2) et pour le PPL (+2,2 ; IC à 95% de +0,1 à +4,3)
- symptômes anxieux
 - ~ score HARS moyen diminué de 16,6 (ET 0,8) à 7,1 (ET 0,9) dans le groupe psychanalyse
 - ~ score HARS versus psychanalyse ; à 5 ans, diminution significativement moindre pour le TORP (+3,0 ; IC à 95% de +0,8 à +5,1)
 - ~ score de la SCL-90-Anx : aucune différence entre la psychanalyse et les autres traitements
- capacités de travail et fonctionnelles
 - ~ score WAI moyen augmenté de 32,6 (ET 1,01) à 42,1 (ET 1,19) dans le groupe psychanalyse
 - ~ score WAI versus psychanalyse ; à 1 an, augmentation significative pour le TORP (+2,5 ; IC à 95% de +0,1 à +4,9) ; à 5 ans, augmentation significative pour le TORP (-2,8 ; IC à 95% de -5,5 à -0,1) et le PPB (-4,6 ; IC à 95% de -7,3 à -1,9).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les bénéfices sont plus rapides avec la psychothérapie qu'avec la psychanalyse, mais que cette dernière semble plus efficace à long terme. Ils ajoutent que dans le traitement des troubles de l'humeur et des troubles anxieux, chez les patients pour lesquels une psychanalyse est indiquée durant un suivi plus long, des études sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité relative de la psychanalyse et de la psychothérapie.

Financement de l'étude Institut de Sécurité Sociale de Finlande qui n'est intervenu à aucun des stades de la recherche ni de la publication.

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

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs eux-mêmes signalent qu'il s'agit de la première étude contrôlée quasi-randomisée comparant l'efficacité de différentes approches en psychothérapie avec la psychanalyse.

Pour comparer l'efficacité de trois interventions attribuées aléatoirement, ils ont donc pris comme référence la psychanalyse. Les fondements scientifiques sur lesquels ils s'appuient pour considérer la psychanalyse comme traitement de référence des symptômes dépressifs et des symptômes anxieux sont toutefois peu solides⁵. En outre, ils ont sélectionné un groupe de patients pour lesquels la psychanalyse était indiquée sur base de 4 critères d'indication et de 5 critères de contre-indication. Selon les auteurs, l'analyse a suffisamment tenu compte de ces critères pour permettre une comparaison fiable entre le groupe psychanalyse et les groupes randomisés. Les résultats ont également été corrigés pour d'autres facteurs de confusion. Le suivi de longue durée avec de fréquents entretiens, s'il est un élément positif indiscutable, a cependant, d'après les auteurs, empêché l'inclusion d'un groupe de patients recevant les soins habituels. Par ailleurs, les auteurs estiment que le grand nombre de critères de jugement définis a priori présente l'avantage de pouvoir examiner les effets de la psychothérapie sous différents angles. Une conséquence de la multiplicité des tests est toutefois d'augmenter le risque d'erreurs de type I, sans correction faite par les auteurs. Les seuils considérés par les investigateurs comme cliniquement pertinents pour les différents instruments de mesure ne sont pas mentionnés. Un calcul de puissance et une évaluation en insu de l'efficacité ne sont pas précisés.

Interprétation des résultats

Les résultats montrent que, comparées à la psychanalyse, les interventions psychothérapeutiques brèves ont eu un effet significativement plus important sur les symptômes dépressifs et sur les symptômes anxieux un an après le début du traitement. Après un suivi de cinq ans, cette différence s'est inversée à l'avantage du groupe psychanalyse (poursuivie durant 5 ans). Des résultats similaires sont observés pour la capacité de travail et pour le fonctionnement. En comparant les chiffres avec les scores maxima des divers instruments de mesure, nous constatons que les différences ne sont guère pertinentes sur le plan clinique. Comme signalé plus haut, cette étude ne visait pas non plus à montrer la supériorité de la psychanalyse. La question était de situer l'efficacité d'autres interventions psychothérapeutiques par rapport à celle d'une thérapie psychanalytique de longue durée chez un groupe de patients sélectionnés. Dans le groupe psychanalyse, la proportion de patients ayant un niveau de formation universitaire était plus élevée, ils avaient des capacités de réflexion plus importantes, et leur motivation était plus grande. Les populations des différents groupes sont donc différentes mais, aussi, les durées d'intervention sont fort différentes. Contrairement aux groupes randomisés, dans le groupe psychanalyse la thérapie a été poursuivie pendant toute la période de suivi. Le nombre de séances de thérapie réalisées variait d'une moyenne de 10 et 20 pour les traitements brefs, à 230 pour le groupe psychothérapie psychodynamique à long terme et à 650 pour le groupe psychanalyse. Les résultats ont été analysés sans tenir compte de la différence entre les nombres de séances. Les investigateurs ont cependant tenu compte des différences pour les traitements complémentaires (médicaments psychotropes pendant au moins six mois, minimum de vingt séances psychothérapeutiques supplémentaires ou encore une hospitalisation)

entre la psychanalyse et la psychothérapie (28% contre 51%). En soustrayant l'efficacité des traitements complémentaires, la psychanalyse demeurait encore la plus efficace à la fin du suivi, mais toutes les autres différences significatives entre les traitements randomisés et la psychanalyse avaient disparu, tant pour l'amélioration des symptômes psychiatriques que pour l'amélioration de la capacité de travail. Les auteurs ont utilisé cette constatation comme argument pour affirmer que ces traitements complémentaires pourraient expliquer l'amélioration à long terme dans le cas d'une thérapie brève, mais pas dans le cas d'une psychanalyse.

Les auteurs ont essayé d'expliquer l'absence de différence entre la psychanalyse et les autres groupes de traitement sur le plan de la capacité de travail (nombre de jours d'absence et pourcentage de patients en mesure de travailler) par différents facteurs jouant un rôle dans l'absentéisme.

Il reste encore à savoir dans quelle mesure les meilleurs résultats à long terme de la psychanalyse resteront stables au cours du temps. Du fait que, pour la psychanalyse, il n'y a pas de suivi à proprement parler, il n'est pas possible d'exclure l'éventualité que ces patients, après cette longue thérapie intensive, se retrouvent plus tard avec les mêmes problèmes psychiatriques.

Conclusion de Minerva

Cette étude quasi-randomisée, qui présente des limites importantes sur le plan méthodologique, ne permet pas de tirer de conclusions fiables sur l'effet des différentes formes de psychothérapie brève et longue par rapport à la psychanalyse chez les personnes présentant un trouble dépressif ou un trouble anxieux.

Pour la pratique

La thérapie comportementale cognitive est recommandée pour traiter tant les troubles affectifs que les troubles anxieux⁶⁻⁹. L'efficacité de la psychothérapie psychodynamique et celle de la psychanalyse ne sont pas suffisamment prouvées pour que ces traitements figurent dans les guides de pratique actuels. En raison de ses limites sur le plan méthodologique, l'étude ici analysée n'apporte pas d'élément pouvant modifier les recommandations actuelles.

Références

1. Leichsenring F, Rabung S, Leibling E. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1208-16.
2. Luyten P. Thérapie comportementale cognitive en cas de trouble panique : 2 ans de suivi. *MinervaF* 2007;6(5):74-6.
3. Declercq T, Poelman T. Dépression en première ligne chez la personne âgée : thérapie comportementale cognitive individuelle ? *MinervaF* 2010;9(7):86-7.
4. Leichsenring F, Rabung S. Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1551-65.
5. Sandell R, Blomberg J, Lazar A, et al. Varieties of long-term outcome among patients in psychoanalysis and long-term psychotherapy. A review of findings in the Stockholm Outcome of Psychoanalysis and Psychotherapy Project (STOPP). *In J Psychoanal Int* 2000;81:921-42.
6. Prodigy. Depression – Management. Which psychological interventions are available?
7. Price J, Butler R, Hatcher S, Von Korff M. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. *Clinical Evidence*, Web publication date: 15 August 2007.
8. Kumar S, Malone D. Panic disorder. *Clinical Evidence*, Web publication date: 16 December 2008.
9. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. *Clinical Evidence*, Web publication date: 27 October 2011

Exercices médicaux spécifiques pour le syndrome de conflit sous-acromial

Question clinique

Quelle est l'efficacité de la pratique d'exercices médicaux spécifiques, versus pratique d'exercices non spécifiques, sur la douleur, les capacités fonctionnelles et la nécessité d'une intervention chirurgicale, chez des adultes souffrant d'un syndrome de conflit sous-acromial ?

