

Sommaire mai 2023 volume 22 n° 4

Analyses

- Relation entre des régimes alimentaires sains et la mortalité, globale et spécifique à une cause
Barbara Michiels 67
- Efficacité des interventions pour l'arrêt du tabagisme chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive
Hedwig Boudrez 71
- Vaut-il mieux prendre les antihypertenseurs le matin ou le soir ?
Paul De Cort 75
- Efficacité de l'entraînement à des tâches fonctionnelles, à court terme, chez les personnes âgées présentant un trouble cognitif léger
Leen De Coninck 79

Méthodologie

- La surface sous la courbe de classement cumulatif (Surface Under the Cumulative RAnking, SUCRA) est-elle une manière fiable d'interpréter les résultats d'une méta-analyse en réseau sur le plan clinique?
Tom Poelman 83

Relation entre des régimes alimentaires sains et la mortalité, globale et spécifique à une cause

Référence

Shan Z, Wang F, Li Y, et al. Healthy eating patterns and risk of total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2023;183:142-53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6117

Analyse de

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est la relation entre quatre régimes alimentaires « sains » et la mortalité, globale et spécifique à une cause ?

Contexte

Il est généralement admis que l'un des principaux déterminants d'une bonne santé est une alimentation saine (1,2). Jusqu'à récemment, on mettait l'accent sur un seul nutriment, mais depuis peu, l'attention se porte plutôt sur des modèles alimentaires globaux. Le régime le plus connu est le régime méditerranéen. Des études observationnelles et des études contrôlées randomisées en ont montré un effet bénéfique dans de nombreuses maladies chroniques (3-8). Cependant, on constate une pénurie d'études prospectives à long terme examinant l'effet d'un régime alimentaire, plutôt que d'un seul nutriment, sur un critère de jugement robuste, tel que la mortalité, avec différents moments de mesure.

Résumé

Population étudiée

- inclusion de :
 - 75230 femmes, âgées en moyenne de 50,2 ans (ET 7,2 ans) ; recrutées à partir de 1984* dans le cadre de l'étude « Nurses' Health Study » (NHS), une étude de cohorte prospective qui a débuté en 1976 auprès de 121700 infirmières âgées de 30 à 55 ans
 - 44085 hommes, âgés en moyenne de 53,3 ans (ET 9,6 ans) ; recrutés à partir de 1986* dans le cadre de l'étude « Health Professionals Follow-up » (HPFS), une autre étude de cohorte prospective, qui a débuté en 1986 auprès de 51529 professionnels de santé de sexe masculin âgés de 40 à 75 ans
- critères d'exclusion : les participants atteints au départ d'une maladie cardiovasculaire, d'un cancer ou d'un diabète ; les personnes qui n'ont pas fourni d'informations diététiques ; les femmes consommant moins de 600 kcal ou plus de 3500 kcal par jour et les hommes consommant moins de 800 kcal ou plus de 4200 kcal par jour.

* L'année au cours de laquelle un questionnaire validé pour la nutrition a été utilisé pour la première fois.

Protocole de l'étude

Étude de cohorte prospective (9)

- tous les 2 à 4 ans, un questionnaire nutritionnel semi-quantitatif où plus de 130 items ont été relevés
- les informations obtenues ont été utilisées pour calculer les scores de quatre indices nutritionnels :
 - *Healthy Eating Index 2015 (HEI-2015)* : 13 composants (total des fruits, fruits entiers (pas sous forme de jus), total des légumes, légumes-feuilles et haricots, produits céréaliers complets, produits laitiers, totales des protéines alimentaires,

poissons et crustacés et protéines végétales, acides gras, produits céréaliers raffinés, sodium, pourcentage énergétique de sucres ajoutés et pourcentage énergétique d'acides gras saturés), avec un score allant de 0 à 100 (un score plus élevé indique une plus grande observance des directives alimentaires américaines) (10)

- *Alternate Mediterranean Diet (AMED)* : 9 composants (légumes, fruits, produits céréaliers complets, noix, légumineuses, poisson, rapport acides gras polyinsaturés sur acides gras saturés, viandes rouges et transformées, alcool), avec un score allant de 9 à 45 (un score plus élevé indique un régime méditerranéen plus sain)
- *Healthful Plant-based Diet (HPDI)* : 18 composants (regroupés en 3 catégories : aliments végétaux sains (produits céréaliers complets, fruits, légumes, noix, légumineuses, huiles végétales, thé et café), aliments végétaux moins sains (jus de fruits, produits céréaliers raffinés, pommes de terre, boissons sucrées, bonbons, desserts), aliments d'origine animale (graisses animales, y compris le beurre, le saindoux, les produits laitiers, les œufs, le poisson et les fruits de mer, la viande et divers aliments d'origine animale), avec un score allant de 18 à 90 (un score plus élevé indique une alimentation plus saine à base de plantes)
- *Alternate Healthy Eating Index (AHEI)* : 10 composants (consommation plus élevée de légumes, de fruits, de produits céréaliers complets, de noix et de légumineuses, de lipides n-3 à longue chaîne et d'acides gras polyinsaturés, consommation réduite de boissons sucrées et de jus de fruits, de viandes rouges et transformées, d'acides gras trans, de sodium et d'alcool) qui, sur la base d'une revue approfondie, sont associés à un risque plus faible de maladies chroniques (11), avec un score allant de 0 à 100.

Mesure des résultats

- relation entre le score médian de chaque quintile des quatre indices nutritionnels et la mortalité, globale et spécifique à une cause, pour chaque cohorte séparément et pour les deux cohortes combinées dans une méta-analyse à effets fixes
- modèle de régression à risque proportionnel de Cox corrigé pour tenir compte de l'âge
- analyse à variables multiples avec correction pour tenir compte de l'âge, de l'année civile, de la race et de l'origine ethnique, de l'état matrimonial, du fait de vivre seul ou d'être cohabitant, des antécédents familiaux d'infarctus du myocarde, du diabète, du cancer, du fait d'être ou non ménopausée et de l'utilisation d'hormones de la ménopause (uniquement pour les patientes de l'essai NHS), de la prise de multivitamines, de la prise d'aspirine, de l'apport énergétique total, du statut tabagique, de la consommation d'alcool (pas pour le score AMED), de l'activité physique, de l'hypertension, d'une hypercholestérolémie et de l'IMC
- l'effet des facteurs de confusion susmentionnés sur la relation entre le régime alimentaire et la mortalité a été étudié plus en détail dans des analyses de sous-groupes.

Résultats

- au cours du suivi de 3559056 années-personnes, 31263 (42%) femmes et 22900 (52%) hommes sont décédés.
- en comparant le quintile le plus élevé avec le quintile le plus bas des quatre indices alimentaires, un RR corrigé sommé est observé pour la mortalité totale de
 - 0,81 (IC à 95% de 0,79 à 0,84) pour HEI-2015
 - 0,82 (IC à 95% de 0,79 à 0,84) pour AMED
 - 0,86 (IC à 95% de 0,83 à 0,89) pour HPDI
 - 0,80 (IC à 95% de 0,77 à 0,82) pour AHEI
- tous les indices alimentaires examinés étaient inversement associés à la mortalité due aux maladies cardiovasculaires, au cancer et aux maladies respiratoires
- les scores AMED et AHEI étaient en outre inversement associés à la mortalité due aux maladies neurodégénératives
- toutes les relations inverses se retrouvaient aussi dans les différentes analyses de sous-groupes

- les RR étaient plus faibles chez les femmes que chez les hommes, plus faibles chez les fumeurs et les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs, et plus faibles chez les personnes qui prenaient des suppléments de multivitamines.

Conclusion des auteurs

Dans cette étude de cohorte de deux grandes cohortes prospectives avec un suivi d'une durée de 36 ans, une plus grande observance des différents régimes alimentaires sains était systématiquement associée à un risque plus faible de mortalité totale et de mortalité spécifique à une cause. Ces résultats confirment les directives alimentaires américaines selon lesquelles divers régimes alimentaires sains peuvent être adaptés aux habitudes et préférences alimentaires individuelles.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par plusieurs subventions de divers organismes (gouvernementaux).

