Minerva

Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Juin 2013
volume 12 ~ numéro 5

www.minerva-ebm.be

EDITORIAL

Entre despotisme éclairé et consentement éclairé 53
Pierre Chevalier

MINERVA

L'aspirine en prévention secondaire des thromboembolies veineuses ? 54
Anne-Sophie Larock, Anne Spinewine

Utilité du vaccin contre le zona chez les personnes âgées ? 56
Pierre Chevalier

Acupuncture pour les douleurs chroniques ? 58
Jean-Luc Belche

Cet enfant a-t-il une appendicite ? 60
Gilles Henrard

Un corticostéroïde pour soulager le mal de gorge ? 62
Laura Delobelle, David Tuerlinckx, Pierre Chevalier

CONCEPTS ET OUTILS EN EBM

Les bornes de non infériorité 64
Pierre Chevalier

GLOSSAIRE 65

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

Colophon

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

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

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

Public cible

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

Elaboration

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

Rédaction

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Pascal Semaille, Erwin Van De Vijver

Collaborateurs pour ce numéro de la revue Minerva

- Comité de rédaction
  Rédacteur en chef : Pierre Chevalier
  Adjoint au rédacteur en chef : Michel De Jonghe
- Membres de la rédaction : Gilles Henrard, Pascal Semaille

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 entièreté ouvre, pour les internautes qui le désirent, le droit à des crédits-points (CP) d'accréditation.

Pierre Chevalier Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Entre despotisme éclairé et consentement éclairé

Qu'espèrent et que peuvent espérer nos patients quand ils acceptent de participer à une étude d'évaluation d'un nouveau médicament ?

Novembre 2012 : Alexander, 21 ans, étudiant en droit, est référé par son médecin généraliste auprès d'un gastroentérologue universitaire pour confirmation et traitement d'une maladie de Crohn très récemment suspectée. Un traitement par anti TNF alpha lui est d'emblée proposé dans le cadre d'une étude internationale demandant au patient de signer une déclaration de consentement éclairé. Alexander ne reçoit en fait que peu d'informations précises sur le « nouveau traitement beaucoup plus efficace que les traitements plus anciens » mais est par contre harcelé par SMS l'incitant à ne pas se préoccuper des réticences de son médecin traitant et de ses proches pour signer sans tarder « cette chance de traitement nouveau ».

Despotisme éclairé

Dans la seconde moitié du XVIIIe siècle, plusieurs monarques européens, disciples des philosophes, orientent leur règne pour le bien de l'État et le bonheur de leurs sujets, dans le sens du progrès et conformément à la pensée des Lumières (œuvrer au renouvellement du savoir, de l'éthique et de l'esthétique, contre l'obscurantisme). S'ils améliorent certaines situations en favorisant l'essor économique, ils se conduisent aussi en despotes : absolutisme légitimé par la raison, renforcement de la puissance de l'État centralisé.

Consentement éclairé

L'article 8 de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient concerne toute intervention d'un praticien professionnel et décrit le droit au consentement du patient. Celui-ci doit pouvoir bénéficier d'une information préalable et fournie en temps opportuns, accessible, exacte et ne pouvant être mensongère. Il doit être informé de l'objectif de l'intervention, de sa nature, du degré d'urgence de l'intervention, de sa durée probable, de la fréquence des interventions, des contre-indications et effets secondaires, des complications liées à l'intervention et des alternatives thérapeutiques possibles et « autres précisions jugées souhaitables par le patient ou le praticien professionnel »[1]. S'il ne fait aucun doute que l'information doit être donnée, la manière dont celle-ci est reçue et permet d'entraîner le consentement éclairé reste une inconnue plus ou moins grande.

Eclairage : entre rampes de théâtre et leds, quelle économie ?

Djulbegovic et collaborateurs illustres du monde de l'EBM[2] nous livrent des arguments interpelants quand il s'agit d'éclairer un patient à propos de l'essai d'un nouveau traitement. Leur synthèse méthodique réalisée selon la méthodologie rigoureuse de la Cochrane Collaboration évalue la fréquence de la supériorité des (souvent) nouveaux médicaments évalués dans les RCTs financées par des fonds publics. Ils reprennent dans leur analyse 743 RCTs (total de 297 744 patients) incluant 2 cohortes d'études consécutives dans le domaine oncologique, 1 cohorte dans le domaine neurologique et 1 dans différents types de pathologies. Leur recherche ne concerne cependant que moins d'un pour cent de l'ensemble des RCTs disponibles. Ces auteurs nous montrent une distribution généralement symétrique de l'ampleur de la différence entre nouveaux et anciens traitements.

A peine plus de la moitié des nouveaux traitements évalués sont prouvés plus intéressants que les anciens, mais peu sont substantiellement meilleurs : HR pour le critère primaire de 0,91 (IC à 95% de 0,88 à 0,95) ; HR pour la survie totale de 0,95 (IC à 95% de 0,92 à 0,98).

Il s'agit d'un faible pourcentage des RCTs mais, d'autre part, il s'agit de RCTs non sponsorisées par la (ou les) firme(s) commercialisant le nouveau médicament. Il est établi[3] que ces RCTs sponsorisées ont des conclusions plus favorables pour le nouveau médicament et recommandent plus souvent (OR 5,3 ; IC à 95% de 2,9 à 14,4) le nouveau médicament en premier choix, indépendamment de l'efficacité et des effets indésirables.

Les médecins qui proposent à leur patient de participer à une étude pour évaluer un nouveau traitement ont-ils bien conscience de la probabilité faible d'un bénéfice de ce nouveau traitement pour le patient et si bénéfice, de l'ampleur probablement faible de celui-ci ? Autrement dit, le message adressé au patient sera-t-il transmis sous les feux de la rampe de la nouveauté ou en éclairage économe individualisé et complet ?

Eclairer sans éblouir

Progresser dans les soins apportés aux patients, y compris médicamenteux, doit rester une préoccupation permanente des professionnels de la santé. Participer à l'évaluation de nouveaux traitements (médicamenteux ou autres) peut être légitime si cette évaluation est réalisée dans l'intérêt des patients. Le médecin chercheur/prescripteur doit s'assurer que cette évaluation se fait dans le cadre d'une étude de méthodologie rigoureuse, non destinée à simplement habituer à prescrire[4] et avec information correcte du patient : il s'agit d'éclairer et non d'éblouir celui-ci. Ces conditions nous semblent non remplies dans plusieurs expériences récentes portées à notre connaissance, plus proches du despotisme éclairé du chercheur que du consentement éclairé du patient.