Référence Holmgren T, Björnsson Hallgren H, Öberg B, et al. Effect of specific exercise strategy on need for surgery in patients with subacromial impingement syndrome: randomised controlled study. *BMJ* 2012;344:e787.

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Contexte

Le syndrome de conflit sous-acromial est un terme vague qui réfère à des anomalies des structures de l'espace sous-acromial induisant un frottement anormal entre l'acromion et la partie supérieure de l'humérus. Des phénomènes inflammatoires peuvent apparaître et provoquer une bursite sous-acromiale, une tendinite ou une rupture de la coiffe des rotateurs ou du tendon du biceps^{1,2}. Étant donné que l'utilité et l'innocuité de la chirurgie ne sont pas suffisamment montrées³, le traitement recommandé en première intention est un traitement conservateur^{1,2}. Il n'existe actuellement pas encore de consensus quant aux exercices médicaux les plus efficaces.

Analyse Fons De Schutter, kinesitherapeut, Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Kinesitherapeuten

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 102 patients âgés de 30 à 65 ans (moyenne de 52 ans), principalement des hommes, souffrant d'un syndrome de conflit sous-acromial primaire, recrutés dans le service d'orthopédie d'un hôpital universitaire suédois
- critères d'inclusion : douleur latéro-proximale dans le bras, en particulier au lever du bras, pendant au moins 6 mois ; absence de réponse au traitement conservateur (y compris les exercices médicaux) d'une durée de 3 mois ou plus ; au moins trois tests cliniques spécifiques sur quatre positifs ; test de Neer positif (conflit)
- critères d'exclusion : malignité confirmée par radiologie, rétrécissement osseux de l'espace sous-acromial, arthrite de l'articulation de l'épaule ou de l'articulation acromio-claviculaire, antécédents de fracture de l'épaule ou de chirurgie de l'épaule, polyarthrite, polyarthrite rhumatoïde, fibromyalgie, instabilité de l'épaule, épaule bloquée, plaintes cervicales irradiées, pseudoparalysie, infiltration de corticostéroïdes pour le problème actuel au cours des 3 derniers mois ; patient ne sachant pas lire ni écrire le suédois.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en ouvert, avec évaluation de l'efficacité en aveugle.
- 14 jours avant le début des exercices médicaux, tous les patients ont reçu une infiltration sous-acromiale de corticostéroïdes ; les exercices médicaux effectués durant 3 mois, consistaient en 7 séances chez le kinésithérapeute, séances complétées par des exercices à domicile 1 ou 2 fois par jour ; pendant la première séance d'exercices chez le kinésithérapeute, chaque patient a reçu des informations complémentaires sur la douleur de l'épaule, des conseils ergonomiques, et de correction de posture
- deux groupes : groupe intervention : 6 exercices spécifiques, à savoir 2 exercices excentriques pour les muscles de la coiffe des rotateurs, 3 exercices concentriques/excentriques pour les muscles stabilisant l'omoplate et 1 exercice d'extension de l'épaule ; 15 x chaque exercice par série ; 3 séries par séance ; ajustement individuel du niveau de résistance (poids, élastiques) en fonction de la douleur ; groupe contrôle : 5 exercices aspécifiques pour l'épaule et le cou sans résistance externe
- suivi sur 3 mois.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : différence entre les deux groupes pour la **modification du score d'évaluation de l'épaule de Constant-Murley** après 3 mois

- critères de jugement secondaires :

- ~ limitations fonctionnelles et symptômes au niveau du bras, de l'épaule et de la main sur la base d'un questionnaire avec un score de 0 à 100 (résultat d'autant meilleur que le score est bas)
- ~ intensité de la douleur au repos, pendant l'activité du bras et durant la nuit, au cours des 24 heures précédant l'examen, sur une échelle visuelle analogique (0-100 mm)
- ~ qualité de vie
- ~ changement des symptômes, appréciation du patient sur la nécessité d'une intervention chirurgicale

- **analyse par protocole.**

Résultats

- sorties d'étude : 5 des 102 patients inclus
- critère de jugement primaire, score de Constant-Murley : augmenté dans les 2 groupes : de 48,5 à 72,5 points dans le groupe intervention, de 43,5 à 52,5 points dans le groupe contrôle ; différence moyenne pour l'augmentation versus valeur initiale : 15 points (IC à 95% de 8,5 à 20,6) en faveur du groupe intervention
- critères de jugement secondaires : limites fonctionnelles et symptômes (bras, épaule, main) : différence de 8 points (IC à 95% de 2,3 à 13,7) en faveur du groupe intervention pour la diminution versus valeur initiale ; EVA pour la douleur nocturne : différence de 20 mm (IC à 95% de -30,9 à -7,2) en faveur du groupe intervention pour la diminution versus valeur initiale ; dans le groupe intervention : nombre significativement plus important de patients satisfaits: 69% versus 24% et nombre significativement moins important de patients estimant, après 3 mois, une intervention chirurgicale nécessaire: 20% contre 63%
- pas de différence significative pour les autres critères de jugement secondaires.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un programme d'exercices spécifiques comportant des exercices excentriques de renforcement de la coiffe des rotateurs et des exercices concentriques/excentriques des muscles qui stabilisent l'omoplate est efficace pour soulager la douleur et améliorer la fonction de l'épaule chez les patients présentant un syndrome de conflit sous-acromial persistant. Par extension, cette stratégie d'exercices diminue la nécessité d'une décompression sous-acromiale par arthroscopie dans le délai de cette étude, soit trois mois.

Considérations sur la méthodologie

Dans cette RCT, la randomisation des participants a été faite par un investigateur indépendant. Il n'y a pas de différence significative pour les caractéristiques initiales entre les deux groupes. Le type d'intervention ne permettait pas de mise en insu des soignants et des patients. Les chercheurs ont cependant obtenu une évaluation de l'effet par des orthopédistes en insu du traitement reçu. Ils ont estimé la taille nécessaire de l'échantillon à 82 patients pour pouvoir montrer une différence de 10 points sur l'échelle de Constant-Murley. Pour ce calcul de la puissance, ils se sont basés, entre autres, sur les résultats d'une étude comparant l'exercice personnel et la réhabilitation par un kinésithérapeute un an après une décompression sous-acromiale⁴. Il est évident que le type de patients, la nature des traitements et la durée du suivi ne correspondent pas avec ceux de la présente étude. Le taux de sorties d'étude estimé dans le protocole était trop élevé : au lieu du nombre escompté de 20 patients, seuls 4 patients ont abandonné l'étude. En plus de l'échelle de Constant-Murley, les chercheurs ont également utilisé d'autres instruments de mesure pour connaître l'effet de l'intervention. Les mesures pour les critères subjectifs ont été effectuées au début de l'étude et après trois mois par le même investigateur, ce qui est positif pour la validité interne de l'étude.

Mise en perspective des résultats

Deux études contrôlées randomisées ont montré que les exercices médicaux contre résistance étaient plus efficaces qu'un traitement factice au laser (n=125)^{5,6} et que l'absence de traitement (n=60)⁷ pour soulager la douleur, diminuer la prise d'antalgiques et améliorer la fonction de l'épaule chez les personnes souffrant d'un syndrome de conflit sous-acromial. L'utilité des exercices physiques sans résistance n'était cependant pas montrée. Une plus-value nettement significative de 15 points sur l'échelle de Constant-Murley (0 à 100 points) pour les exercices spécifiques contre résistance versus exercices non spécifiques était donc prévisible. L'interprétation clinique de ce résultat est toutefois difficile car l'échelle utilisée comporte des éléments objectifs (force et mobilité) et des éléments subjectifs (comme la douleur). Mis à part le soulagement significativement plus important de la douleur nocturne dans le groupe ayant bénéficié d'exercices spécifiques, il est clair qu'aucune différence significative n'a été montrée pour ce qui est de la douleur au repos et de la douleur au cours des activités. Aucune différence significative n'a également été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne la modification de la qualité de vie. Peut-être la puissance de l'étude n'était-elle pas suffisante pour montrer des différences pour les critères de jugement secondaires.