Conflits d'intérêt des auteurs

Certains auteurs ont indiqué être financièrement soutenus par quelques entreprises, telles qu'une entreprise alimentaire japonaise, une société de données pharmaceutiques, ou soutenus par diverses agences gouvernementales.

Discussion

Discussion de la méthodologie

Les auteurs ont utilisé les données de deux vastes études de cohorte à long terme existantes : l'étude « Nurses Health Study » (NHS) et l'étude Health « Professionals Follow-up Study » (HPFS). Ces cohortes sont une mine d'informations car un grand nombre de données de santé y ont été suivies régulièrement, notamment l'anamnèse nutritionnelle et plusieurs facteurs d'influence, tels que le statut socioéconomique, les antécédents familiaux, le tabagisme, l'exercice et l'alimentation sur 34 ans (HPFS) et sur 36 ans (NHS). Pour la présente étude, les participants qui ont signalé un apport énergétique extrêmement élevé ou extrêmement faible ont été exclus pour éviter des biais dus aux valeurs extrêmes. À partir du moment où un diagnostic de cancer ou d'une autre maladie grave était posé chez un participant, on ne tenait plus compte de son apport nutritionnel parce que la maladie peut influencer l'alimentation. Pour déterminer le critère de jugement « mortalité », les chercheurs ont utilisé des registres officiels ou des rapports de proches parents. La cause précise du décès a été vérifiée par le biais de l'examen des dossiers médicaux. Même en l'absence de données pendant le suivi, les participants sont restés inclus puisque que la mortalité et la cause du décès pouvaient continuer à être déterminées. En conséquence, les taux d'abandons sont réduits à un minimum. On peut se poser des questions concernant l'utilisation d'enquêtes nutritionnelles autodéclarées. Ces questionnaires ont toutefois été minutieusement validés et ont été considérés comme fiables (12). Sur une période de 34 à 36 ans, les habitudes alimentaires sont rarement constantes. En répétant l'enquête nutritionnelle tous les 2 ans, il a été possible d'en tenir compte dans cette étude. Dans l'analyse, les auteurs ont appliqué une correction tenant compte des facteurs de confusion importants, et ils ont ajouté quelques analyses de sous-groupes basées sur ces facteurs de confusion. Cela reste bien sûr une étude observationnelle, ses résultats pouvant être influencés par des facteurs de confusion inconnus.

Discussion des résultats

Les quatre régimes alimentaires différents ont tous un effet bénéfique sur la mortalité, ce qui paraît logique puisque les différentes composantes des régimes alimentaires se recoupent en grande partie. L'accent est toujours mis sur la consommation de beaucoup de fruits et de légumes, de produits céréaliers complets et de lipides sains et sur la restriction des protéines animales, des graisses saturées, du sel et des sucres ajoutés. L'AMED se concentre sur l'apport supplémentaire de poisson et de noix et autorise une petite quantité d'alcool. En Europe, ce régime méditerranéen est particulièrement recommandé ; son effet bénéfique sur les maladies chroniques a déjà été démontré dans plusieurs études (3-8). Avec l'HPDI, les sources alimentaires d'origine végétale en particulier obtiennent un score élevé, et les sources alimentaires d'origine animale obtiennent un score faible. L'AHEI est basé sur des

aliments/composants qui sont systématiquement associés à un risque plus faible de maladie chronique dans les études cliniques et épidémiologiques (11). L'accent est mis sur les acides gras oméga-3 et les autres acides gras polyinsaturés et sur une consommation réduite de boissons sucrées, de viandes rouges et transformées, d'acides gras trans, de sel et d'alcool. Il est important de noter que ces schémas alimentaires ne prennent que partiellement en compte l'effet des différents modes de préparation, or les aliments crus, bouillis, frits, cuits ou fermentés peuvent avoir des effets sur la santé très différents : considérons, par exemple, les grandes différences d'indice glycémique entre les pommes de terre cuites et la purée ou les frites. La mortalité est un critère de jugement robuste, mais il est important de prendre en compte le délai jusqu'au décès. Tous les participants finissent par mourir : après plus de 34 ans de suivi, 42% (= 31263/75230) des femmes étaient décédées dans l'étude NHS, et 52% (= 22900/44085) des hommes étaient décédés dans l'étude HPFS. Cette étude ne permet pas de se prononcer sur les années de vie de qualité. Il s'agit pourtant d'un important critère de jugement pour recommander des conseils diététiques (13). L'effet légèrement plus favorable chez les femmes, chez les (anciens) fumeurs et chez les personnes qui prennent des multivitamines ne peut pas être clairement expliqué. Un inconvénient majeur de cette étude est qu'il n'est pas possible d'extrapoler la taille de l'effet à toute la population générale. En effet, seuls les professionnels de santé ont été suivis. L'effet n'a donc été démontré que pour un groupe de population qui est (ou pourrait être) très soucieux de sa santé.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Dans ses « Recommandations alimentaires pour la population belge adulte », le Conseil Supérieur de la Santé a mis l'accent sur une consommation plus importante de produits céréaliers complets, de fruits et de légumes, de légumineuses et de noix et sur la limitation de la consommation de sel et d'aliments transformés (2). Les recommandations américaines indiquent que différents modes d'alimentation sont possibles, ayant tous approximativement le même bénéfice pour la santé si, dans une large mesure, leur composition générale est la même : riche en fruits et légumes, en produits céréaliers complets, en poissons et fruits de mer, en noix ; modéré en produits laitiers pauvres en matières grasses et en alcool (adultes) ; pauvre en viande rouge et en viande transformée ; pauvre en aliments sucrés, en boissons sucrées et en glucides raffinés (1).

Conclusion de Minerva

Cette étude de cohorte qui a été correctement menée auprès d'un grand nombre de professionnels de la santé montre que quatre régimes alimentaires sains différents mais fort semblables ont un effet bénéfique sur la mortalité, globale et spécifique à une cause, après correction pour tenir compte de nombreux facteurs de confusion.

Références voir site web

Effacité des interventions pour l'arrêt du tabagisme chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive

Référence

Wei X., Guo K., Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022;136:104362. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104362

Analyse de

Hedwig Boudrez, klinisch-psycholoog, tabacoloog, UZGent.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est l'intervention médicamenteuse, comportementale ou combinée la plus efficace pour l'arrêt du tabagisme chez les patients atteints de BPCO ?

Contexte

En 2019, la prévalence de la BPCO était de 11,7 à 15,8% à l'échelle mondiale. Responsable de 3,3 millions de décès par an, la BPCO est la troisième cause de décès dans le monde (1,2). En 2014 en Belgique, la prévalence de la BPCO autodéclarée était estimée à 4,0% chez les personnes ayant plus de 15 ans (3). Le tabagisme, principal facteur de risque de développement de la BPCO, est responsable de 90% de la prévalence de cette maladie et de la mortalité qu'elle entraîne (4,5). L'arrêt du tabagisme améliore les symptômes respiratoires ainsi que la mortalité (5,6). Les caractéristiques des patients atteints de BPCO comprennent des taux élevés d'anxiété et de dépression, ce qui peut entraver l'observance d'une intervention de sevrage tabagique (7). En 2014, Minerva a discuté d'une étude randomisée contrôlée (RCT) qui montrait l'importance des interventions comportementales par une équipe constituée d'un médecin généraliste, d'un assistant et d'un(e) infirmier/ère pendant deux ans pour réussir le sevrage tabagique sans support médicamenteux supplémentaire chez des patients atteints de BPCO (8,9). Une synthèse méthodique avec méta-analyse Cochrane a montré qu'en cas de BPCO, l'association de médicaments et d'un soutien psychologique permet d'arriver à l'arrêt du tabagisme chez un plus grand nombre de patients (10). Depuis ces publications, de nouvelles RCTs ont été menées ; elles pourraient éventuellement influencer les résultats déjà obtenus ou entraîner leur ajustement.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse en réseau (11)

Sources consultées

- Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, VIP, Chinese Biomedical Databases; jusqu'au 1^{er} septembre 2021
- la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques (*International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Clinical Trials (essais cliniques).