Références

1. Article 8 de la loi du 22 août 2002. URL : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2002082245, site consulté le 12 janvier 2013, 1 page.
2. Djulbegovic B, Kumar A, Glasziou PP, et al. New treatments compared to established treatments in randomized trials. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 10.
3. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaegaerd LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? JAMA 2003;290:921-8.
4. Chevalier P. Etudes pour rire mais pour prescrire. MinervaF 2009;8(1):1.

L'aspirine en prévention secondaire des thromboembolies veineuses ?

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de l'aspirine en prévention secondaire des thromboembolies veineuses (TEV) chez des patients ayant présenté une TEV non provoquée et ayant reçu une anticoagulation initiale ?

Référence Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;367:1979-87.

Analyse Anne-Sophie Larock[1] et Anne Spinewine[1,2]
[1] Université Catholique de Louvain, CHU UCL Mont-Godinne Dinant ; Namur Thrombosis and Hemostatis Research Center
[2] Louvain Drug Research Institute

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Contexte

Contrairement aux patients ayant présenté un épisode de TEV à cause de facteurs de risque identifiés et réversibles, chez qui une anticoagulation de 3 mois est recommandée[1], les patients avec une TEV non provoquée conservent un risque élevé de récidive après l'arrêt de l'anticoagulant – d'environ 10% par année[2,3]. Chez ces patients, un traitement au long cours avec un antagoniste de la vitamine K (AVK) est efficace mais présente plusieurs inconvénients, entre autres un risque hémorragique et des contrôles sanguins réguliers (INR). La poursuite du traitement avec l'aspirine plutôt qu'un AVK pourrait donc être une option intéressante.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 822 patients âgés d'au moins 18 ans (moyenne de 54 ans) ayant eu un premier épisode non provoqué de TVP ou d'embolie pulmonaire (EP) documenté, traités par anticoagulant durant 6 semaines à 24 mois ; TEV non provoquée définie sur base d'une absence des facteurs de risque suivants dans les 2 mois précédents : immobilisation >1 semaine, chirurgie majeure, traumatisme avec plâtre, grossesse ou période post-partum, contraception orale ou traitement hormonal de substitution ; 54% d'hommes, 36% des patients avec un IMC ≥30 kg/m²
- critères d'exclusion : premier épisode TEV >2 ans ; indication ou contre-indication à l'utilisation de l'aspirine, d'un autre antiplaquettaire ou d'un AINS ; indication d'une anticoagulation; espérance de vie <6 mois ; saignement actif ou risque élevé de saignement ; non observance thérapeutique.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique et internationale (5 pays, 3 continents)
- intervention : soit aspirine avec enrobage gastro-résistant 100 mg/j (n=411) soit 1 placebo (n=411) pour une durée comprise entre 2 et 4 ans (médiane de 37,2 mois)
- en cours d'étude, vu un trop faible recrutement, planification d'une méta-analyse avec les résultats de l'étude WARFASA[4], comme prévu dans le protocole initial[4].

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite : récidive de TEV (TVP, EP fatale et non-fatale)
- critères de jugement secondaires composites :
  - évènements vasculaires majeurs (TVP, infarctus du myocarde (IM), AVC ou décès d'origine cardio-vasculaire)
  - bénéfice clinique net : TEV, infarctus du myocarde, AVC, saignement majeur ou non majeur mais cliniquement pertinent, mortalité globale
- critère de jugement primaire de sécurité : saignements majeurs ou saignements non majeurs mais cliniquement pertinents (définis selon les critères de l'ISTH)
- analyse en ITT et par protocole.

Résultats

- sorties d'étude : 32% (placebo) et 28% (aspirine) ; non-observance thérapeutique : 22%
- critères d'efficacité primaires et secondaires : *voir tableau*
- analyse par protocole (médicament pris) pour le critère d'efficacité primaire : **HR** de 0,65 avec IC à 95% de 0,44 à 0,96, p=0,03
- critère primaire de sécurité : *voir tableau*
- méta-analyse ASPIRE et WARFASA pour le critère primaire d'efficacité : HR de 0,68 avec IC à 95% de 0,51 à 0,90, p=0,007, **NST** de 18 (IC à 95% de 11 à 89) ; plus d'évènements vasculaires majeurs sous placebo (HR de 0,66, IC à 95% de 0,51 à 0,86, p=0,002), pas de différence significative pour les saignements cliniquement pertinents.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'aspirine, comparée au placebo, ne réduit pas de façon statistiquement significative le taux de récidive de TEV mais bien celui des évènements vasculaires majeurs et qu'elle améliore ainsi le bénéfice clinique net. Ces résultats corroborent des preuves plus anciennes d'un bénéfice thérapeutique de l'aspirine administrée à des patients après un traitement anticoagulant initial pour un premier épisode de thromboembolie veineuse non provoquée.

Financement de l'étude Conseil Australien de Santé Nationale et Recherche Médicale, Conseil Néo-Zélandais de Recherche pour la Santé, Société de Thrombose et Hémostase Australienne, Fondation Cardiaque Australienne et Bayer HealthCare.

Conflits d'intérêt des auteurs plusieurs auteurs ont reçu des honoraires de différentes firmes.

Tableau. Résultats pour l'incidence des critères de jugement primaires et secondaires d'efficacité et primaire de sécurité pour les groupes aspirine versus placebo dans l'étude ASPIRE ; résultats en incidence %/an, avec HR (IC à 95 %) et valeur p.

	Aspirine (%/an)	Placebo (%/an)	HR (IC à 95%) ; valeur p
Efficacité : critère primaire (en ITT)	4,8	6,5	0,74 (0,52 - 1,05) ; 0,09
Efficacité évènements vasculaires	5,2	8,0	0,66 (0,48 - 0,92) ; 0,01
Efficacité bénéfice clinique net	6,0	9,0	0,67 (0,49 - 0,91) ; 0,01
Sécurité : critère primaire	1,1	0,6	1,73 (0,72 - 4,11) ; 0,22

Considérations sur la méthodologie

La méthodologie répond aux exigences requises : randomisation via un système central sur le web, double aveugle, analyse en intention de traiter, étude multicentrique et internationale. Bien que les critères de jugement primaires, secondaires et de sécurité soient composites, ce sont des critères forts qui forment une entité clinique cohérente. Cependant, le nombre de patients recrutés est relativement faible : 822 patients inclus sur une période de 8 ans comparés aux 3000 patients prévus initialement pour obtenir une puissance de 90% (pour détecter une diminution relative de 30% dans l'incidence des TEV avec l'aspirine, sur la base d'une incidence annuelle de TEV de 7% sous placebo). Pour pallier à ce manque de puissance, les auteurs avaient planifié, si nécessaire, la sommation des résultats de l'étude ASPIRE avec ceux de l'étude WARFASA (403 patients inclus). La similitude des protocoles le permettait et une analyse d'hétérogénéité a été réalisée pour confirmer l'homogénéité des populations étudiées. Soulignons également un taux de sortie d'étude fort important nuisant à l'interprétation des données.