L'extrapolabilité des résultats de cette étude appelle différents commentaires. Les critères d'inclusion et d'exclusion retenus et relativement nombreux dans cette étude ne sont pas applicables en pratique. Il s'agit de patients sélectionnés par un spécialiste pour un diagnostic d'un syndrome de conflit sous-acromial. Les tests très spécifiques qui ont été utilisés à cet effet ne sont pas

recommandés en première ligne¹. En outre, tous les patients, « conformément à la pratique de référence », ont reçu une infiltration de corticostéroïdes, ce qui est encore moins recommandé dans la pratique¹. Le recrutement n'a eu également lieu que dans un seul service spécialisé. Il faut donc s'attendre à ce que les résultats de cette intervention diffèrent chez les patients qui sont adressés par les praticiens de première ligne. Le médecin généraliste se pose d'ailleurs la question : vaut-il mieux renvoyer directement le patient chez un kinésithérapeute, effectuer au préalable des examens techniques complémentaires et/ou l'adresser à un spécialiste ? Une demande d'avis auprès d'un kinésithérapeute pourrait peut-être aussi augmenter les chances de succès des exercices médicaux spécifiques.

Les auteurs expliquent que, d'après l'expérience pratique, un délai de 3 mois de suivi constitue une bonne moyenne pour évaluer une intervention par programme d'exercices. Est-ce bien le cas ? Ne doit-on pas s'attendre à une évolution naturelle favorable de cette affection chronique ? L'efficacité obtenue se maintiendra-t-elle après l'arrêt des exercices spécifiques ? Par ailleurs, il est également regrettable que les auteurs n'aient pas effectué d'analyse intermédiaire. Dans l'étude d'Annelies Maenhout⁸ concernant le conflit sous-acromial, des tests ont aussi été effectués après 6 semaines, ce qui permet certainement de mieux comprendre l'évolution de la problématique. En ce qui concerne l'application d'exercices excentriques, cette dernière étude a observé des résultats semblables avec un protocole d'exercices standardisé.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre que chez les patients présentant un syndrome de conflit sous-acromial une série d'exercices spécifiques contre résistance ajustée individuellement, pendant trois mois, a une efficacité significativement plus importante que des exercices physiques sans résistance. Cette étude a cependant été effectuée dans un groupe particulier de patients avec absence de réponse à un traitement conservateur d'une durée de trois mois et en deuxième ligne de soins. Nous ignorons, en outre, si l'effet obtenu se maintient après l'arrêt des exercices.

Pour la pratique

Le guide de pratique du NHC concernant les plaintes de l'épaule¹ recommande au médecin généraliste, si les plaintes ne diminuent pas suffisamment malgré les conseils et après une à deux semaines d'antidouleurs et en cas de (menace de) troubles fonctionnels, d'orienter le patient vers des exercices médicaux. Cette étude-ci, tout comme d'autres, montre qu'un programme d'exercices spécifiques contre résistance ajustée individuellement donne de meilleurs résultats que des exercices physiques sans résistance.

Références voir site web www.minerva-ebm.be

Financement de l'étude par le biais du budget de la recherche du « Research Council » du Sud-Est de la Suède.

Conflits d'intérêt des auteurs aucun conflit pertinent n'est déclaré.

La curcumine pour prévenir le diabète de type 2 ?

Question clinique

Quelle est l'efficacité de la curcumine, par rapport à un placebo, en prévention du diabète de type 2 chez des patients thaïlandais prédiabétiques ?

Référence Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2121-7.

Analyse Erwin Van De Vijver, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel

Contexte

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif du diabète de type 2 ; la prévention et le contrôle de la maladie sont donc essentiels pour limiter son impact, tant sur le plan individuel qu'à l'échelle mondiale. Les modifications du mode de vie demeurent l'élément essentiel de la stratégie en matière de prévention, comme Minerva l'a récemment illustré^{1,2}. Des médicaments ou autres produits pourraient cependant peut-être venir compléter l'approche non médicamenteuse recommandée pour prévenir le diabète de type 2. Dans ce contexte, la curcumine - extraite du curcuma (aussi appelé 'safran des Indes') - semblerait une option prometteuse et sans danger³⁻⁶.

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 237 patients, dont 35% de sexe masculin, âgés de plus de 35 ans (âge moyen de 57 ans), prédiabétiques (selon les normes du guide de l'ADA⁷⁻⁸: glycémie à jeun anormale et/ou intolérance au glucose et/ou taux d'HbA1c entre 5,7 et 6,4%), recrutés dans un centre médical universitaire en Thaïlande
- critères d'exclusion : diabète déjà diagnostiqué (selon les normes du guide de l'ADA) ; patients sous antiagrégants plaquetaires, inhibiteurs du système rénine-angiotensine ou statines ; souffrant d'insuffisance rénale, d'hyperglycémie secondaire, d'infection aiguë, d'affection inflammatoire chronique ou d'un problème vésiculaire.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
- groupe intervention (n=118) : 2 capsules de curcumine 250 mg 3 x/j
- groupe placebo (n=116) : 2 capsules de placebo 3 x/j
- même programme éducatif pour favoriser un mode de vie sain (régime et exercices physiques) dans les 2 groupes, reçu 3 mois avant la randomisation
- suivi à 3, 6 et 9 mois.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : différence entre le groupe intervention et le groupe témoin pour le nombre de patients présentant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué (selon les normes du guide de l'ADA)
- critères de jugement secondaires : modification des résultats de la glycémie à jeun, du test oral de tolérance au glucose, du taux d'HbA1c ; modification de la fonction des cellules β (**HOMA- β** , peptide C), de la résistance à l'insuline (**HOMA-IR**), du poids corporel, du périmètre abdominal et des cytokines anti-inflammatoires
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- 201 participants (86%) ont terminé l'étude (97 dans le groupe intervention et 104 dans le groupe placebo)
- critère de jugement primaire, nombre de patients chez qui un diabète de type 2 a été nouvellement diagnostiqué : aucun dans le groupe curcumine, contre 11, 18 et 19 dans le groupe placebo après respectivement 3, 6 et 9 mois de suivi ($p \leq 0,001$)
- critères de jugement secondaires :
 - ~ diminution de la glycémie à jeun, du test oral de tolérance au glucose et du taux d'HbA1c dans le groupe curcumine après 3, 6 et 9 mois (*voir tableau*)
 - ~ fonction des cellules β : HOMA- β augmenté (*voir tableau*) et peptide C diminué dans le groupe curcumine après 9 mois
 - ~ résistance à l'insuline : HOMA-IR diminué dans le groupe curcumine après 6 et 9 mois (*voir tableau*)
 - ~ poids diminué de 6 kg en moyenne, et périmètre abdominal diminué de 7 cm en moyenne dans le groupe curcumine après 9 mois
 - ~ cytokines anti-inflammatoires : adiponectine augmentée dans le groupe curcumine après 9 mois
- effets indésirables : pas de différence significative entre le groupe curcumine et le groupe placebo.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, dans une population de patients prédiabétiques, l'administration de curcumine pendant 9 mois entraîne une diminution significative du nombre de personnes chez qui un diabète de type 2 est nouvellement diagnostiqué. En outre, le traitement par curcumine a semblé améliorer la fonction des cellules β , et ses effets secondaires étaient tout à fait mineurs. Cette étude montre donc qu'un traitement par curcumine peut être avantageux dans une population de patients prédiabétiques

Tableau. Glycémie à jeun, test oral de tolérance au glucose, taux d'HbA1c, HOMA-IR et HOMA- β mesurés au début de l'étude et après respectivement 3, 6 et 9 mois d'administration de curcumine dans les 2 bras d'étude.