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées comparant l'efficacité d'interventions médicamenteuses et non médicamenteuses pour le sevrage tabagique, à la fois entre elles et par rapport à un placebo ou aux soins habituels, en termes de nombre de patients atteints de BPCO qui ne fument plus à la fin du traitement
- critères d'exclusion : résumés uniquement ; études avec des données incomplètes (comme les protocoles d'étude)

- finalement, inclusion de 23 études d'interventions de sevrage tabagique pharmacologiques (varénicline, bupropion, nortriptyline, substituts nicotiques), non médicamenteuses (thérapie cognitivo-comportementale, conseil) ou combinées.

Population étudiée

- 13480 patients BPCO fumeurs, dont le tabagisme a été prouvé par la présence d'une concentration en CO \geq 10 ppm dans l'air expiré (N = 14) ou d'un taux de cotinine \geq 60 ng/ml dans les urines (N = 2) ou constaté à partir des dires du patient (N = 7)
- l'âge moyen était > 50 ans ; la consommation moyenne > 20 cigarettes par jour ; la plupart des études ont exclu les patients atteints de comorbidité.

Mesure des résultats

- arrêt du tabagisme, défini dans la plupart des études comme la déclaration du patient de 0 cigarette/jour et une concentration de CO \leq 10 ppm
- effets indésirables
- modèle à effets aléatoires
- résultats exprimés en rapport de cotes (RC) avec IC à 95%
- surface sous la courbe de classement cumulatif (*Surface Under the Cumulative Ranking-curve*, SUCRA) (12).

Résultats

- 13 interventions différentes (8 monothérapies et 5 thérapies combinées) ont été comparées, dans 23 comparaisons directes et 55 comparaisons indirectes
- par comparaison avec la prise en charge habituelle, l'arrêt du tabagisme a été atteint avec la varénicline (RC de 13,02 avec IC à 95% de 5,18 à 13,74), des substituts nicotiques (RC de 31,59 avec IC à 95% de 9,72 à 102,70), une thérapie cognitivo-comportementale associée à des substituts nicotiques (RC de 28,48 avec IC à 95% de 4,94 à 164,04), une thérapie cognitivo-comportementale associée à du bupropion (RC de 6,15 avec IC à 95% de 3,04 à 12,41), une thérapie cognitivo-comportementale seule (RC de 5,95 avec IC à 95% de 2,05 à 17,34)
- d'après la SUCRA, les 13 interventions se sont classées comme suit : thérapie cognitivo-comportementale + bupropion (85%), conseils + varénicline (82%), varénicline (73,5%) thérapie cognitivo-comportementale + substituts nicotiques (63,2%), thérapie cognitivo-comportementale (61,3%), bupropion (51%), nortriptyline (47,7%), conseils + bupropion (35,9%), conseils + substituts nicotiques (35,3%), placebo (34,8%), substituts nicotiques (33,1%), conseils (32,7%), soins habituels (13,8%)
- seulement 4 études ont rendu compte des effets indésirables : par comparaison avec le placebo, un plus grand nombre de symptômes ont été signalés, à savoir sécheresse de la bouche et insomnie, avec le bupropion (RC de 1,84 avec IC à 95% de 1,22 à 2,77), et plus d'inconfort physique avec la varénicline (RC de 1,49 avec IC à 95% de 1,02 à 2,19).

Conclusion des auteurs

Les résultats obtenus montrent qu'une combinaison de pharmacothérapie et de thérapie comportementale est l'intervention la plus puissante pour obtenir l'arrêt du tabac chez les patients atteints de BPCO. Les chercheurs doivent se concentrer davantage sur la sécurité des interventions pharmacologiques. En outre, davantage d'études de haute qualité doivent être menées pour examiner les preuves de différentes interventions de sevrage tabagique.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun conflit d'intérêt mentionné.

Financement de l'étude

National Natural Science Foundation of China; Fundamental Research Funds for the Central Universities; Gansu Special Project of Soft Science.

Discussion

Discussion de la méthodologie

Cette méta-analyse en réseau présente plusieurs points forts : une recherche dans la littérature dans de multiples bases de données et une sélection d'études par deux chercheurs indépendants selon des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis ; une évaluation de la qualité méthodologique par deux chercheurs indépendants à l'aide de l'outil Cochrane pour les RCTs, un troisième auteur s'ajoutant en cas d'incertitude ; une détermination de la certitude des preuves au moyen du système GRADE pour toutes les comparaisons.

Sur les 23 études, 8 présentaient un risque de biais élevé en raison d'une absence d'insu, et seulement 7 études présentaient un faible risque de biais. Les 8 autres études présentaient un risque de biais indéterminé en raison d'informations insuffisantes sur la randomisation et/ou la mise en aveugle. Conjugué au degré de précision des résultats (faible à très faible dans 10 comparaisons directes), cela se traduit par un GRADE faible à très faible pour 15 des 23 comparaisons directes. Lors de l'extraction des données, une distinction a été faite entre l'abstinence continue et l'abstinence à prévalence ponctuelle, mais cette distinction n'a pas été reprise pour mesurer les résultats de la méta-analyse. La manière de mesurer l'abstinence (biochimiquement ou par auto-déclaration) n'est pas non plus prise en compte.

Les chercheurs présentent les résultats de la méta-analyse en réseau à l'aide d'un réseau graphique et d'un tableau matriciel. Ils utilisent la courbe de classement cumulatif (SUCRA) pour comparer l'efficacité des traitements. D'importantes lacunes méthodologiques ont été mises en évidence et font l'objet d'une discussion dans un autre article (12). Enfin, nous constatons un certain laxisme dans la présentation de l'échantillon de population. En effet, le texte mentionne l'inclusion de 13480 fumeurs, alors que, dans un tableau récapitulatif des 23 études, la somme du nombre de participants est égale à 13560.

Evaluation des résultats

Les résultats de cette méta-analyse en réseau montrent qu'une combinaison de thérapie comportementale et de pharmacothérapie est supérieure à la monothérapie. Cela confirme le résultat d'une précédente synthèse méthodique Cochrane (10). Cependant, d'autres résultats contredisent les recherches antérieures. Par exemple, par rapport aux soins habituels, les personnes ont moins réussi à arrêter de fumer avec la varénicline (RC de 13,02 avec IC à 95% de 5,18 à 32,74) qu'avec la substitution nicotinique (RC de 31,59 avec IC à 95% de 9,72 à 102,70), ce qui signifierait que la substitution nicotinique serait 2,4 fois plus efficace que la varénicline. Cela contredit les précédentes recherches scientifiques (13,14). Cet écart peut être dû à une imprécision des résultats (larges intervalles de confiance qui se chevauchent) ou à une hétérogénéité importante des « soins habituels » avec lesquels les comparaisons ont été faites.

Selon la SUCRA, l'association d'une thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion serait la meilleure thérapie. La SUCRA donne en outre d'autres résultats étonnants. Par exemple, le bupropion en monothérapie est mieux classé (51%) que le bupropion associé à des conseils (35,9%), ce qui contredit les recherches précédentes (10). De plus, le placebo (34,8%) est mieux classé que la substitution nicotinique (33,1%), ce qui signifierait que le placebo serait plus efficace que la substitution nicotinique. Il est également curieux que la varénicline en monothérapie obtienne de meilleurs résultats que le bupropion. En association avec la thérapie cognitivo-comportementale, le bupropion obtient apparemment de meilleurs résultats que la varénicline associée à des conseils, ce qui s'explique difficilement. Mais ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion étant donné l'importante hétérogénéité clinique en termes de population étudiée (on ne sait même pas s'il s'agit d'une BPCO légère, modérée ou sévère), de paramètres d'intervention (durée, suivi...) et de mesure des résultats (arrêt du tabac autodéclaré ou déterminé biochimiquement) et la grande incohérence entre les comparaisons directes et indirectes (12).

Enfin, on peut aussi se demander dans quelle mesure il est opportun de combiner des études sur ce thème qui ont été menées il y a plus de 30 ans et des études (plus) récentes pour élargir les connaissances, tant en ce qui concerne les caractéristiques des participants que celles des interventions. Une proportion importante de ces études ont été menées en Chine (9/23 ; 28% de tous les participants), avec une prévalence du tabagisme très élevée, en particulier parmi la population masculine.