Mise en perspective des résultats

La pertinence clinique de la question ayant mené à l'étude est indiscutable. Cependant, la population incluse est assez ciblée en ce sens que ce sont des patients qui n'ont pas d'autre indication de recevoir l'aspirine et qui ne présentent pas les facteurs de risques habituels de TEV. Cette sélectivité explique peut-être les difficultés liées au recrutement rencontrées par les chercheurs. Les résultats, s'ils sont intéressants, ne pourraient être appliqués qu'à une faible proportion de patients.

Nous avons déjà abordé dans la revue Minerva l'intérêt de l'aspirine dans la prévention cardiovasculaire[5], mais jamais dans le cadre précis de la prévention thromboembolique veineuse. La place de l'aspirine dans la prévention des évènements thromboemboliques d'origine veineuse a pourtant déjà fait l'objet de plusieurs études. L'Antiplatelet Trialists' Collaboration[6] et plus récemment l'étude PEP[7] ont montré que, suite à une TEV secondaire à une chirurgie orthopédique ou à certains facteurs médicaux, par exemple une immobilisation, l'aspirine réduisait le risque de récidive de 30 à 40%.

L'étude ASPIRE ici analysée ne nous apporte pas d'éléments probants : absence de différence pour le critère primaire composite, les résultats (favorables) pour les critères secondaires étant hypothétiques et à vérifier. Cette étude, comme nous l'avons précisé, manque de puissance par difficulté de recrutement malgré son caractère international. Cela signifie-t-il que l'indication d'un traitement prolongé post TEV non provoquée (par aspirine, ou anticoagulant) après un traitement anticoagulant initial est peu envisagée par les cliniciens ?

En s'apercevant qu'ils n'atteindraient pas, faute d'un recrutement convenable, une puissance d'étude suffisante, les auteurs de l'étude ASPIRE ont décidé, comme prévu dans le protocole initial, d'effectuer une méta-analyse de leurs résultats avec ceux de l'étude WARFASA, non terminée lors de leur décision. La sommation des résultats de l'étude ASPIRE avec ceux de l'étude WARFASA montre une diminution statistiquement significative du risque de récidive de TEV avec un RRR de 28%, une RAR de 5,3% et un NST de 18 (IC à 95% de 11 à 89) sur la durée totale des 2 études (durée médiane de 24 mois dans l'étude WARFASA avec 8% de sorties d'étude, de 37 mois dans l'étude ASPIRE). L'observation d'une différence significative avec 403 patients randomisés dans l'étude WARFASA et d'une absence de différence significative avec 822 patients dans l'étude ASPIRE est assez interpellante. Les intervalles de confiance sont larges dans les 2 études, ainsi que dans la méta-analyse, indiquant un manque de précision. Notons aussi l'importante différence d'incidence de récidive dans les groupes placebo des 2 études : 11,2% par an dans l'étude WARFASA, 6,5% par an dans l'étude ASPIRE. Dans l'étude WARFASA, la population est en moyenne plus âgée (62 ans au lieu de 55) et il y a davantage d'hommes et d'embolies pulmonaires initiales. Les populations de ces 2 études ne sont donc pas strictement homogènes.

Malgré ces résultats peut-être prometteurs, de nombreuses autres questions restent sans réponse. La durée optimale d'utilisation de l'aspirine n'est pas connue, tout comme le délai entre l'arrêt de l'anticoagulant et l'instauration de l'aspirine. Dans l'étude ASPIRE, ce délai présentait une médiane de 7 jours. Il serait également intéressant de pouvoir sélectionner le traitement le plus adéquat (aspirine, poursuite de l'antagoniste de la vitamine K ou prise ou poursuite d'un inhibiteur du facteur Xa, nouvel anticoagulant oral, pas de traitement) sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice - risque, ce qui n'est pas encore possible à l'heure actuelle.

Conclusion de Minerva

L'étude ASPIRE ne montre pas d'efficacité de la prise d'aspirine, après un traitement anticoagulant initial durant 6 semaines à 24 mois, en prévention de la récidive d'une thromboembolie veineuse non provoquée. La sommation de ces résultats avec ceux d'une autre étude (étude WARFASA) montre des résultats favorables mais les populations de ces 2 études ne sont pas strictement homogènes, ni les durées ni sorties d'étude.

Pour la pratique

Le guide de pratique international le plus récent (2012)[1] recommande un traitement anticoagulant d'une durée de 3 mois en cas de thromboembolie veineuse. Chez des patients sans facteur de risque réversible, une incidence de récidive de 6 à 10% par an[4] ou de 40% à 5 ans[3] est observée. Un traitement antithrombotique pourrait être utile. Les données actuelles de la littérature, comme cette étude-ci, ne permettent actuellement pas d'évaluer comparativement l'intérêt de l'absence de traitement ou de l'administration d'aspirine, d'un antagoniste de la vitamine K ou d'un nouvel anticoagulant oral.

Références

1. Kearon C, AkL EA, Comerota AJ, et al; Antithrombotic therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2Suppl):e419S-494S
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.
3. Prandoni P, Noventa F, Chirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 2007;92:199-205.
4. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al; Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959-65.
5. Chevalier P. Aucun intérêt de l'aspirine en prévention primaire ? MinervaF 2012;11(3):28-9.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patient. BMJ 1994;308:235-46.
7. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention trial (PEP). Lancet 2000;355:1295-302.

Utilité du vaccin contre le zona chez les personnes âgées ?

Question clinique

Quelle est l'efficacité du vaccin contre le zona chez les personnes âgées en termes de prévention du zona et de la névralgie post-herpétique ?

Référence Cagliardi AM, Comes Silva BN, Torloni MR, Soares BC. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 10.

Analyse Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Contexte

Le zona résulte de la réactivation du virus herpétique varicelle zona suite à la diminution de l'immunité cellulaire spécifique et/ou à un déficit immunitaire acquis. Il est plus fréquent chez les sujets diabétiques, immunodéprimés, les caucasiens ou les personnes âgées. Les différentes définitions de neuropathie post-zostérienne vont de « toute douleur persistant après cicatrisation de l'éruption » à « la douleur qui persiste 6 semaines ou 3 mois après le début de l'éruption »[1]. Une distinction est proposée et généralement admise[2] : névralgie aigüe dans les 30 jours de la survenue de l'éruption, névralgie subaigüe dans les 30 à 120 jours et neuropathie post-herpétique pour une douleur persistante après 120 jours. Aux Pays-Bas, une enquête en soins primaires rapporte 6,5% de douleur persistante à un mois (11,5% chez les personnes de plus de 55 ans), et 2,6% à 3 mois[3]. En Islande, en médecine générale[4], pour des patients agés, 2% de douleurs sévères à 3 mois mais plus aucun cas de douleur sévère à 12 mois. Une étude étatsunienne montrait l'intérêt potentiel d'une vaccination de certaines personnes âgées[5]. L'ensemble de la littérature confirme-t-elle ces données ?