	Glycémie à jeun (mg/dl)		Test oral de tolérance au glucose après 2 h (mg/dl)		Taux d'HbA1c (%)		HOMA-IR		HOMA- β (%)	
	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc
Initial	103,24	103,65	140,91	143,48	5,83	5,86	3,85	4,03	51,08	49,11
3 mois	106,88	96,11	150,87	135,44	5,92	5,77	3,97	3,60	49,32	54,71
6 mois	108,03	90,76	155,06	127,23	5,99	5,68	4,03	3,39	48,78	58,54
9 mois	108,21	86,47	155,09	123,35	6,02	5,60	4,08	3,22	48,72	61,58

en gras : différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe intervention ; curc= curcumine, plac=placebo

Considérations sur la méthodologie

Sur la base des mentions reprises dans cette publication, nous pouvons affirmer que cette étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo a été élaborée et effectuée correctement.

Les numéros de randomisation générés par un ordinateur ont garanti à chaque participant autant de chances de se retrouver dans le groupe intervention que dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'est constatée entre les deux groupes pour les caractéristiques sociodémographiques des participants et les valeurs initiales pour les critères de jugement étudiés.

Si le dessin de l'étude prévoyait que ni les soignants ni les patients ne soient au courant du traitement réellement reçu et que l'évaluation de l'efficacité soit faite en insu, nous ne pouvons cependant pas déterminer si les chercheurs sont réellement parvenus à ce que le produit actif ne soit pas identifiable par son goût et son odeur. L'observance est comparable dans les deux groupes. Il y a toutefois une différence entre les 2 groupes pour le nombre de patients sortis d'étude (23 dans le groupe curcumine contre 13 dans le groupe placebo). Les raisons et le moment de la sortie d'étude ne sont pas mentionnés. Les auteurs ont effectué une analyse en intention de traiter, mais ne disent pas comment ils ont traité ces sorties d'étude, nettement supérieures à 10%.

L'analyse du protocole d'étude préalablement publié⁹ montre que les chercheurs voulaient initialement étudier l'effet de la curcumine sur la fonction des cellules β . La puissance de l'étude a donc été basée sur la modification du HOMA- β ; le critère de jugement nombre de patients chez qui un diabète de type 2 est nouvellement diagnostiqué a été rajouté ensuite. Sur le plan méthodologique, cette adaptation post hoc est une faute, mais qui n'a probablement pas ou que peu d'influence sur la fiabilité des résultats. Enfin, il faut signaler que cette étude a été menée dans un seul centre, sur une petite population particulière, ce qui hypothèque la validité externe de l'étude.

Interprétation des résultats

Les résultats de cette étude sont pour le moins étonnants. Il est surprenant de constater qu'aucun diabète de type 2 n'a été diagnostiqué après un an dans le groupe intervention. Un tel résultat après une période d'étude aussi courte ne cadre pas avec les résultats d'autres interventions. Ainsi, dans une étude récente incluant des personnes présentant une intolérance au glucose, l'incidence cumulée de survenue d'un diabète de type 2 au terme d'une période de vingt ans, était de 80% dans le groupe avec modifications du mode de vie contre 93% dans un groupe témoin². Dans la présente étude, il est également frappant que tous les paramètres des patients du groupe placebo se soient détériorés de manière concordante ; ces patients avaient pourtant, eux aussi, reçu un programme d'éducation concernant le mode de vie. Nous ignorons cependant si cette détérioration était significative. Malgré la bonne qualité méthodologique de cette étude, il convient donc de rester critique dans l'interpré-

tation des résultats, préoccupation partagée par les chercheurs eux-mêmes. Ils se posent à juste titre des questions sur un biais possible dû à certains facteurs ethniques. L'étude a en effet été menée sur un très petit échantillon d'une ethnie donnée. Les facteurs de risque de développement d'un diabète sont largement présents dans la population thaïlandaise, et cela semble même être particulièrement vrai pour la population ayant fait l'objet de cette étude¹⁰. En outre, cette première étude randomisée contrôlée évaluant l'efficacité de la curcumine n'a été menée que dans un seul centre d'étude. Tous ces éléments peuvent avoir faussé les résultats de l'efficacité de la curcumine à son avantage.

Il est donc beaucoup trop tôt pour conclure que la curcumine est un remède miracle dans la prévention du diabète de type 2 chez tous les patients prédiabétiques. Néanmoins, étant donné le sérieux de cette étude, il convient de tenir compte de ses résultats. La concordance des résultats tant pour le critère de jugement primaire que pour les critères de jugement secondaires suggèrent en effet l'activité d'un mécanisme biochimique sous-jacent. Il est possible que la curcumine soit un jour utilisée sur une base scientifique dans la lutte contre le diabète, mais il faut d'abord mener des études à long terme sur des groupes plus vastes ou plus variés. Dans ce cadre, il sera également important de tenir compte du fait que la curcumine est un mélange de trois curcuminoïdes, à savoir la curcumine (70-75%), la déméthoxycurcumine (15-20%) et la bisdéméthoxycurcumine (5-10%). La provenance et la composition de la préparation ainsi que les facteurs qui déterminent la disponibilité biologique d'une personne à l'autre doivent donc être intégrés dans une recherche future.

Conclusion de Minerva

Cette étude de bonne qualité méthodologique conclut que la curcumine peut être un produit sans danger et efficace pour la prévention de la survenue d'un diabète de type 2 chez les patients prédiabétiques. Des études à plus long terme sur des populations plus larges et plus diverses doivent venir confirmer les résultats avant que la curcumine ne puisse se voir attribuer une place comme médicament pour la prévention du diabète de type 2.

Pour la pratique

Pour la prévention du diabète, la RBP belge¹¹ tout comme le NHC-Standaard¹² sur le diabète sucré de type 2, ne retiennent que les modifications du mode de vie (alimentation saine, exercices physiques suffisants) chez les patients prédiabétiques. Cette étude-ci semble montrer un intérêt pour la curcumine dans la prévention de la survenue du diabète de type 2 chez les patients prédiabétiques. Dans l'attente d'études à plus long terme sur des populations plus larges et plus variées, les recommandations actuelles restent valables.

Références voir site web www.minerva-ebm.be

Question clinique

Chez les patients ayant un diabète de type 2, quel est l'effet des gliptines (alias inhibiteurs de la DPP-4) sur les critères de jugement cardiovasculaires, par rapport à un placebo ou à d'autres antidiabétiques oraux ?

Référence Patil HR, Al Badarin FJ, AL Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;111:826-33.

Analyse Johan Wens, Universiteit Antwerpen, Centrum voor Huisarts-geneeskunde

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE (1980 - septembre 2011), base de données de la Collaboration Cochrane, Scopus, ClinicalTrials.gov
- références d'articles et rapports de congrès (inter)nationaux.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées comparant une gliptine en monothérapie avec un autre antidiabétique oral ; durée de traitement ≥ 24 semaines ; avec mention des effets secondaires indésirables cardiovasculaires avec les gliptines ; uniquement les études publiées en anglais
- inclusion finale de 18 études contrôlées randomisées ; 10 études n'ont pas été incluses en raison de l'absence de données pour les effets indésirables cardiovasculaires.

Population étudiée

- 8544 patients présentant un diabète de type 2 ; 4998 sous gliptine (44,6% vildagliptine ; 26,9% saxagliptine ; 15,4% sitagliptine ; 13,1% alogliptine) et 3546 avec un autre antidiabétique oral (54,8% metformine ; 16,1% sulfonilurée ; 5,8% thiazolidinediones) ou recevant un placebo (23,3%) ; durée moyenne du traitement de 46,4 semaines.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite : tout événement cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou syndrome coronaire aigu, AVC, insuffisance cardiaque et troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire ou palpitations cardiaques))
- critères de jugement secondaires : les différentes composantes du critère de jugement primaire composite
- analyse en intention de traiter
- sommation en modèle d'effets fixes ou en modèle d'effets aléatoires en cas d'hétérogénéité importante ($I^2 > 50\%$)
- analyses en sous-groupe selon la gliptine utilisée, le comparateur utilisé (placebo, metformine, sulfonilurée ou thiazolidinedione), une durée du traitement de ≤ 52 semaines versus > 52 semaines.