Que disent les guides de pratique clinique

Les guides élaborés dans le cadre du projet TOB-G (*Tobacco Cessation Guidelines for High-Risk Groups*), financé par l'Union européenne, recommandent la combinaison de conseils intensifs et d'une pharmacothérapie comme stratégie la plus efficace pour l'arrêt du tabac chez les patients atteints de BPCO (15).

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse en réseau montre que l'association de traitements médicamenteux et non médicamenteux conduit à un taux d'abstinence plus important chez les patients BPCO fumeurs qui souhaitent arrêter de fumer. Cette analyse ne nous permet toutefois pas de déterminer quelle combinaison est la plus efficace.

Références : voir site web

Vaut-il mieux prendre les antihypertenseurs le matin ou le soir ?

Référence

Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022;400:1417-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X

Analyse de

Paul De Cort, em.
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Y a-t-il un avantage clinique à ce que les patients avec hypertension artérielle prennent les antihypertenseurs le soir plutôt que le matin ?

Contexte

Les études cliniques menées à la fin du XX^e siècle qui ont démontré les bénéfices cardiovasculaires du traitement de l'hypertension artérielle se basaient sur une prise matinale des antihypertenseurs (1). Le risque accru de nycturie avec les diurétiques thiazidiques, qui, déjà à l'époque, étaient un traitement de premier choix, était un argument supplémentaire en faveur de la prise matinale. Plus tard, la surveillance ambulatoire de la tension artérielle sur 24 heures a permis de découvrir le profil circadien typique de la courbe de pression artérielle obtenue, ainsi que son absence chez certains patients hypertendus. L'absence de diminution nocturne de cette courbe voire son augmentation nocturne entraîne un moins bon pronostic clinique (2,3). La valeur ajoutée de la prise vespérale des antihypertenseurs a donc été étudiée plus en détail. À ce sujet, Minerva a discuté d'une étude menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle bien contrôlés sans antécédents de maladie cardiovasculaire (4,5). Si au moins un médicament antihypertenseur était pris le soir, on observait moins d'événements cardiovasculaires. Nous avons également indiqué une étude plus vaste du même groupe d'étude espagnol chez des patients chez qui une hypertension artérielle avait été diagnostiquée et qui étaient sous surveillance ambulatoire de leur pression artérielle (6,7). Cette étude montrait que l'administration d'au moins un médicament antihypertenseur au coucher réduisait de moitié le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, par rapport à la prise de tous les médicaments antihypertenseurs au réveil. Cependant, les études citées ici présentent d'importantes limites méthodologiques, et il existe même des doutes quant à savoir si cette dernière étude est une véritable étude randomisée contrôlée. Une nouvelle étude très attendue sur ce sujet, l'étude TIME (8), visait à apporter plus de certitude à ce propos.

Résumé

Population étudiée

- recrutement via un tri dans les listes de patients de soins primaires du NHS (National Health Service) du Royaume-Uni, suivi de l'orientation des patients qui pouvaient éventuellement convenir pour participer
- critères d'inclusion : résider au Royaume-Uni, être âgé d'au moins 18 ans, présenter une hypertension artérielle et prendre au moins un médicament antihypertenseur par jour, être inscrit auprès d'un médecin généraliste au Royaume-Uni, disposer d'une adresse électronique
- critères d'exclusion : travail de nuit, prise d'antihypertenseurs à raison de plus d'une dose par jour
- sur 24610 personnes sélectionnées, 21104 ont finalement été incluses ; âge moyen : 65,1 ans (ET 9,3 ans) ; 57,5% de sexe masculin et 42,5% de sexe féminin ; 90% de caucasiens ; tension artérielle moyenne de 135/79 mmHg ; BMI moyen de 28,4 kg/m² ; 12,9% avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Protocole de l'étude

Étude de supériorité prospective, pragmatique, décentralisée, randomisée, contrôlée, en groupes parallèles, menée en ouvert, l'évaluation de l'effet étant effectuée en aveugle

- deux groupes intervention :
 - prise de tous les antihypertenseurs le soir entre 20 heures et minuit (n = 10503), à l'exception des diurétiques dont la prise était autorisée en début de soirée (18 heures) en cas de nycturie persistante
 - prise de tous les antihypertenseurs le matin entre 6 h et 10 h (n = 10601)
- après la randomisation, les participants qui avaient un tensiomètre à domicile ont été invités à mesurer leur tension le matin et le soir et à envoyer les résultats des mesures au centre de recherche via un portail en ligne une fois par trimestre.
- les participants ont été invités à remplir un questionnaire en ligne une fois par trimestre à compter d'un mois après la randomisation ; il s'agissait d'évaluer dans quelle mesure les médicaments antihypertenseurs étaient pris au moment attribué et si des événements cardiovasculaires ou des événements indésirables s'étaient produits
- les hospitalisations et les décès ont été obtenus via NHS Digital.

Mesure des résultats

- critère de jugement principal : critère d'évaluation cardiovasculaire composite combinant décès de cause vasculaire et hospitalisation pour infarctus du myocarde non mortel ou pour accident vasculaire cérébral non mortel
- critère de jugement secondaire : hospitalisation pour infarctus du myocarde non mortel, hospitalisation pour accident vasculaire cérébral non mortel, décès de cause vasculaire, mortalité toutes causes confondues, hospitalisation ou décès en raison d'une insuffisance cardiaque, observance du schéma thérapeutique attribué, événements indésirables, hospitalisation pour glaucome
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- le suivi médian était de 5,2 ans (écart interquartile 4,9 - 5,7)
- 529 patients (5%) du groupe « prise le soir » et 318 patients (3%) du groupe « prise le matin » se sont retirés de l'étude
- pour le critère de jugement principal, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes
- pour le critère de jugement secondaire « événements cardiovasculaires » et « décès », il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes
- il y avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à l'observance rapportée concernant le schéma thérapeutique assigné : non-observance chez 39% du groupe « prise le soir » contre 22,5% du groupe « prise le matin » ($p < 0,0001$) ; l'heure de prise des diurétiques a également été davantage adaptée dans le groupe « prise le soir » (5,2%) que dans le groupe « prise le matin » (0,7%) ($p < 0,0001$)
- moins de chutes ont été signalées dans le groupe « prise le soir » que dans le groupe « prise le matin » (21,1% contre 22,2% ; $p = 0,048$), sans différence quant aux fractures enregistrées
- il n'y avait pas de différence entre les deux groupes quant aux hospitalisations pour glaucome
- moins de patients du groupe « prise le soir » que du groupe « prise le matin » ont signalé un ou plusieurs événements indésirables (69,2% contre 70,5% ; $p = 0,041$) ; les étourdissements, les maux d'estomac, la diarrhée et la faiblesse musculaire étaient moins fréquents dans le groupe « prise le soir » ; la pollakiurie et la nycturie étaient plus fréquentes dans le groupe « prise le soir »
- la tension moyenne au matin était plus basse dans le groupe « prise le soir » (systolique inférieure de 1,8 mmHg ($p < 0,0001$) et diastolique inférieure de 0,4 mmHg ($p = 0,023$)), tandis que la tension moyenne au soir était plus basse dans le groupe « prise le matin » (systolique inférieure de 1,1 mmHg ($p < 0,0001$) et diastolique inférieure de 0,9 mmHg ($p = 0,0001$)).

Conclusion des auteurs

Il n'y avait pas de différence quant aux événements cardiovasculaires majeurs entre la prise des médicaments antihypertenseurs le soir et la prise le matin. Pour limiter la survenue d'effets indésirables, il peut être conseillé aux patients de prendre leurs médicaments antihypertenseurs habituels au moment qui leur convient le mieux.

Financement de l'étude

Université de Dundee (Écosse) et analyse des données Université de Glasgow (Royaume-Uni)

Conflits d'intérêt des auteurs

Tous les auteurs sont des experts de l'hypertension artérielle et ont été consultés par plusieurs firmes pharmaceutiques.