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données MEDLINE (1948 à juillet 2012), EMBASE (2010 à juillet 2012), Cochrane Central register of Controlled Trials 2012, Issue 7, LILACS (1982 à juillet 2012), CINAHL (1981 à juillet 2012)
- listes de référence des articles trouvés
- auteurs des études originales
- recherche de données non publiées (thèses, actes de conférences).

Etudes sélectionnées

- études contrôlées randomisées ou quasi-randomisées comparant le vaccin anti zona à un placebo ou à une absence de vaccin, en prévention du zona chez des adultes âgés d'au moins 60 ans
- critères d'exclusion : études incluant des sujets présentant une immunosuppression
- pas de restriction de langue
- 8 RCTs retenues : 4 études versus placebo, 1 forte dose versus faible dose de vaccin, 1 vaccin réfrigéré versus congelé, 1 vaccin vivant versus atténué, 1 vaccin anti-zona versus anti-pneumocoque
- durée des études : de 28 jours à 3,1 ans[5].

Population étudiée

- 52 269 sujets âgés (moyenne d'au moins 60 ans)
- pas d'autres détails donnés quant à la population.

Mesure des résultats

- critère primaire : incidence de zona (sur critère(s) clinique et/ou biologique de l'étude originale)
- critères secondaires : effets indésirables locaux ou systémiques (par ex douleur, prurit, gonflement, céphalée) survenant post vaccination (tout délai) ; durée moyenne de protection vaccinale.

Résultats

- critère primaire : nombre de zonas (1 étude) : RR de 0,49 (IC à 95% de 0,43 à 0,56) ; différence de risque de 2%, **NST** de 50
- en fonction de l'âge (1 étude): meilleur bénéfice entre 60 et 69 ans : RR 0,36 (IC à 95% de 0,30 à 0,45) et après au moins 70 ans : RR 0,63 (IC à 95% de 0,53 à 0,75)
- incidence de neuropathie post-herpétique (1 étude) : RR 0,34 (IC à 95% de 0,22 à 0,52) mais différence de risque non significative
- nombre de sujets avec au moins 1 effet indésirable (3 études) : RR 1,86 (IC à 95% 1,44 à 2,4, **NNN** de 2,4 (IC à 95% de 2,8 à 5)
- effets indésirables systémiques (2 études): RR 1,29 (IC à 95% de 1,05 à 1,57), NNN de 100
- effets indésirables locaux (3 études) : RR 4,51 (IC à 95% de 2,35 à 8,68), NNN de 2,8 (IC à 95% de 2,3 à 3,4)
- effets indésirables plus fréquents entre 60 et 69 ans qu'après 70 ans ou plus (1 étude) et après une 2ème injection vaccinale (42 jours après la première) (1 étude).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le vaccin anti-zona est efficace pour prévenir cette pathologie. Le bénéfice est plus important chez les sujets plus jeunes (60 à 69 ans) mais c'est également le groupe d'âge avec davantage d'effets indésirables. Ce vaccin est en général bien toléré ; il provoque peu d'effets indésirables systémiques et des effets indésirables au site d'injection qui sont légers à modérés.

Financement de l'étude aucune mention.

Conflits d'intérêt des auteurs aucune mention.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses est de bonne qualité. Les auteurs ont interrogé plusieurs bases de données et recherché les études non publiées. Ils ont analysé les risques de biais de **séquence de randomisation**, **secret d'attribution**, d'insu des chercheurs, participants et évaluateurs, de données incomplètes et sélectivement rapportées ou autres. Seules 2 études présentent peu de risque de biais, toutes deux versus placebo. Les auteurs ont contacté les auteurs des études originales pour compléter les données manquantes, ont effectué les analyses en intention de traiter avec scénario du pire (worst case) pour les données restant manquantes. L'hétérogénéité statistique a été recherchée (test I^2) avec analyse en **modèle d'effets aléatoires** si hétérogénéité.
L'appellation synthèse méthodique avec méta-analyses est cependant trompeuse (*voir paragraphe suivant*).

Interprétation des résultats et mise en perspective

Pour les critères d'efficacité avec résultats statistiquement significatifs, tous les chiffres de cette synthèse méthodique proviennent d'une seule étude, l'étude SPS[5]. Cette importante RCT incluait 38 546 sujets avec antécédents de varicelle (ou ayant séjourné au moins 30 ans aux Etats-Unis), âgés d'au moins 60 ans (âge moyen 69 ans ; âgés >80 ans : 6,6% et 6,9%). Sur un suivi d'environ 4 ans, le vaccin se montre efficace, versus placebo, sur un score évaluant la diminution de la fréquence et de la durée des douleurs totales (aiguës et chroniques) et l'inconfort associés au zona, pour diminuer l'incidence de zona (mais moins après l'âge de 70 ans qu'entre 60 et 69 ans pour ce critère) et la fréquence des douleurs post-zostériennes (après 90 jours). Le bénéfice potentiel du vaccin peut être exprimé en **Nombre de Sujets à Vacciner** (NSV) : dans cette étude SPS, le NSV pour éviter un cas supplémentaire de zona est de 59 (IC à 95% de 50 à 72), le NSV est de 364 (259 à 577) pour une douleur post-herpétique à au moins 90 jours et de 805 pour une douleur post-herpétique à au moins 6 mois. La protection du vaccin n'est pas de 100% et l'incidence de douleur post-herpétique (NPH) à 120 jours est de 0,29/1 000 années-patients pour les personnes vaccinées ayant reçu des antiviraux en cas de zona malgré le vaccin.

Une étude étatsunienne rétrospective[6] montre pour 75 761 personnes âgées de plus de 60 ans immunocompétentes vaccinées, versus non vaccinées, une incidence moindre de survenue de zona : HR de 0,45 (IC à 95% de 0,42 à 0,48), bénéfice non différent selon l'âge, la race, la présence d'une maladie chronique.

Une publication ultérieure de l'étude SPS[7], post RCT, en ouvert, 89% des personnes issues du groupe placebo SPS étant vaccinées, analyse la persistance de l'efficacité après la fin de l'étude SPS, sur un terme de 7 ans post vaccination. Elle conclut à une persistance de l'efficacité vaccinale jusqu'à 5 ans post vaccination mais souligne que l'efficacité devient incertaine au-delà de ce délai.