Contexte

L'hormone incrétine glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est libérée après le repas par les cellules de la paroi de l'intestin grêle ; elle stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, diminue la production de glucagon par les cellules α du pancréas et ralentit la vidange gastrique. L'inhibition par les gliptines de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), enzyme responsable de l'inactivation de la GLP-1, a pour effet que le GLP-1 reste plus longtemps dans la circulation sanguine, ce qui a pour principal effet de faire baisser la glycémie postprandiale. Celle-ci aurait un rôle important dans la morbidité et la mortalité cardiovasculaires¹. Nous ignorons cependant encore les effets cardiovasculaires des gliptines à long terme.

Résultats

- critère primaire, événements cardiovasculaires : 52% en moins avec les gliptines qu'avec les autres traitements : RR de 0,48 (IC à 95% de 0,31 à 0,75 ; $p=0,001$; $I^2=0\%$)
- infarctus du myocarde non fatals ou syndromes coronaires aigus : 60% en moins avec les gliptines qu'avec les autres traitements : RR de 0,40 (IC à 95% de 0,18 à 0,88 ; $p=0,02$; $I^2=0\%$)
- selon la gliptine : réduction des événements cardiovasculaires significative uniquement avec la sitagliptine (RR de 0,37 avec IC à 95% de 0,21 à 0,68 et $I^2=0\%$) ; pas de différence significative entre les gliptines et le placebo en ce qui concerne le nombre d'événements cardiovasculaires ; pas de différence significative entre les gliptines et les autres traitements à court terme (≤ 52 semaines).

Conclusion des auteurs

Les auteurs de cette méta-analyse concluent que les gliptines sont sans danger sur le plan cardiovasculaire et qu'elles diminuent peut-être le risque d'événements cardiovasculaires indésirables.

Financement de l'étude pas de financement d'étude mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs pas de conflits d'intérêt mentionnés.

Considérations sur la méthodologie

La méthodologie suivie pour cette synthèse méthodique avec méta-analyse est décrite en détail. Les auteurs ont autant recherché des données publiées que des données non publiées. Le nombre de bases de données consultées est suffisant. Il est cependant possible que l'utilisation de la base de données Scopus plutôt qu'Embase provoque une non sélection de certaines études publiées. En outre, les auteurs se sont limités aux articles publiés en anglais. Un funnel plot n'a toutefois pas montré de biais de publication.

Les auteurs ont évalué la qualité méthodologique des articles sélectionnés au moyen du score de Jadad. Cette méthode est aujourd'hui considérée comme étant insuffisante pour détecter le risque de certains biais². Le score moyen pour l'ensemble des études est de 3,5 sur 5 mais les articles non publiés (5 sur les 18 inclus) n'obtiennent qu'un score de 2 sur 5. Ces études de moindre qualité ont cependant été incluses dans la méta-analyse. Une analyse de sensibilité n'a pas été effectuée : il n'est dès lors pas possible de vérifier si l'inclusion (ou l'exclusion) de ces études a eu un effet sur le résultat global.

Interprétation des résultats

Cette étude montre que, sur le long terme (≥ 52 semaines), 50% d'événements cardiovasculaires indésirables en moins sont rapportés avec les gliptines qu'avec les autres antidiabétiques oraux, mais seule une étude³ avec une population particulière (insuffisance rénale chronique) a pu montrer une différence significative pour le critère de jugement primaire ; ceci relativise fortement le résultat sommé. L'absence de résultats significatifs dans les autres études pourrait s'expliquer par un manque de puissance, car les études ont été conçues pour déterminer l'effet des gliptines sur le contrôle glycémique. Les événements cardiovasculaires n'ont donc pas été recherchés de manière systématique, et donc ils n'ont pas toujours été rapportés.

Une analyse en sous-groupe montre une absence de différence significative entre les gliptines et le placebo. Selon les auteurs eux-mêmes, c'est dû au fait que le groupe placebo (23%) était nettement plus petit que le groupe traité avec les produits actifs. Il s'ensuit que cette étude ne peut certainement pas montrer que la diminution des incidents cardiovasculaires serait la conséquence d'un risque diminué avec les gliptines plutôt que la conséquence d'un risque augmenté avec les autres hypoglycémisants comme les sulfamides, les thiazolidinediones ou la metformine.

Autres études

Le résultat de cette méta-analyse peut être comparé à ceux d'une méta-analyse plus récente incluant 8 études de phase III dans lesquelles une diminution du risque d'événements cardiovasculaires a également été signalée lors d'un traitement avec la linagliptine (**OR** de 0,34 avec IC à 95% de 0,16 à 0,70)⁴. Une analyse en sous-groupe effectuée par ces auteurs montre que la diminution du risque se manifeste principalement chez les hommes plus âgés.

Différentes études ont évalué le risque cardiovasculaire des gliptines au moyen de critères de jugement intermédiaires. Monami et coll⁵, dans leur synthèse méthodique avec méta-analyse, montrent un bénéfice possible du traitement par gliptines sur la cholestérolémie. Chrysant et Chrysant⁶ ont montré que les gliptines ont un effet pléiotrope cardioprotecteur indépendant de leurs propriétés hypoglycémiantes. Les gliptines préviendraient l'athérosclérose, elles amélioreraient la dysfonction endothéliale, elles diminueraient la pression artérielle et préviendraient les lésions myocardiques.

Cobble⁷, dans une méta-analyse rétrospective de huit études de phase II ou III, n'a trouvé aucune preuve indiquant un risque cardiovasculaire accru avec la saxagliptine chez les patients ayant un diabète de type 2.

A côté des données sur l'innocuité cardiovasculaire des gliptines, une étude a également été menée sur d'autres effets indésirables. Outre la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux, il y aurait aussi un risque de rhinopharyngite plus élevé avec la sitagliptine qu'avec un placebo (RR 1,35 ; IC à 95% de 1,03 à 1,77)⁸ en plus d'un risque accru de dépression et de myalgie. Le risque de réactions allergiques, entre autres le grave syndrome de Stevens-Johnson, est également augmenté. Enfin, une méta-analyse récente ne montre pas de risque accru de cancer du pancréas ni de cancer de la glande thyroïde⁹.

Conclusion de Minerva

Nous pouvons conclure de cette méta-analyse d'études portant sur l'effet des gliptines (alias inhibiteurs de la DPP-4) en monothérapie sur le contrôle de la glycémie par comparaison à d'autres antidiabétiques oraux que, sur le plan cardiovasculaire, les gliptines sont aussi sûres que les autres antidiabétiques oraux. Cette étude n'a pas pu montrer que les gliptines ont un effet protecteur sur le plan cardiovasculaire.

Pour la pratique

La place des gliptines dans les recommandations disponibles n'est pas encore tout à fait claire. Les résultats de méta-analyses antérieures montrent que les gliptines n'offrent pas de plus-value sur le plan de l'efficacité et de la sécurité par rapport aux autres antidiabétiques oraux^{10,11}. En Belgique, seules la linagliptine et la vildagliptine sont autorisées en monothérapie uniquement dans le cas d'une insuffisance rénale sévère qui est une contre-indication de l'utilisation de la metformine. Conformément au guide de pratique de NICE, les gliptines pourraient être associées à un traitement par metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant lorsque la réponse glycémique est insuffisante^{11,12}. Cependant, malgré les résultats ici rassurants sur le plan de la sécurité cardiovasculaire, il demeure impératif de déterminer si, devant les autres risques possibles, il est justifié d'ajouter une gliptine au traitement d'un patient dont le contrôle glycémique reste insuffisant.

Références voir site web www.minerva-ebm.be

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de la dexaméthasone en pommade, versus un placebo, pour le traitement des aphtes récidivants chez les patients adultes, et quelle est la quantité de dexaméthasone retrouvée dans le sang durant ce traitement ?

Referentie Liu C, Zhou Z, Liu G, et al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med* 2012;125:292-301.