Discussion

Discussion de la méthodologie

Cette étude d'intervention pragmatique à grande échelle avec un recrutement objectif a randomisé des patients traités pour une hypertension artérielle connue, principalement à partir des listes de patients de soins primaires du National Health Service (NHS) du Royaume-Uni. Cependant, il existe un risque de biais de sélection parce que les personnes les plus soucieuses de leur santé peuvent avoir plus facilement accepté l'invitation à participer. Ceci est illustré par le fait qu'il y a moins de fumeurs (4%) que dans la population générale et que le nombre d'événements cardiovasculaires est inférieur à ce que prévoient les récentes études en population (9). De plus, un nombre impressionnant de patients disposent d'un tensiomètre à domicile et soumettent consciencieusement leurs mesures (82% dans le groupe « prise le soir » et 80% dans le groupe « prise le matin »). Il est mentionné que d'autres canaux de recrutement que la base de données du NHS ont été utilisés, mais les données à ce sujet font défaut. Les questionnaires sur les résultats cardiovasculaires et les événements indésirables étaient des questionnaires auto-administrés, ce qui peut avoir conduit à un biais de notification.

La répartition aléatoire entre les deux groupes d'étude a été effectuée au moyen d'un algorithme informatique, et les patients ont été informés de leur attribution par courrier électronique. L'étude ne pouvait être menée qu'en ouvert vu que ni les patients ni les investigateurs ne pouvaient être en insu du moment de la prise des médicaments antihypertenseurs. L'évaluation a bien été effectuée en aveugle, ce qui réduit le risque de biais de détection. Rien n'est dit sur le rôle du médecin généraliste ou du pharmacien dans le protocole. Il est possible que de nombreuses personnes du groupe du soir n'aient pas pu abandonner leur comportement habituel (prise de médicaments le matin) parce qu'elles n'ont pas pu en discuter suffisamment avec leur médecin généraliste ou leur pharmacien, ce qui pourrait expliquer la moins bonne observance dans le groupe du soir.

Les chercheurs ont calculé que 631 participants au moins devaient être inclus afin de démontrer une différence de 20% au niveau du critère principal entre la prise du soir et la prise du matin avec une puissance de 80%. Cependant, comme d'autres études avec des patients similaires ont trouvé un taux inférieur d'événements cardiovasculaires (10), la taille de l'échantillon a été augmentée à 20000. Il s'agit donc d'une augmentation très significative de la taille de l'échantillon, or les données mathématiques au sujet de cet ajustement ne sont pas disponibles. Les investigateurs optent pour une « étude de supériorité » et procèdent donc, à juste titre, à une analyse en intention de traiter. D'un point de vue méthodologique, nous pouvons donc seulement conclure qu'il n'y a « aucune preuve d'une différence », mais nous ne pouvons pas étayer « une preuve de l'absence de différence » (11).

Discussion des résultats

En ce qui concerne l'effet sur le critère de jugement principal, après 5,2 ans de suivi, il ne semblait pas y avoir de différence entre la prise de tous les antihypertenseurs le soir par rapport à leur prise le matin. La possibilité d'extrapoler cette étude britannique aux soins primaires en Belgique est hypothéquée par le possible biais de sélection des participants, qui a été mentionné plus haut.

À domicile, les pressions artérielles systolique et diastolique du matin étaient légèrement plus élevées dans le groupe « prise le soir » ; en revanche, celles du soir étaient légèrement plus élevées dans le

groupe « prise le matin ». Ces petites différences complémentaires de pression artérielle pourraient-elles expliquer l'absence de différence au niveau du critère de jugement principal entre la prise du soir et celle du matin ? Remarquons néanmoins que les auto-mesures n'ont pas toujours été effectuées avec un appareil validé, ni testées par rapport à une surveillance ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures. Il n'a pas non plus été possible de montrer, pour le critère de jugement principal, des différences dans les analyses de sous-groupes préalablement définies. Ni l'âge, ni les antécédents cardiovasculaires, ni la classe d'antihypertenseurs n'ont donné un résultat différent. Il est possible que cela cache un manque de puissance dans certains sous-groupes cliniques. Dans certaines circonstances, il peut être cliniquement pertinent de savoir si un groupe de médicaments donné doit être pris de préférence le matin ou le soir. Il est donc certainement utile de poursuivre les recherches dans des sous-groupes tels que les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, les patients chez qui la pression artérielle nocturne ne baisse pas suffisamment (« *non-dippers* »), qui présentent une « hypertension nocturne », ceux qui présentent une hypertension systolique isolée.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Ni le guide de pratique de Domus Medica, ni les guides de pratique clinique de l'association néerlandaise des médecins de famille (NHG), ni Ebpracticenet ne se prononcent au sujet du moment idéal de la prise des médicaments antihypertenseurs.

Conclusion de Minerva

Cette étude de supériorité prospective, pragmatique, décentralisée, randomisée, contrôlée, en groupes parallèles, menée en ouvert, avec évaluation de l'effet effectuée en aveugle, n'a démontré aucune différence entre la prise de médicaments antihypertenseurs le matin et leur prise le soir quant au critère de jugement composite combinant les événements cardiovasculaires. En raison du choix d'un protocole de supériorité et d'un possible biais de sélection lors du recrutement, nous ne pouvons pas tirer de conclusion définitive au sujet du moment idéal de la prise des antihypertenseurs.

Références : voir site web

Effacité de l'entraînement à des tâches fonctionnelles, à court terme, chez les personnes âgées présentant un trouble cognitif léger

Référence

Law LL, Mok VC, Yau MK, Fong KN. Effects of functional task exercise on everyday problem-solving ability and functional status in older adults with mild cognitive impairment-a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2022;51:afab210. DOI: 10.1093/ageing/afab210

Analyse de

Leen De Coninck, ergothérapeute, gerontologue
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet de l'entraînement à des tâches fonctionnelles sollicitant des habiletés physiques et cognitives, par comparaison avec de simples exercices, avec un entraînement cognitif ou avec l'absence d'intervention, sur la résolution de problèmes et l'état fonctionnel chez les personnes âgées atteintes de trouble cognitif léger ?

Contexte

Des études ont montré qu'une détérioration dans l'exécution des activités instrumentales de la vie quotidienne (*Instrumental Activities of Daily Living*, IADL) peut prédire la progression d'un trouble cognitif léger (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) vers la démence (1,2). Mais contrairement à la démence, le trouble cognitif léger est réversible (3). Les personnes atteintes de trouble cognitif léger peuvent fonctionner de manière autonome, mais elles ont des difficultés à exécuter des activités instrumentales, complexes de la vie courante, comme la préparation d'un repas. L'entraînement à des tâches fonctionnelles peut améliorer la neurogenèse et la neuroplasticité ainsi que le fonctionnement physique (4,5). L'effet de l'entraînement fonctionnel chez les personnes présentant un trouble cognitif n'a toutefois pas encore été démontré (6). En 2003, Law et al ont développé le programme « FcTSim » (« FcT » pour « tâches fonctionnelles », et « Sim » pour « simulé ») (7). Ce programme combine un entraînement cognitif et physique dans des tâches fonctionnelles visuospatiales simulées. Il s'agit d'effectuer, en milieu contrôlé, des tâches dont les actions séquentielles et les schémas de mouvement sont de complexité croissante.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : personnes âgées de plus de 60 ans, présentant des troubles cognitifs et/ou des troubles de la mémoire subjectifs, des problèmes cognitifs objectifs pour au moins un domaine mesuré à l'aide du test NCSE (Neurobehavioral Cognitive Status Examination), dont les compétences de base en matière d'autosoins sont intactes et n'ayant pas de démence confirmée
- critères d'exclusion : antécédents de lésion cérébrale, antécédents d'abus de substances psychoactives et antécédents de comorbidité associée à un déclin cognitif et/ou fonctionnel ; dépression cliniquement significative ; trouble cognitif d'origine psychiatrique ; affection médicale rendant impossible la réalisation d'activités physiques ; prise de médicaments avec impact significatif sur le fonctionnement cognitif ; problèmes de vision, d'ouïe ou de communication importants pouvant empêcher la participation au programme
- finalement, inclusion de 145 patients (93 femmes et 52 hommes), âgés en moyenne de 75,3 ans (ET : 7,26 ans), recrutés dans deux hôpitaux de jour et un centre de services.

Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée, menée en ouvert, à quatre groupes, l'évaluation de l'effet étant réalisée en aveugle (8) :

- groupe FeTSim (n = 34) : 12 séances d'entraînement en groupe (4 à 6 participants par groupe) à des tâches fonctionnelles complexes ; séances de 60 minutes, réparties sur 8 semaines et supervisées par un ergothérapeute formé ; les participants ont chaque fois reçu 1 ou 2 tâches qu'ils devaient exécuter en 1 à 3 cycles de chaque fois 5 répétitions, en fonction de la progression individuelle
- groupe entraînement cognitif (n = 38) : 12 séances d'entraînement en groupe (4 à 6 participants par groupe) entraînement de la pensée, des fonctions exécutrices et des compétences perceptuelles visuelles avec support numérique ; séances de 60 minutes, supervisées par un ergothérapeute
- groupe entraînement physique (n = 37) : 12 séances d'entraînement en groupe (4 à 6 participants par groupe) avec exercices en aérobie d'intensité modérée de l'ensemble du corps, des membres inférieurs (vélo) et des membres supérieurs ; séances de 60 minutes, réparties sur 8 semaines et supervisées par un ergothérapeute et un assistant
- groupe témoin (n = 36) : ces patients sont invités à poursuivre leurs activités et exercices habituels
- suivi après l'intervention et après 5 mois.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - fonctions cognitives générales, mesurées à l'aide du test NCSE (*Neurobehavioral Cognitive Status Examination*)
 - fonctions exécutives, mesurées à l'aide du **test de fluence verbale (Verbal Fluency Test, VFT)** et du **test des tracés (Trail Making Test, TMT)**
 - compétences en résolution de problèmes pour les activités quotidiennes, mesurées à l'aide du questionnaire sur les **problèmes de la vie quotidienne (Problems in Everyday Living, PEDL)**
 - statut fonctionnel, mesuré à l'aide de **l'échelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne (échelle de Lawton) (Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale, Lawton-IADL)**
- critères de jugement secondaires :
 - qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire **court d'étude de la santé à 12 questions (Short Form-12 Health Survey, SF-12)**
 - capacités physiques, mesurées à l'aide du **test de levers de chaise enchaînés (Chair Stand Test, CST)** et de **l'échelle d'équilibre de Berg (Berg Balance Scale, BBS)**
- analyse en intention de traiter avec remplacement des valeurs manquantes par la **dernière valeur disponible (last observation carried forward, LOCF)**
- l'ANCOVA a été utilisée pour évaluer la différence entre les groupes après l'intervention et après 5 mois, en contrôlant les différences dans les scores de départ, ainsi que les caractéristiques de base, à savoir l'âge, l'éducation, le degré de mobilité et les habitudes d'exercice
- on a utilisé le **d de Cohen** pour déterminer l'ampleur d'effet des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats

- mesures de suivi disponibles pour 135 (93,1%) participants après l'intervention et 133 (91,7%) participants après 5 mois ; pas de différence entre les groupes d'étude quant au taux d'abandon, ni après l'intervention ni après 5 mois
- résultats des critères de jugement primaires :
 - après l'intervention et après 5 mois, aucune amélioration statistiquement significative du fonctionnement cognitif n'a été observée dans aucun groupe d'étude

- dans le groupe FcTSim, on a observé une amélioration plus importante des fonctions exécutives que dans le groupe entraînement cognitif ($p = 0,003$ et $d = 0,67$ pour le test VFT) et que dans le groupe témoin ($p = 0,018$ et $d = 0,72$ pour le test VFT) ; également une amélioration plus importante des capacités de résolution de problèmes que dans le groupe entraînement cognitif ($p < 0,001$ et $d = 1,10$ pour le questionnaire PEDL), que dans le groupe entraînement physique ($p < 0,001$ et $d = 0,99$ pour le questionnaire PEDL) et que dans le groupe témoin ($p < 0,001$ et $d = 1,09$ pour le questionnaire PEDL) ; également une amélioration plus importante du statut fonctionnel que dans le groupe témoin ($p = 0,002$ et $d = 0,79$ pour le questionnaire ADLQ ; $p < 0,001$ et $d = 0,99$ pour l'échelle de Lawton)
- après 5 mois de suivi, on constatait toujours une amélioration plus importante des fonctions exécutives que dans le groupe entraînement cognitif ($p = 0,019$ et $d = 0,26$ pour le test TMT B/A) et que dans le groupe témoin ($p = 0,012$ et $d = 0,79$ pour le test VFT) ; également une amélioration plus importante des capacités de résolution de problèmes que dans le groupe entraînement cognitif ($p < 0,001$ et $d = 0,89$ pour le questionnaire PEDL), que dans le groupe entraînement physique ($p < 0,001$ et $d = 1,25$ pour le questionnaire PEDL) et que dans le groupe témoin ($p < 0,001$ et $d = 0,60$ pour le questionnaire PEDL) ; également une amélioration plus importante du statut fonctionnel que dans le groupe témoin ($p = 0,044$ et $d = 0,72$ pour le questionnaire ADLQ ; $p < 0,001$ et $d = 1,01$ pour l'échelle de Lawton)
- des critères de jugement secondaires
 - tant après l'intervention qu'après 5 mois de suivi, une plus grande amélioration de la capacité physique a été observée dans le groupe FcTSim que dans le groupe témoin
 - après 5 mois de suivi, une plus grande amélioration de la qualité de vie liée à la santé a été observée dans le groupe FcTSim que dans le groupe témoin et que dans le groupe entraînement cognitif.

Conclusion des auteurs

L'entraînement aux tâches fonctionnelles peut être efficace pour améliorer la résolution de problèmes quotidiens et l'état fonctionnel chez les personnes âgées atteintes de trouble cognitif léger. Les résultats de cette étude étayent la proposition selon laquelle la combinaison de l'entraînement cognitif et de l'entraînement physique a un effet additif et même synergique.

Financement de l'étude

The Research Grants Council, University Grants Committee of Hong Kong, SAR, Chine (UGC/FDS17/M01/16).

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun conflit d'intérêt a été mentionné.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Dans cette étude randomisée contrôlée, la randomisation a été effectuée par ordinateur. On ignore toutefois s'il y a eu préservation du secret de l'attribution. Un biais de sélection ne peut donc être exclu. L'évaluation de l'effet ayant été effectuée en aveugle, un biais de détection est moins probable. Étant donné la nature des interventions, il n'était pas possible de maintenir l'insu pour les participants de cette étude randomisée contrôlée. Un biais de performance ne peut être exclu car l'un des résultats physiques (test de levers de chaise enchaînés) faisait également partie de l'intervention structurée. Un biais d'attrition est peu probable car il n'y avait pas de différence quant au taux d'abandons entre les quatre groupes d'étude.

La taille de l'échantillon a été calculée à partir d'une étude antérieure (9). Il fallait 142 participants pour démontrer, avec une signification de 0,05% et une puissance de 80%, un effet modéré à important sur

la résolution de problèmes au quotidien. Mais ce calcul de puissance reste vague, et on ne sait pas dans quelle mesure le résultat proposé est également cliniquement pertinent. La taille de l'échantillon ne permet certainement pas d'effectuer des analyses de sous-groupes (selon la catégorie d'âge, le sexe, le fonctionnement cognitif ou le niveau d'éducation). L'un des instruments de mesure utilisés, l'échelle d'équilibre de Berg, montre un effet de plafond, et il se pourrait donc qu'il ne soit pas possible de mesurer l'effet chez les personnes ayant une meilleure mobilité. En effet, l'échelle d'équilibre de Berg a été normalisée pour les personnes ayant un profil de dépendance plus élevé (résidents des maisons de repos et de soins (MRS) et des services hospitaliers aigus) (10). Une analyse en intention de traiter a été effectuée, reflétant dans quelle mesure l'intervention pourrait être efficace dans la réalité. Les chercheurs ont, à juste titre, utilisé la technique ANCOVA pour déterminer les différences entre les groupes (11).