Questions restées sans réponse

Le vaccin est contre-indiqué chez les patients ayant une immuno-dépression. Un traitement médicamenteux immunosuppresseur (méthotrexate, glucocorticoïdes, anti TNF) présent lors de la vaccination ou instauré dans les 42 jours post vaccination n'est pas associé à une incidence accrue de zona post-vaccination. Nous ne savons cependant pas si une vaccination contre le zona effectuée avant la survenue d'une immunodéficience garde son effet protecteur lors de la survenue d'une immunodéficience. La Revue Prescrire[8] conclut que ce vaccin est peu efficace pour ceux qui en ont le plus besoin.

Une efficacité du vaccin sur la prévention des récidives reste à évaluer. La fréquence des récidives de zona chez les personnes immunocompétentes fait aussi l'objet de publications contradictoires : soit jugée basse[9], soit relativement élevée (6,2% des sujets sur 8 ans[10]).

Les risques éventuels de transmission de ce vaccin vivant pour l'entourage reste à mieux évaluer.

Si la question des problèmes « aigus » liés à la survenue d'un zona, principalement la douleur, est à prendre en considération, c'est surtout la persistance d'une neuropathie post-herpétique qui handicape le patient et pose problème aux soignants. Le vaccin est-il efficace pour cette prévention ? Rien n'est moins certain. Une autre synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration[11], reprenant en fait uniquement l'étude SPS précitée[5] concluait à des preuves directes insuffisantes d'une efficacité de ce vaccin en termes de prévention de la neuropathie post-herpétique, tout en admettant que le vaccin réduit l'incidence de zona ... réduisant ainsi l'incidence de neuropathie qui y est liée.

Une étude du rapport coût-utilité de ce vaccin en Belgique[12] conclut que, « au coût actuel du vaccin, la vaccination des adultes et des personnes âgées contre le zona ne peut pas être recommandée sur base des analyses coût-efficacité actuellement disponibles. »

Conclusion de Minerva

Cette fausse méta-analyse, basée en fait presque exclusivement sur les résultats d'une seule étude, confirme, sans surprise, les résultats proposés par les auteurs de cette RCT, résultats peu convaincants pour le praticien et n'apportant pas de réponse pour les situations particulières dans lesquelles un zona devrait être prévenu.

Pour la pratique

Si les guides de pratique étatsuniens[13], en général très pro-vaccinations, recommandent ce vaccin chez toute personne âgée d'au moins 60 ans, le vaccin n'est pas commercialisé à ce jour en Belgique et ne peut donc figurer dans les recommandations pour la pratique. La synthèse méthodique analysée ici n'apporte pas d'argument pratique convaincant pour encourager une vaccination systématique des personnes âgées (d'au moins 60 ans) étant donné, principalement, des doutes sur l'efficacité à plus long terme et chez les personnes devant à priori en bénéficier parce que plus à risque de présenter un zona.

Références voire site web www.minerva-ebm.be

Acupuncture pour les douleurs chroniques ?

Question clinique

Quelle est l'efficacité antalgique de l'acupuncture chez des patients présentant des douleurs chroniques rachidiennes (cervicales et dorso-lombaires), arthrosiques (gonarthrose), céphaliques ou scapulaires, versus acupuncture factice ou versus contrôle sans acupuncture ?

Référence Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, et al; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:1444-53.

Analyse Jean Luc Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Contexte

L'acupuncture est un traitement utilisé par de nombreux patients, pour des indications diverses, notamment pour soulager différents types de douleurs. L'efficacité de l'acupuncture, et plus rarement sa sécurité, ont été évaluées dans de nombreux domaines et ont fait l'objet de nombreuses études et synthèses. Nous vous avons déjà présenté une analyse brève d'une synthèse des synthèses concernant l'acupuncture pour soulager la douleur[1,2]. Cette analyse soulignait les résultats non concordants des synthèses et des études originales incluses, souvent de faible qualité, et l'utilisation de critères de jugement différents selon les études qui ne facilitaient pas la tenue de conclusions plus générales. En se basant sur des RCTs de méthodologie valide, sur des données individuelles et sur une ampleur d'effet (pour tous les critères de jugement primaires), cette nouvelle méta-analyse essaie de contourner les obstacles décrits ci-dessus.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse sur données individuelles

Sources consultées

- bases de données: MEDLINE, Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Trials et clinicaltrials.gov, sans restriction de langue, jusque 2008 (RCTs avec données individuelles) et 2010 (RCTs avec données agrégées)
- liste de références des synthèses méthodiques.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs avec **secret d'attribution** correct, comparant l'acupuncture à une acupuncture factice ou à un groupe contrôle sans acupuncture pour des patients présentant des douleurs rachidiennes (cervicales ou non spécifiques), arthrosiques (5 études sur 6 dans la gonarthrose), céphaliques ou scapulaires, douleurs présentes depuis minimum 4 semaines, pour tout critère d'évaluation primaire mesuré minimum 4 semaines après l'intervention
- critères d'exclusion des méta-analyses : pour les comparaisons versus acupuncture factice, exclusion des études avec probabilité de biais lié à un non respect de l'insu
- 83 RCTs localisées dont 29 ont pu être utilisées (2 RCTs sans données individuelles disponibles sur les 31 demandes effectuées aux auteurs « originaux »).

Population étudiée

- 17 922 patients (N=29) (USA, UK, Allemagne, Espagne et Suède)
- 5 320 patients (N=20) versus acupuncture factice
- 14 597 patients (N=18) versus contrôle sans acupuncture (e.a. soins courants, listes d'attente, sessions de groupe,...)
- pas de mention des caractéristiques des patients
- co-interventions autorisées de manière très variable selon les études (e.a. traitements antalgiques, médicamenteux ou non).

Mesure des résultats

- critère primaire : **ampleur d'effet** (taille d'effet) de l'acupuncture versus comparateur avec IC à 95% pour le critère primaire de l'étude standardisé (score divisé par l'écart-type de la sommation)

Remarque sur les critères primaires dans les différentes études : par exemple sévérité des céphalées, **Echelle Visuelle Analogique** de la douleur, SF-36 pour la douleur somatique, WOMAC, WOMAC Pain subscore.

Résultats

- sorties d'étude : moyenne pondérée de 10%
- ampleur d'effet : *voir tableau*.

Tableau. Ampleur d'effet de l'acupuncture versus acupuncture factice ou versus groupe contrôle sans acupuncture, avec IC à 95% et valeur p de l'hétérogénéité, en analyse en **modèle d'effets fixes*** ou **aléatoires**.