Analyse Sabine De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Contexte

Les aphtes récidivants sont définis comme des ulcères buccaux superficiels de forme ronde, douloureux, qui apparaissent épisodiquement, à intervalles de quelques jours ou de quelques mois, chez des personnes en bonne santé. Leur prévalence est estimée à 2%¹. Dans 80% des cas, il s'agit de petits ulcères, d'un diamètre <1 cm, qui guérissent en 5 à 14 jours sans laisser de cicatrice. L'étiologie de cette affection reste incertaine. Le traitement vise donc principalement à accélérer la guérison et à rapidement soulager la douleur, avec le moins d'effets indésirables possible. Divers traitements oraux sont proposés, parmi lesquels des corticostéroïdes oraux², mais leur utilisation n'est étayée par aucune étude clinique dont la qualité soit suffisamment bonne sur le plan méthodologique.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 240 patients (parmi 810 patients recrutés) âgés de 18 à 60 ans (âge moyen de 32 ans) dans 5 centres en Chine, ayant souffert d'aphtes récidivants qui mettaient plus de cinq jours à guérir au cours d'une période de six mois ; présence lors de l'inclusion, d'un à 3 aphtes d'un diamètre < 10 mm, depuis < 48 heures et bien accessibles pour l'évaluation et le traitement ; test de grossesse négatif
- critères d'exclusion : antécédents d'allergie à la dexaméthasone ou d'hypersensibilité grave à d'autres médicaments ; présence d'aphtes de grande taille, aphtes herpétiformes, maladie de Behçet ; traitement des aphtes dans les 48 heures avant l'inclusion ; utilisation de corticostéroïdes topiques ou systémiques dans le mois précédant l'inclusion ; port d'un appareil orthodontique ; maladie systémique grave ; assuétude au tabac ou à l'alcool.

Protocole d'étude

- étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, multicentrique :
 - ~ groupe intervention (n=120) : dexaméthasone en pommade (5 mg de dexaméthasone/5 g) appliquée par le patient sur les lésions 3 x/j après le repas pendant 5 jours
 - ~ groupe témoin (n=120) : pommade placebo, instructions identiques
- journal tenu par les patients avec les éléments suivants, chaque fois une heure après l'application de la pommade : douleur, pendant et après le repas, mesurée sur une échelle numérique allant de 0 à 10 ; durée pendant laquelle la pommade est restée en place ; guérison des aphtes ; effets indésirables
- prise de sang à jeun aux jours 1 et 6 (+/-2) pour tous les participants pour de nombreuses analyses biochimiques et chez 89 participants choisis au hasard pour déterminer la concentration sérique en dexaméthasone
- taille des aphtes mesurée par les investigateurs aux jours 1 et 6 (+/-2)
- suivi téléphonique jusqu'à 3 mois après le traitement pour détecter d'éventuels effets indésirables tardifs.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : modification de la taille des aphtes et de l'intensité de la douleur sur une échelle de 0 à 10, entre le jour 1 et le jour 6 (+/-2)

- critères de jugement secondaires : différence pour le rapport d'aphtes guéris versus non guéris au jour 6 (+/-2) ; différences pour la durée des aphtes, les effets indésirables, la concentration sérique en dexaméthasone
- analyse en intention de traiter et **analyse par protocole**.

Résultats

- sorties d'étude : 9 participants
- critères de jugement primaires :
 - ~ taille moyenne des aphtes : diminution du jour 1 au jour 6 (+/-2) de 8,0 (ET 6,2) à 0,8 (ET 2,6) mm² dans le groupe intervention et de 7,6 (ET 6,4) à 3,3 (ET 7,0) mm² dans le groupe placebo ; p<0,001 pour la différence
 - ~ intensité moyenne de la douleur sur une échelle de 0 à 10 : diminution du jour 1 au jour 6 (+/-2) de 5,9 (ET 1,8) à 0,3 (ET 1,0) dans le groupe intervention et de 6,0 (ET 1,5) à 1,0 (ET 2,0) dans le groupe placebo ; p=0,001 pour la différence
- critères de jugement secondaires :
 - ~ rapport aphtes guéris/non guéris au jour 6 (+/-2) de 83% dans le groupe dexaméthasone contre 54% dans le groupe témoin ; p<0,001
 - ~ durée des aphtes : moins longue dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe témoin (6 jours contre 7) ; p<0,001
 - ~ effets indésirables : pas de différence
 - ~ dexaméthasone sérique : non détectée après 6 jours de traitement.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la dexaméthasone en pommade est efficace pour traiter les aphtes récidivants. En outre, sur base de l'évaluation clinique et des analyses sanguines, le traitement semble être sans danger.

Financement de l'étude Jing Guan (Tianjin) International Trade Co., Ltd., qui n'a participé ni au protocole d'étude, ni à la collecte, ni à l'analyse des données de l'étude ni à la publication de l'article.

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

Considérations sur la méthodologie

La qualité méthodologique de cette RCT est bonne, la question de recherche est claire, les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien décrits, et le suivi est bien détaillé. Pour éviter des biais lors de l'attribution, la randomisation a été effectuée par ordinateur. Un tableau montre l'absence de différence significative entre les deux groupes pour les caractéristiques initiales. Il s'agit de patients souffrant de petits aphtes qui, précédemment, guérissaient en moyenne en 8 jours. La fréquence de réapparition des aphtes n'est cependant pas mentionnée. L'attribution est faite en aveugle tant pour les patients que pour les investigateurs et pour les évaluateurs. La puissance de l'étude a été calculée sur la base de la durée des aphtes (= critère de jugement secondaire). La proportion de patients sortis de l'étude est seulement de 3,75%, et les investigateurs ont très bien décrit les différentes raisons pour lesquelles les patients ont abandonné l'étude. Un seul patient (du groupe placebo) a arrêté le médicament de l'étude à cause d'un rash systémique. D'après les investigateurs, l'analyse en intention de traiter et l'analyse par protocole ont donné des résultats semblables, mais nous ne pouvons malheureusement pas le vérifier en l'absence de mention des chiffres. Les auteurs ont également corrigé les résultats pour différentes covariables, comme le biais de centre. Ils attribuent l'hétérogénéité pour les résultats de la mesure de la douleur entre les 5 centres à une différence du seuil de douleur d'un patient à l'autre. A aucun moment les investigateurs ne donnent d'explication pour l'étalement de l'évaluation des aphtes sur deux jours. Nous nous demandons si cela peut avoir influencé les résultats.

Mise en perspective des résultats

Une synthèse méthodique de 8 RCTs plus petites, en permutation, contrôlées versus placebo, évaluant un traitement des aphtes récidivants² a montré des résultats contradictoires pour différents corticostéroïdes topiques en ce qui concerne la diminution de la sévérité et de la durée des aphtes. En outre, dans ces études, « la sévérité et la durée » ont été mesurées de manière subjective. Par ailleurs, 3 RCTs sur 4 ont montré une diminution plus rapide de la douleur avec des corticostéroïdes oraux. La RCT ici analysée, de bonne qualité méthodologique, a inclus 240 patients, et montre de manière objectivable qu'un traitement à court terme de 6 (+/-2) jours à la dexaméthasone en pommade réduit les aphtes récidivants et soulage la douleur significativement plus vite qu'un placebo. La pertinence clinique de tels résultats reste une question. A la fin de l'étude, la différence moyenne entre les deux groupes pour la douleur est de 0,7 point seulement sur une échelle de 0 à 10. Il est possible que la pommade ait, par elle-même, une action protectrice contre toutes sortes de stimuli, ce qui pourrait expliquer les bons résultats observés dans les deux groupes concernant l'amélioration de la douleur. Il convient d'insister sur le fait qu'il s'agit d'une étude à court terme. L'effet sur l'apparition de nouveaux aphtes n'a donc pas été examiné. Dans la synthèse susmentionnée², 4 des 5 études évaluent une pommade de cortisone orale versus une pommade placebo ; elles ne montrent pas de différence significative dans l'apparition de nouveaux aphtes sur une période de 4 à 8 semaines. Cette étude-ci ne nous permet pas non plus d'évaluer la survenue d'effets indésirables en cas de prolongation du traitement (éventuellement de manière intermittente) au-delà de 6 jours. Par contre, elle présente l'intérêt d'avoir consigné les effets indésirables mais aussi la concentration sanguine de dexaméthasone au moyen d'un test très sensible. Une certaine prudence reste cependant de mise lors de l'interprétation du résultat de cet examen complémentaire. Les 89 échantillons de sérum analysés provenaient