Évaluation des résultats de l'étude

Il est important de souligner qu'on n'a observé d'amélioration du fonctionnement cognitif avec aucune intervention. Cela peut être dû à un manque de puissance (la taille de la population étudiée n'a pas été calculée pour cela) ou à une étude de trop courte durée pour pouvoir observer un effet sur les capacités cognitives. Il n'est pas encore certain qu'une intervention combinée empêchera la progression vers la démence chez les personnes atteintes de trouble cognitif léger, même si des recherches antérieures ont montré que l'entraînement cognitif et physique a un impact sur la cognition et le cerveau (12,13). Par rapport aux autres interventions, l'intervention combinée a obtenu de meilleurs résultats en termes de fonctions exécutives, de capacité de résolution de problèmes au quotidien et d'état physique. Les effets étaient modérés à importants. La question de savoir si ces effets persisteront sur le long terme nécessite une étude plus approfondie. L'effet de l'entraînement combiné sur la qualité de vie était déjà connu (14). Cette étude randomisée s'appuie sur une étude pilote menée précédemment dans la même population de personnes âgées chinoises (15). L'extrapolation des résultats aux populations occidentales doit être examinée de manière critique. Néanmoins, la thérapie elle-même a été développée pour la population australienne, qui est proche de la population européenne.

Que disent les guides de pratique clinique ?

L'Académie américaine de neurologie (AAN) a publié un guide de pratique sur le trouble cognitif léger qui aborde des interventions non pharmaceutiques (16). Concrètement, des interventions cognitives sont recommandées deux fois par semaine dans le cadre d'une approche générale (niveau B). Aucune recommandation (pour ou contre) n'est formulée concernant les exercices fonctionnels combinés.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée menée en ouvert, l'évaluation de l'effet étant effectuée en aveugle, montre que l'entraînement cognitif et physique combiné structuré à des tâches fonctionnelles est efficace pour améliorer la résolution de problèmes au quotidien, l'état fonctionnel et le bien-être mental des personnes âgées atteintes de trouble cognitif léger, par comparaison avec l'entraînement cognitif, avec l'entraînement physique ou avec un groupe témoin. Des études à long terme dans une population occidentale sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

Références : voir site web

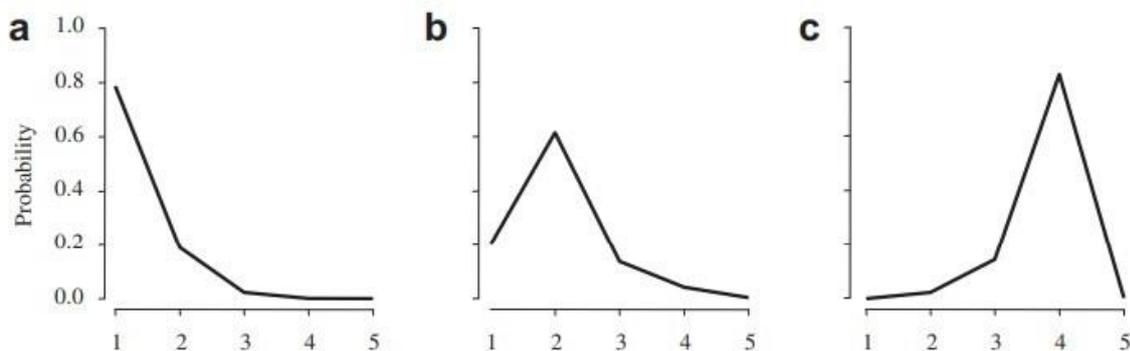


La surface sous la courbe de classement cumulatif (*Surface Under the Cumulative Ranking, SUCRA*) est-elle une manière fiable d'interpréter les résultats d'une méta-analyse en réseau sur le plan clinique ?

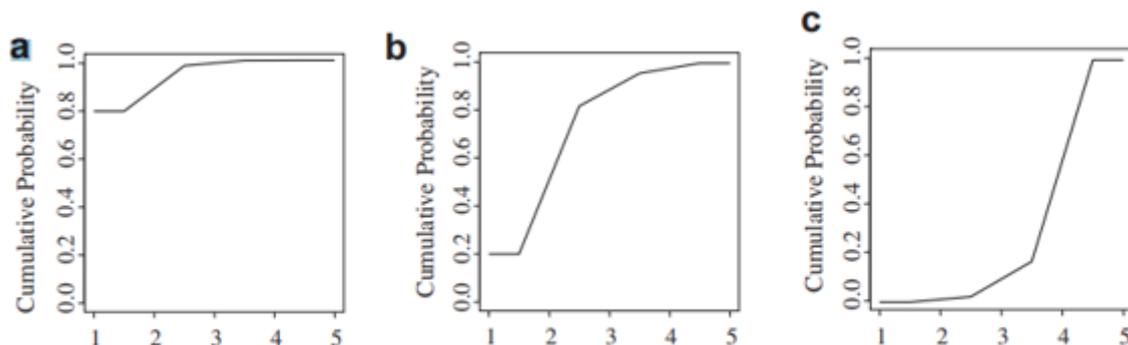
Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent.

Une méta-analyse « classique » combine les résultats de plusieurs études randomisées contrôlées qui comparent directement une intervention à un placebo ou à une autre intervention. Le but est d'obtenir une estimation plus précise de l'effet. En pratique clinique toutefois, souvent, plusieurs autres traitements peuvent entrer en ligne de compte pour la même indication sans qu'ils n'aient été comparés à un placebo ni entre eux dans des études comparatives (*head-to-head*). Les méta-analyses en réseau tentent de combler cette lacune en combinant des comparaisons directes et des comparaisons indirectes (1-3). Là aussi, l'objectif est de pouvoir estimer l'effet avec une plus grande précision. Minerva a déjà traité à plusieurs reprises de l'utilité et des pièges des méta-analyses en réseau (2,3). Pour permettre de tirer des conclusions fiables, les études incluses doivent être suffisamment homogènes, comparables et cohérentes (3).

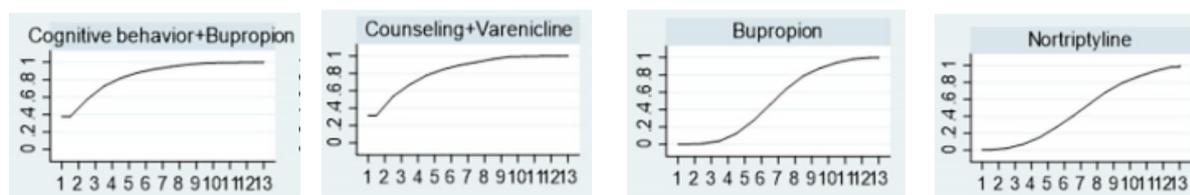
Il est souvent difficile d'interpréter correctement les résultats d'une méta-analyse en réseau parce qu'on est surchargé d'estimations de l'effet provenant des différentes comparaisons directes et indirectes (4). En outre, chaque estimation est elle-même associée à un certain degré d'incertitude. Pourtant, le clinicien doit pouvoir faire un choix ; il se demande avant tout : « Quel pourrait être le meilleur traitement dans cette indication ? » Les résultats de la méta-analyse en réseau permettent de représenter graphiquement pour chaque traitement la probabilité (0,0 à 1,0 sur l'axe des Y) qu'il soit le meilleur, le deuxième parmi les meilleurs, le troisième, etc. (axe des X). Dans l'exemple ci-dessous, le traitement A a 80% de chances d'être le meilleur traitement, et le traitement C a 0% de chances d'être le meilleur traitement (5).



Si l'on compare un grand nombre de traitements, à un certain moment, il devient difficile de comparer les traitements à partir de ces graphiques (4). Il est donc utile de classer les traitements étudiés par probabilités cumulées. Pour chaque traitement, on peut alors représenter graphiquement la probabilité (0,0 à 1,0 sur l'axe des Y) qu'il soit la meilleure option, mais aussi la probabilité qu'il fasse partie des deux meilleurs traitements, des trois meilleurs, etc. (axe des X). Dans l'exemple ci-dessous, le traitement A a 80% de chances d'être le meilleur traitement, mais il a également 90% de chances d'être parmi les deux meilleurs et 98% de chances d'être parmi les trois meilleurs (5).