	Acupuncture vs acupuncture factice	Acupuncture vs groupe contrôle sans acupuncture
Douleurs rachidiennes	**0,52 (0,14 - 0,90) p<0,001**	**0,51 (0,36 - 0,67) p<0,001**
Douleurs arthrosiques	**0,37 (0,03 - 0,72) p<0,001**	**0,57 (0,29 - 0,85) p<0,001**
Douleurs céphaliques	0,15 (0,07 - 0,24) p=0,31*	**0,38 (0,22 - 0,55) p<0,001**
Douleurs scapulaires	0,62 (0,46 - 0,77) p=0,44*	pas de méta-analyse possible

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'acupuncture est efficace pour le traitement de douleurs chroniques et constitue donc une option correcte pour une référence. Les différences significatives entre l'acupuncture et l'acupuncture factice montrent que l'acupuncture est plus qu'un placebo. Ces différences sont cependant relativement modestes, ce qui suggère que, en plus de l'effet spécifique des aiguilles, il existe d'autres facteurs importants dans l'efficacité thérapeutique de l'acupuncture.

Financement de l'étude National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) du National Institute of Health (USA) & Samueli Institute (organisation non lucrative de recherche pour les médecines alternatives et complémentaires) qui ne sont intervenus à aucun des stades de la recherche.

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

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique avec 7 méta-analyses est de bonne qualité, n'incluant que des RCTs jugées de bonne qualité sur le critère du respect du secret d'attribution. L'analyse de nombreux autres biais classiques (biais de performance, de réponse,...) ne semble pas avoir été effectuée. L'intérêt majeur de cette synthèse, par rapport aux précédentes, est qu'elle repose sur des données individuelles (29 RCTs sur 31). En utilisant l'ampleur de l'effet standardisé qui permet de regrouper les études avec des critères d'évaluation primaires différents, les auteurs ont réussi ce que d'autres n'avaient pu précédemment réaliser. Ils ont aussi recherché mais non identifié un biais de publication et ils estiment qu'il faudrait 47 RCTs avec 100 patients et montrant un résultat différent pour modifier les résultats des méta-analyses acupuncture versus acupuncture factice. Ils ont recherché une hétérogénéité statistique (sans **test I^2** donné) et la mentionnent comme présente dans 5 des 7 méta-analyses réalisées. Ils expliquent celle-ci par des différences importantes de traitement dans les groupes « contrôle » (traitement classique fort différent d'un traitement par kinésithérapie individualisé avec relation avec un thérapeute comme dans l'acupuncture) mais aussi dans les groupes comparateurs « acupuncture factice ». Ils confortent également leurs résultats favorables à l'acupuncture en pratiquant d'autres analyses de sensibilité ainsi qu'en incluant les données agrégées de 4 RCTs plus récentes.

Interprétation des résultats

Cette synthèse ramène (et réduit) la notion de douleurs chroniques à une durée d'au moins 4 semaines et ne concerne que 4 domaines : lombalgies et cervicalgies, arthrose, céphalées chroniques et douleurs de l'épaule. Elle ne donne aucun détail sur les individus inclus dans les études.

Les auteurs montrent un bénéfice de l'acupuncture versus contrôle, sauf pour les douleurs scapulaires (données insuffisantes), et de l'acupuncture versus acupuncture factice, avec une ampleur plus faible. Cette différence entre les deux comparaisons est encore plus franche quand les auteurs excluent les études qui provoquent l'hétérogénéité (études les plus favorables pour l'acupuncture !).

Comme le soulignent les auteurs et un commentateur de cette recherche[3], il existe une importante hétérogénéité entre les différentes études incluses : critères de jugement différents (mesure de l'effet antalgique avec 7 échelles de mesures différentes dans les 15 RCTs pour les douleurs rachidiennes, récupération fonctionnelle ou autres), co-traitements différents (biais de performance), différences entre les groupes comparateurs, absence des caractéristiques des patients, variabilité du délai de l'évaluation (entre 1 et 24 mois). Il n'y a que pour la variabilité des critères de jugement qu'une solution statistiquement correcte est trouvée : la mesure de l'ampleur d'efficacité. Celle-ci est cependant une notion abstraite (sans unité) pour le clinicien. Les auteurs donnent des données cliniquement plus parlantes. En définissant une réponse à un traitement de la douleur par une diminution d'au moins 50% de celle-ci, 30% des patients sont répondeurs à un traitement placebo, 42,5% répondent à une acupuncture factice et 50% répondent à l'acupuncture. L'effet placebo est donc important et le taux de réponse reste globalement relativement faible : 1 personne sur 5 bénéficie réellement du traitement acupuncture en lui-même.

Comme le reconnaissent les auteurs, l'efficacité de l'acupuncture, en pratique, est liée à l'effet spécifique des aiguilles insérées à l'endroit adéquat (ce qui est discuté !) mais aussi à l'effet physiologique non spécifique du fait d'implanter des aiguilles et à l'effet placebo (dit psychologique non spécifique).

Autres études

Une synthèse des synthèses concernant l'acupuncture pour soulager la douleur[1] soulignait la non concordance des différentes synthèses[2]. Celles-ci concluent soit à une faiblesse des preuves ne permettant pas de conclusions (2 synthèses méthodiques de bonne qualité de la Cochrane Collaboration, l'une pour les lombalgies[4], l'autre pour les douleurs d'épaule[5]), soit ne font pas de méta-analyse (synthèses plus anciennes[6,7]).

Une autre synthèse[8] évaluant l'efficacité antalgique de l'acupuncture versus acupuncture factice ou absence d'acupuncture a conclu à une efficacité non cliniquement pertinente avec hétérogénéité importante (I^2=66%).

Trois autres synthèses méthodiques de la Cochrane montrent : un intérêt de l'acupuncture en cas de gonarthrose, de coxarthrose ou d'arthrose de la main versus listes d'attente mais non versus acupuncture factice[9] ; un intérêt de l'addition de l'acupuncture aux traitements de prévention de la migraine versus absence d'ajout mais non versus acupuncture factice[10] ; un intérêt de l'acupuncture versus autres comparateurs (y compris acupuncture factice) en cas de céphalées de tension fréquentes[11].

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique sur données individuelles avec méta-analyses suggère que l'acupuncture est un traitement efficace d'une douleur lombaire, d'une douleur cervicale, de gonarthrose ou de céphalées sur une durée d'évaluation fort variable (de 1 à 24 mois), versus placebo ou, dans une mesure moindre, versus acupuncture factice. Les patients inclus ne sont pas caractérisés et le nombre de répondeurs (au moins 50% de diminution de la douleur) versus traitement contrôle sans acupuncture est limité (20% en plus). Le coût individuel de l'intervention reste également à prendre en considération.

Pour la pratique

Le consensus de l'INAMI de 2007 concernant le traitement de la douleur en ambulatoire[12] n'a pas abordé l'intérêt éventuel de l'acupuncture. Un guide de pratique étatsunien récent[13] concernant le traitement de la douleur chronique mentionne que l'acupuncture peut être prise en considération comme traitement adjuvant à un traitement conventionnel pour les lombalgies non spécifiques non-inflammatoires.