uniquement de 2 des 5 centres d'étude. Le seuil de 0,502 ng/ml de dexaméthasone n'a été dépassé dans aucun des échantillons. Comme ce seuil est plus bas que la concentration sérique normale de cortisol mesurée le matin chez les adultes en bonne santé, les investigateurs en ont indirectement conclu que le traitement temporaire à la dexaméthasone en pommade ne pouvait pas avoir eu d'effet systémique sur l'organisme. Les données individuelles des participants confirment qu'effectivement, il n'y a pas eu d'effets systémiques. Il convient toutefois de remarquer que les patients à risque de développer des effets systémiques n'avaient pas été inclus et qu'il s'agissait seulement d'un traitement à court terme. Une ancienne étude n'a pas permis de constater à long terme d'inhibition de la fonction surrénale sous corticostéroïdes oraux (sous forme de pastilles à sucer)³. Dans une étude plus récente, Gonzales-Moles et coll⁴ ont mentionné quelques cas de faciès lunaire et d'hirsutisme à la suite d'un traitement de longue durée (4 à 6 semaines) de lésions orales graves chroniques au propionate de clobetasol en solution aqueuse (bains de bouche). Lozada-Nur et coll⁵ décrivent entre autres une candidose localisée et une sensation de brûlure buccale lors de l'utilisation de propionate de clobetasol en pommade pour des affections vésiculo-érosives chroniques. Il s'agit bien ici de lésions sur une surface étendue qui nécessitent un traitement de longue durée, et les effets secondaires du propionate de clobetasol, qui étaient réversibles et dose-dépendants, étaient acceptables compte tenu des bons résultats obtenus pour des affections buccales sévères (pour lesquelles des corticostéroïdes systémiques sont souvent administrés). D'autres études sont encore nécessaires pour déterminer si ces effets indésirables surviennent également lors d'une application longue intermittente de dexaméthasone en pommade pour des aphtes récidivants chez l'adulte.

Conclusion de Minerva

Cette étude de bonne qualité méthodologique conclut que, chez les patients adultes présentant des aphtes récidivants, un traitement topique de courte durée (5 jours) avec de la dexaméthasone en pommade est plus efficace qu'un placebo pour diminuer la taille des aphtes et en diminuer la douleur. Ce traitement local semble sans danger à court terme.

Pour la pratique

En cas d'aphtes récidivants, il est recommandé de commencer par éviter les facteurs déclenchants (tels qu'une brosse à dents trop dure et des composants alimentaires qui provoquent des aphtes)⁶. Si, à cause de la douleur et du gonflement provoqués par la présence des aphtes, le patient éprouve des difficultés à s'alimenter, un traitement peut être envisagé⁶. Dans ce cas, des corticostéroïdes topiques peuvent être utiles ; ce traitement sera de préférence initié le plus tôt possible, dès la phase prodromique⁶. Cette étude-ci montre qu'un traitement topique de courte durée à la dexaméthasone en pommade réduit la taille des aphtes plus rapidement et soulage mieux la douleur qu'un traitement placebo. La dexaméthasone en pommade pour utilisation orale n'est pas encore commercialisée en Belgique, et l'efficacité et l'innocuité des autres corticostéroïdes topiques en cas d'aphtes récidivants doivent encore faire l'objet d'autres études avec un protocole semblable. L'efficacité d'autres traitements possibles, tels que les bains de bouches antimicrobiens et les analgésiques oraux, est peu étayée, et ces traitements sont souvent associés à des effets indésirables gênants⁶.

Références voir site web www.minerva-ebm.be

La non prise en compte d'une randomisation par grappes : un risque de biais

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Minerva a déjà publié un article commentant toutes les conditions à respecter pour élaborer correctement une étude avec randomisation par grappes et pour sa publication¹. Dans une étude randomisée contrôlée, l'unité de randomisation est habituellement le participant (niveau individuel), tandis que dans les études avec randomisation par grappes, l'unité de randomisation est un groupe d'individus, tel qu'une maison de repos, un groupe de pratique de médecine générale ou un hôpital (randomisation collective). Les études avec randomisation par grappes représentent un avantage pratique pour les investigateurs ; elles sont donc de plus en plus utilisées, notamment quand l'insu est difficile à respecter. Un exemple : un certain nombre d'écoliers sont éduqués à se laver les mains pour prévenir les infections. Il y a un risque que les enfants du groupe témoin se lavent, eux aussi, les mains (contamination) parce que le comportement évalué fait l'objet de discussions ou d'imitations. Il est possible d'éviter cette contamination en évaluant l'intervention au niveau d'écoles différentes et non individuellement au niveau des enfants². Cette méthode de recherche est également utilisée pour évaluer l'efficacité au niveau des différents individus inclus, d'interventions effectuées au niveau de grappes. Par exemple : mesurer le nombre de cas d'influenza chez des personnes âgées en maison de repos dans lesquelles tout le personnel est vacciné, versus une autre maison de repos où la vaccination du personnel n'est pas effectuée³.

Les études avec randomisation par grappes sont cependant plus propices à un certain nombre de problèmes méthodologiques susceptibles de provoquer un biais au niveau des résultats.

Un premier désavantage des études avec randomisation par grappes est la nécessité d'un nombre important de participants (plus grande taille d'échantillon) ; le calcul de la puissance est également un peu plus complexe étant donné qu'il nécessite une estimation préalable de la corrélation intragrappe. Cette corrélation reflète le degré de similitude des membres d'une grappe et, par conséquent, elle exprime à quel point ils diffèrent des membres d'une autre grappe. Le niveau de corrélation s'exprime par un coefficient dont la valeur va de 0 à 1 (soit 0% à 100% de corrélation). Le calcul de la puissance n'est finalement pas toujours fait rigoureusement, soit parce que cette corrélation n'est pas prise en compte, soit parce qu'elle est incorrectement estimée. A posteriori, l'analyse des données doit, elle aussi, tenir compte de la randomisation par grappes et de la corrélation intragrappe. En général, il est admis que, au plus le nombre de grappes est élevé et le nombre de participants par grappe est faible, au moins les résultats sont influencés par la corrélation intragrappe. Une belle illustration est cette étude réalisée dans des maisons de repos pour comparer une nouvelle technique de soins préventifs avec des soins habituels pour la prévention des escarres de décubitus chez les patients grabataires⁴. Pour le calcul de la puissance, les auteurs reconnaissent ne pas avoir tenu compte de la corrélation intragrappe. Heureusement pour eux, l'analyse n'a pas montré de forte corrélation intragrappe, peut-être parce que les soignants, tant dans le groupe intervention que dans le groupe témoin, ont suivi strictement un protocole déterminé. En outre, il s'agit de diverses petites grappes,

spécialement dans le groupe intervention (10 grappes de 2 à 17 participants). Par contre, le groupe témoin comprenait deux grappes de taille importante (45 et 69 participants). Une telle importante différence au niveau de la taille des grappes entre le groupe intervention et le groupe témoin fait douter d'une randomisation par grappes correcte. Les grandes grappes du groupe témoin peuvent en outre avoir influencé les résultats : l'état général des participants de ce groupe était peut-être pire, et/ou les sujets plus dénutris. C'était effectivement le cas, mais les auteurs affirment que leur mesure de l'état général et de l'état nutritionnel n'a pas montré de lien avec la présence d'escarres de décubitus. C'était théoriquement prévisible !

Le deuxième problème des études avec randomisation par grappes est l'existence d'un biais de recrutement ou de sélection lors de l'inclusion des individus participants par le responsable de la randomisation par grappes. Si la personne qui effectue le recrutement et/ou les participants, après la randomisation, savent quelles grappes font partie du groupe intervention et quelles grappes font partie du groupe témoin, des différences peuvent survenir quant au nombre et/ou aux caractéristiques des participants. Il est dans ce cas possible qu'un nombre inférieur de participants ou de cas graves soit inclus dans les grappes témoins. Dans l'étude de Moore et coll⁴, nous ignorons qui a inclus les patients grabataires et si ces derniers savaient au préalable à quel groupe leur maison de repos avait été attribuée. Pour une estimation correcte du risque de biais, une publication correcte est essentielle¹.