Ainsi, dans le commentaire sur l'étude portant sur le tabagisme chez les patients BPCO (6,7), nous voyons que la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion et la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de varénicline ont respectivement 40% et 30% de chances d'être le « meilleur » traitement, tandis que le bupropion seul et la nortriptyline seule n'ont, face aux autres traitements, aucune chance (0%) d'être considérés comme meilleure option pour l'arrêt du tabagisme.



Ces courbes laissent entendre que la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion est considérée comme la meilleure option, mais... ces graphiques permettent-ils aussi de savoir comment se classent le bupropion seul et la nortriptyline seule l'un par rapport à l'autre ?

Pour pouvoir répondre à cette question, on peut, pour chaque traitement, calculer la **surface sous la courbe** de classement cumulatif (*surface under the cumulative ranking*, SUCRA). Cela permet alors de déterminer le rang de chaque traitement dans le classement du meilleur au moins bon. La valeur varie de 0 à 100%. Plus la SUCRA est importante, plus forte est la probabilité que le traitement se range parmi les meilleurs. Plus la SUCRA est petite, plus forte est la probabilité qu'un traitement se range parmi les moins bons.

Comme on pouvait s'y attendre, le commentaire à propos de l'étude portant sur l'arrêt du tabagisme chez les patients BPCO (6,7) montre que la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion a la SUCRA la plus importante, à savoir 85%, suivie par la combinaison de conseils et de varénicline, dont la SUCRA est de 82%. Le clinicien est-il alors tenu de privilégier la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion plutôt que la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de varénicline ? Il semble aussi que le bupropion (51%) se classe mieux que la nortriptyline (47,7%). Il est toutefois surprenant que la SUCRA du bupropion seul soit supérieure à celle de la combinaison de conseils et de bupropion (35,9%). Cependant, l'auteur du commentaire souligne qu'il s'agit d'un résultat hautement improbable qui va à l'encontre des recherches précédentes.

La section suivante portera donc sur la fiabilité de la SUCRA dans la justification du choix d'un traitement particulier (4).

1) La SUCRA ne tient pas compte du degré de preuve des comparaisons directes et indirectes.

Les scores SUCRA peuvent provenir, soit d'un grand nombre d'études avec peu de limites méthodologiques et donc un niveau élevé de certitude des données probantes, soit d'un petit nombre d'études avec un risque de biais élevé (sans préservation du secret de l'attribution, pas d'insu, taux d'abandons élevé et inégal), avec des résultats d'étude qui sont imprécis (larges intervalles de confiance), incohérents (hétérogénéité statistique importante) et indirects (hétérogénéité clinique

importante en termes de population étudiée ou de mesure des résultats), avec en outre un risque élevé de biais de publication et donc un niveau de certitude des données probantes faible à très faible. Il a en outre été démontré que le nombre d'études, la taille de l'étude et la consistance déterminent la validité des évaluations du SUCRA (8).

Le commentaire sur l'arrêt du tabagisme chez les patients BPCO (6,7) montre que, d'après les SUCRA, la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion se retrouve en première position et la combinaison de conseils et de varénicline obtient la deuxième place. Mais dans le supplément figure un tableau avec les comparaisons directes et indirectes qui montre que les deux comparaisons se basent sur un résultat indirect (aucune étude comparative disponible), avec d'importantes incohérences et imprécisions, ce qui fait que le résultat est associé à un très faible niveau de certitude des données probantes. Si nous tenons compte de ce tableau des données probantes, nous ne pouvons pas tirer de conclusion à propos de la comparaison entre le bupropion et la combinaison de bupropion et de conseils. La classification SUCRA pour la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion, pour la combinaison de conseils et de varénicline, pour le bupropion et pour la combinaison de bupropion et de conseils est donc très faiblement étayée. Par conséquent, il ne serait pas judicieux de tenir compte de ce classement lors du choix d'un traitement déterminé.

N° of studies	Study design	Certainty assessment					N° of patients		Effect OR with 95% CI	Certainty
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention-1	Intervention-2		
Bupropion vs Counseling+Bupropion										
-	RCT	Not serious	Serious	Very serious	Not serious	Undetected	-	-	1.31 (0.42,4.11)	Very Low
Cognitive behavior+Bupropion vs Counseling+Varenicline										
-	RCT	Not serious	Serious	Very serious	Serious	Undetected	-	-	2.69 (0.49,14.80)	Very Low

2) La SUCRA prend en compte un seul critère de jugement, alors que le clinicien est souvent intéressé par plusieurs critères de jugement pertinents.

Un traitement apportant le gain le plus avantageux pour un certain critère de jugement peut apparaître comme le moins bon traitement eu égard à un autre critère de jugement (l'innocuité, par exemple).

Dans un commentaire de Minerva à propos de l'effet des médicaments dans les troubles paniques (9,10) deux critères de jugement pertinents étaient pris en compte. Sur la base de la SUCRA, les benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques et les ISRS ont été classés en tête pour la rémission. Mais, comme les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques entraînaient plus d'effets indésirables, les ISRS ont été considérés comme constituant le « meilleur » traitement.

3) La SUCRA ne tient plus compte de l'importance de la différence d'effet entre deux traitements. Il est donc difficile pour le clinicien d'évaluer si la différence est cliniquement pertinente.

Par exemple, dans notre exemple d'arrêt du tabagisme chez des patients BPCO (6,7), on voit que la différence entre, d'une part, la combinaison de thérapie cognitivo-comportementale et de bupropion et, d'autre part, la combinaison de conseils et de varénicline n'est pas statistiquement significative dans une comparaison indirecte, ce qui fait qu'il n'est même pas possible de déterminer la pertinence clinique.

4) La SUCRA reste le résultat d'une méta-analyse en réseau où les différences entre les traitements peuvent être dues au seul hasard.

La SUCRA ne tient donc pas compte de la largeur des intervalles de confiance des comparaisons directes et indirectes (8,11) On note également que le gain en termes de précision qu'apporte la mise en commun des comparaisons indirectes est plus faible qu'avec les comparaisons directes. Il n'est pas plus important avec quatre études randomisées évaluant des comparaisons indirectes qu'avec une seule étude randomisée contrôlée évaluant une comparaison directe (1). La précision diminue à mesure qu'augmente le nombre de liaisons incluses dans le réseau (1). Il est donc important que le médicament à l'étude soit relié au réseau de manière directe au moins une fois (1).

Conclusion

Les méta-analyses en réseau sont utiles pour comparer différents traitements. La surface sous la courbe de classement cumulatif (*Surface Under the Cumulative Ranking*, SUCRA) pourrait aider le clinicien à interpréter plus facilement le résultat d'une méta-analyse en réseau. Cependant, lorsque le nombre de comparaisons directes est limité et que le niveau de preuve des comparaisons directes et indirectes est faible à très faible, le clinicien ne doit pas prendre en compte le résultat de la SUCRA.

Références

1. Stolk LM. Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen. GEBU 2020 ;54 :89-95. DOI: 10.35351/gebu.nl.2020.8.15|13-08-2020
2. Chevalier P. Méta-analyse en réseau : comparaisons directes et indirectes. MinervaF 2009;8(10):148.
3. Chevalier P. Comparaisons indirectes (suite). MinervaF 2011;10(6):77.
4. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. Syst Rev 2017;6:79. DOI: 10.1186/s13643-017-0473-z
5. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. J Clin Epidemiol 2011;64:163-71. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016
6. Boudrez. Efficacité des interventions pour l'arrêt du tabagisme chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. MinervaF 2023;22(4):71-4.
7. Wei X., Guo K., Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. Int J Nurs Stud 2022;136:104362. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104362
8. Daly CH, Neupane B, Beyene J, et al. Empirical evaluation of SUCRA-based treatment ranks in network meta-analysis: quantifying robustness using Cohen's kappa. BMJ Open 2019;9:e024625. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024625
9. Catthoor K. L'effet de différents médicaments dans le trouble panique. Minerva Analyse 21/03/2023.
10. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2022;376:e066084. DOI: 10.1136/bmj-2021-066084
11. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. BMC Med Res Methodol 2015;15:58. DOI: 10.1186/s12874-015-0060-8