Les méta-analyses sur données individuelles présentées ici n'incitent pas, au vu de leurs imprécisions pour la pratique, à recommander systématiquement ce traitement en cas de douleur de plus de 4 semaines.

Références voire site web www.minerva-ebm.be

Cet enfant a-t-il une appendicite ?

Question clinique

Quelle est la performance des scores cliniques disponibles pour le diagnostic d'une appendicite chez les enfants souffrant de douleurs abdominales aiguës ?

Référence Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. J Clin Epidemiol 2013;66:95-104.

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

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Contexte

L'appendicite aiguë est une affection fréquente avec un risque d'incidence au cours d'une vie de 7 à 9%[1] et un pic d'incidence durant la seconde décade[2]. La morbidité de cette affection chez l'enfant est haute avec des taux de perforation évalués entre 12,5 et 30% en-dessous de 18 ans[3] et jusqu'à 74% pour les enfants de moins de 5 ans[4]. Le diagnostic de l'appendicite reste un défi et l'apport de l'imagerie dans ce domaine reste partiel, à plus forte raison en première ligne. Dans ce contexte, un moyen de diagnostic rapide et non-invasif de l'appendicite chez l'enfant, à l'instar d'un score clinique prédictif (SCP), serait le bienvenu.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique, sans méta-analyse

Sources consultées

- bases de données : MEDLINE et EMBASE (de 1950 à 2012)
- listes de références des articles identifiés
- pas de restriction de langue.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études prospectives ou rétrospectives évaluant un SCP de l'appendicite dans des situations de douleurs abdominales aiguës (<1 semaine) chez des patients de 0 à 18 ans, ou sans restriction d'âge si analyse séparée pour les enfants ; **études de dérivation** ou **de validation d'un SCP**, ou d'évaluation de son impact ; un SCP est un outil de prise de décision clinique incluant au moins 3 variables prédictives (obtenues par l'anamnèse, l'examen clinique ou par des tests diagnostiques simples), donnant la probabilité d'un résultat ou suggérant une ligne d'action diagnostique ou thérapeutique chez un individu particulier, et n'est ni une analyse de décision ni un guide de pratique
- critères d'exclusion : non mentionnés
- parmi 369 publications identifiées, sélection de 12 études (5 de dérivation et 7 de validation), analysant 6 SCP différents.

Population étudiée

- 4 201 enfants, d'âge variable selon les études, avec suspicion d'appendicite, moyenne de 192 par étude (écarts de 70 à 1 170)
- SCP déterminés en milieu hospitalier, en service d'urgences pour 11 études
- fréquence des appendicites lors de l'intervention chirurgicale : de 14% à 80% selon les études.
- scores évalués : Migration, Anorexia, Nausea/vomiting, Tenderness in the right lower quadrant, Rebound pain, Elevation in temperature, Leukocytosis >103/mcl (neutrophils >75%), Shift to the left (MANTRELS/Alvarado Score), Modified Alvarado Score (- neutrophilia), Pediatric Appendicitis Score (PAS, - rebound tenderness, + cough/percussion/hopping tenderness), et 3 autres SCP.

Mesure des résultats

- évaluation de la qualité méthodologique des études selon une grille comprenant 17 items
- évaluation de la performance d'un SCP (sensibilité, spécificité et **rapport de vraisemblance négatif** (RVN) avec IC à 95%) avec des seuils de performance selon les chiffres de sensibilité (>95%) et de RVN <0,1
- hiérarchie de la validation d'un SCP suivant sa simple dérivation (niveau 4, le plus faible), sa validation dans 1 échantillon (niveau 3), sa validation dans plusieurs contextes (niveau 2), l'évaluation d'un impact favorable de son utilisation (niveau 1).

Résultats

- qualité des études : grande variabilité, entre 4 et 16 des 17 critères de qualité rencontrés ; meilleure qualité des études de validation et dans les études publiées dans les 5 dernières années
- validation d'un SPC : scores de PAS et d'Alvarado de niveau 2 ; autres SPC de niveau 4
- performance des SPC : sensibilité de 65% à 99% et RVN de 0 à 0,334 ; seules 3 études de dérivation et 1 étude de validation (avec le score PAS) atteignent un des deux seuils de performance (sensibilité >95 % et RVN <0,1), mais aucune n'atteint les deux.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les scores cliniques prédictifs « PAS » et « Alvarado » sont les scores les mieux validés mais qu'ils ne rencontrent pas les seuils de performance habituellement admis. Un score clinique prédictif (SCP) de haute qualité, bien validé et performant de façon concordante n'a pas été identifié. D'autres études sont nécessaires avant qu'un SPC ne puisse être utilisé en routine chez les enfants suspects d'appendicite.

Financement de l'étude non mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs non mentionné.

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont suivi une méthodologie rigoureuse en suivant, entre autres, un canevas d'analyse des SCP en pédiatrie, canevas proposé dans une publication récente de Maguire[5]. Il n'y a pas de terme Mesh spécifique pour ces SPC et la stratégie de recherche de Maguire a dû être utilisée. L'hétérogénéité des études, notamment en termes d'âge des enfants et des variables prédictives évaluées, n'a pas permis de réaliser une méta-analyse. Les auteurs soulignent le manque de puissance de certaines études, l'absence de fiabilité, de reproductibilité et/ou de définition précise de certains facteurs prédictifs, un non respect de l'insu pour l'évaluation du facteur prédictif ou du résultat, un manque de mention de certains résultats.

Aussi, il n'existe pas d'examen de référence universellement admis pour le diagnostic de l'appendicite pré-opératoire auquel comparer l'approche par SCP, même si l'échographie (sensibilité et spécificité d'environ 80%) et plus encore le scanner (sensibilité et spécificité d'environ 90%) peuvent fortement contribuer au diagnostic[6]. Un scanner à faible irradiation semble aussi performant[7]. Le critère diagnostique formel est histologique (post) opératoire.

Ces scores sont déterminés/validés en milieu hospitalier (examen biologique pour 5 sur 6).

Interprétation et mise en perspective des résultats

Les populations d'enfants incluses dans les différentes études sont variables. Il s'agissait tantôt de « tous les enfants se présentant aux urgences avec des douleurs abdominales aiguës », tantôt des « enfants référés par le médecin généraliste avec suspicion d'appendicite », soit des enfants subissant une appendicectomie (6 études sur 12). Dans ce dernier cas, il s'agit d'une population fictive en ce sens qu'elle n'est pas une population rencontrée dans une démarche clinique.

La variation de fréquence d'appendicite selon les études (de 14 à 80%) est probablement liée à ces populations d'étude différentes mais peut-être aussi à des différences d'âge des enfants, de saison ou de région géographique pour l'étude. Un test est plus performant si la prévalence est plus forte.