Un article récent⁵ a examiné 24 études avec randomisation par grappes publiées dans quatre revues renommées (BMJ, N Engl J Med, Lancet et JAMA). Dans huit études, les auteurs ont constaté que la randomisation individuelle (au niveau des participants) aurait été possible (technique à préférer, mais nécessitant parfois davantage de moyens logistiques et financiers). La raison principale qui a motivé le choix pour une étude à randomisation par grappes était le risque de contamination. Dans 5 cas, des indications d'un biais de recrutement sont cependant observées. Dans 15 des 24 études, les participants n'ont été recrutés qu'après la randomisation des grappes. Pourtant, dans 7 des 15 études, le recrutement aurait pu être effectué préalablement. Les auteurs de la synthèse soulignent pour ce motif que le biais de sélection et le risque de contamination doivent être mis en balance l'un avec l'autre. Si un recrutement n'est pas possible avant la randomisation, il faut veiller à ce que, lors du recrutement, le recruteur et les participants ignorent l'attribution des grappes.

Nous pouvons en conclure que les investigateurs doivent bien réfléchir au choix du dessin d'étude et motiver leur option pour une étude avec randomisation par grappes. En outre, ils doivent expliquer de quelle manière ils tentent d'éviter un biais éventuel. Le lecteur critique devra déterminer si les résultats sont suffisamment valides pour permettre leur extrapolation.

Références voir site web www.minerva-ebm.be

Analyse par protocole

Dans une analyse par protocole, on exclut de l'examen des chiffres tous les patients qui ne répondent pas strictement aux critères stipulés dans le protocole. Dans une analyse en intention de traiter, en revanche, tous les patients randomisés sont compris dans l'analyse.

Beck Depression Inventory - BDI

Ce score (Beck, 1961) vise trois objectifs : être un instrument de dépistage de la dépression, permettre d'évaluer la sévérité d'une dépression déjà diagnostiquée et contribuer à suivre l'efficacité des interventions thérapeutiques. Il comporte 21 items (cotés de 0 à 3 points) approchant principalement les aspects cognitifs (et non affectifs et somatiques) de la dépression. Le test est rempli par le patient lui-même. Le score maximum est de 63. Les seuils s'organisent comme suit : score de 5 à 9 : « pas de dépression ou état dépressif minimal » ; score de 10 à 18 : « état dépressif léger à modéré » ; score de 19 à 29 : « état dépressif modéré à sévère » ; score de 30 à 63 : « état dépressif sévère ».

Hamilton Anxiety Rating Scale - HARS

Échelle (Hamilton, 1959) en 14 items décrivant les symptômes en rapport avec l'anxiété, l'HARS évalue le patient dans un entretien semi-structuré. Chaque item est coté de 0 à 4 points (soit cinq possibilités). Le score maximum s'élève à 40.

Hamilton Depression Rating Scale - HDRS

Outil d'évaluation utilisé pour la dépression (Hamilton, 1959), l'HDRS donne un score établi au cours d'un entretien semi-structuré. Il comporte 21 items cotés de 0 à 2 points (soit trois possibilités) ou de 0 à 4 points (soit cinq possibilités). La version originale en 21 items donne un score total entre 0 et 52. Les seuils s'organisent comme suit : score < 7 : « pas de dépression » ; score de 7 à 17 : « état dépressif léger » ; score de 18 à 24 : « état dépressif modéré » ; score \geq 25 : « état dépressif sévère ».

Homeostasis Model Assessment - HOMA

Modèle arithmétique permettant de quantifier la résistance à l'insuline (HOMA-IR) et la fonction des cellules β (HOMA- β).

Rapport de cotes - RC

[Eng : odds ratio – OR]

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

Score de Constant et Murley pour l'évaluation de l'épaule

[Eng : Constant-Murley shoulder assessment score]

Échelle mesurant la douleur et les capacités fonctionnelles de l'épaule en s'appuyant sur des éléments objectifs (mobilité, force) et sur des éléments subjectifs (douleur, activités professionnelles, loisirs). Le score varie de 0 à 100. Le résultat est d'autant meilleur que le score est élevé.

Work Ability Index - WAI

Le WAI évalue les capacités de travail d'un collaborateur en déterminant dans quelle mesure ce dernier peut exécuter son travail, tant physiquement que psychologiquement. Le score varie de 7 à 49 : score de 7 à 27 : « mauvaise capacité de travail » ; score de 28 à 36 : « capacités de travail moyennes » ; score de 37 à 43 : « bonnes capacités de travail » ; score de 44 à 49 : « très bonnes capacités de travail ».

Nouvelles analyses courtes sur le site web

Textes sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

● Effet des psychostimulants sur les résultats scolaires d'enfants présentant un TDAH

Référence

Zoëga H, Rothman KJ, Huybrechts KF, et al. A population-based study of stimulant drug treatment of ADHD and academic progress in children. *Pediatrics* 2012;130:e53-62.

Analyse

Tom Declercq et Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Conclusion

Cette étude montre, chez des enfants âgés de 9 à 12 ans et présentant un TDAH, qu'une instauration tardive de psychostimulants, est associée à une régression scolaire versus instauration précoce. Le dessin de cette étude ne permet toutefois pas de conclure à un lien de cause à effet entre le traitement médicamenteux du TDAH et la prévention d'un retard scolaire.

● Perdre du poids : intérêt des programmes commerciaux

Référence

Jolly K, Lewis A, Beach J, et al. Comparison of range of commercial or primary care led weight reduction programmes with minimal intervention control for weight loss in obesity: lighten Up randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d6500.

Analyse

Philip Koeck, huisarts Antwerpen, medewerker Commissie Richtlijnen Domus Medica

Conclusion

Cette étude montre l'efficacité de certains programmes commerciaux de perte de poids comme Weight Watchers (via des séances en groupe visant un changement de comportement axé sur un régime équilibré hypocalorique, des exercices physiques et la motivation). La place de tels programmes versus des programmes non commerciaux également intensifs et en première ligne de soins, avec accompagnement intensif par le médecin généraliste ou accompagnement intensif par une diététicienne reste à évaluer.

● Blocage de l'aldostérone dans l'insuffisance ventriculaire gauche de classe NYHA I et II ?

Référence

Hu LJ, Deng SB, Du JL, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Oct 22. doi:10.1111/bcp.12012. [Epub ahead of print]

Analyse

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Conclusion

Cette méta-analyse de qualité méthodologique faible n'apporte pas les preuves de l'efficacité de l'association de la spironolactone, du canrénoate ou de l'éplérénone à un traitement de référence de patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA I. En cas d'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II, III ou IV, l'association de spironolactone, d'éplérénone ou de canrénoate au traitement de référence entraîne une réduction de la mortalité totale de 20%. L'instauration de cet ajout médicamenteux chez des patients soigneusement sélectionnés impose une détermination de la fonction rénale et de la kaliémie en début de traitement et durant la titration.

● Traitement de l'hypertension chez les plus âgés

Référence

Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al; HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomized controlled trial. *BMJ* 2012;344:d7541.

Analyse

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KULeuven

Conclusion

Cette étude de suivi en ouvert de l'étude HYVET chez des personnes très âgées en excellente santé vivant chez elles de manière autonome suggère que la diminution de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire après deux ans de traitement actif par indapamide et péridopril versus placebo est maintenue lorsque ce traitement est prolongé pendant un an.

● Autocontrôle glycémique chez les patients présentant un diabète de type 2 non insulino-requérant

Référence

Farmer AJ, Perera R, Ward A, et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ* 2012;344:e486.

Analyse

Pat Sunaert, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Conclusion

Cette méta-analyse confirme l'avis formulé dans la RBP belge selon lequel il n'est pas utile de proposer systématiquement un autocontrôle glycémique aux patients présentant un diabète de type 2 non insulino-requérant. Sur base des besoins d'un patient individuel, un auto-contrôle de la glycémie peut cependant être indiqué.

Modules de test de lecture de la Revue Minerva

La réalisation du test de lecture n° 9 qui concerne les numéros de février et de mars 2012 de la revue Minerva permet d'obtenir 1 CP d'accréditation et ce test est ouvert jusqu'au 31 mars 2013. L'inscription et la participation aux tests de lecture sont gratuites.

voir : <http://www.minerva-ebm.be/accreditation/home.asp>