Les auteurs proposent davantage de rigueur dans les futures études : prendre en compte les enfants non hospitalisés par les services d'urgence, avec suivi de ceux-ci, et pas uniquement les enfants appendicectomisés. Rappelons qu'en cas d'appendicite aiguë non compliquée, si une appendicectomie est universellement recommandée comme traitement de premier choix, la question d'une attitude conservatrice avec antibiothérapie se pose[8]. Ils proposent aussi d'inclure tous les enfants (0 à 18 ans) avec suspicion d'appendicite depuis moins d'une semaine et avec étude sur un an.

Soulignons aussi que les deux SCP les mieux validés (PAS et Alvarado) comprennent un examen biologique (leucocytose/neutrophilie), ce qui pourrait handicaper leurs mise en pratique en première ligne. Le SCP évalué par Kharbanda[9], SPC de dérivation uniquement (niveau 4 de validation des auteurs, donc le plus faible) repose sur les critères suivants : douleur migrant vers la fosse iliaque droite, nausées/vomissements, douleur à la pression du quadrant droit inférieur, douleur au rebond, neutrophilie (≥6,75 x 103/mcl), douleur à la toux/percussion/saut, incapacité de marcher. C'est le test le plus performant, déterminé dans une étude de bonne qualité méthodologique. Il devrait être validé dans d'autres études.

Suivant les résultats de cette synthèse rigoureuse, l'utilisation des ces SCP semble avant tout avoir le mérite d'entretenir les compétences cliniques des médecins et de renforcer leurs aptitudes à l'estimation d'un risque. Du point de vue du médecin généraliste, la recherche d'un SCP performant pour un « abdomen aigu chirurgical », quel qu'en soit la cause, serait peut-être tout aussi pertinente.

Si le test évalué en dérivation par Kharbanda et les tests évalués en validation (Alvarado et PAS) semblent performants, aucun des SCP évalués n'a bénéficié d'une étude d'impact en termes d'éventuels bénéfices pour le patient et/ou la société (niveau 1 des auteurs). Ce constat invite à la prudence quant à l'utilisation de ces SCP en routine.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse ne permet pas d'identifier un score clinique prédictif suffisamment performant et validé pour le diagnostic de l'appendicite aigüe chez l'enfant, notamment en première ligne de soins.

Pour la pratique

Un guide étatsunien de bonne qualité[10] mentionne qu'une stratification du risque de présence d'une appendicite peut être faite suivant la clinique (signes et symptômes) en vue d'orienter vers d'autres examens ou non et vers un traitement ou non (Niveau de Recommandation B, Niveau de Preuve 2 (=études diagnostiques d'observations rétrospectives)). Chez les enfants suspects de présenter une appendicite, une échographie positive permet de confirmer une appendicite, négative ne permet pas de l'exclure. Un CT scan, avec irradiation liée, permet d'exclure ou de confirmer une appendicite (NR B , NP 2).

Cette synthèse n'incite pas à modifier les recommandations actuelles mais invite à valider des Scores Cliniques Prédictifs en médecine générale, entre autres pour le diagnostic de l'appendicite.

Références

1. Henderson J, Goldacre MJ, Fairweather JM, Marcovitch H. Conditions accounting for substantial time spent in hospital in children aged 1-14 years. Arch Dis Child 1992;67:83-6.
2. Körner H, Söndenaa K, Söreide JA, et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. World J Surg 1997;21:313-7.
3. Gadomski A, Jenkins P. Ruptured appendicitis among children as an indicator of access to care. Health Serv Res 2001;36:129–42.
4. Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. Pediatr Emerg Care 200016:160-2.
5. Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, et al. Clinical prediction rules for children: a systematic review. Pediatrics 2011;128:e666-77.
6. Imagerie des appendicites ; mettre en balance les performances diagnostiques et les risques propres à chaque technique. Rev Prescr 2011;31:757-60.
7. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. N Engl J Med 2012;366:1596-605.
8. Chevalier P. Appendicite aiguë : antibiothérapie ou chirurgie ? MinervaF 2012;11(8):93-4.
9. Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RC. A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. Pediatrics 2005;116:709-16.
10. Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, et al; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. Ann Emerg Med 2010;55:71-116.

Un corticostéroïde pour soulager le mal de gorge ?

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité des corticostéroïdes, utilisés seuls ou en ajout au traitement de référence, sur les symptômes du mal de gorge chez l'enfant et chez l'adulte ?

Référence Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 10.

Analyse Laura Delobelle, étudiante en médecine (Master 4, UCL) ; David Tuerlinckx, Service de pédiatrie (infectiologie), Mont Godinne UCL ; Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Contexte

Le mal de gorge (douleur pharyngée, pharyngite, tonsillite) est une pathologie motivant de nombreuses consultations en médecine générale : 9 patients sur 100 se présentant en consultation au Royaume-Uni[1] ; une tonsillite aiguë est le 8ème diagnostic le plus fréquent (36,15/1 000 consultants/an dans les années 2000) en médecine générale en Belgique[2]. Un antibiotique est souvent prescrit, malgré le bénéfice faible documenté[3]. Un corticostéroïde (CS) administré localement ou par voie systémique (orale ou parentérale), médicament à effet anti-inflammatoire connu, peut-il contribuer à diminuer les symptômes d'une inflammation de la gorge ? Une telle réduction du mal de gorge a été montrée en cas de mononucléose infectieuse (MNI)[4]. Peut-elle être généralisée à tous les maux de gorge, chez l'enfant comme chez l'adulte, et quelle est la balance bénéfice-risque pour ces médicaments aux effets indésirables identifiés nombreux ?

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- bases de données Cochrane CENTRAL (5 juin 2012) incluant l'Acute Respiratory Infections (ARI) Group's specialised register, MEDLINE (via Ovid, 1966 à mai 2012), EMBASE (1974 à juin 2012), Cochrane DARE et la NHS Health Economics Database (juin 2012).
- recherche d'études en cours (International Clinical Trials Register de l'OMS)
- pas de restriction de langue ni de publication.

Etudes sélectionnées

- RCTs comparant corticostéroïdes (CS oraux, intramusculaires, dexaméthasone 8 à 10 mg, bêtaméthasone 8 mg ou prednisone 60 mg) versus placebo ou versus traitement clinique de référence chez des patients présentant un mal de gorge c'est-à-dire soit une tonsillite aiguë, soit une pharyngite (inflammation de l'oropharynx), soit un syndrome clinique de mal de gorge (douleur au niveau de la gorge, odynophagie)
- études exclues : patients hospitalisés (mais inclusion de celles concernant des patients vus aux urgences), patients avec une mononucléose infectieuse (MNI), mal de gorge post tonsillectomie ou intubation, abcès péritonsillaire
- inclusion finale de 8 études (sur les 712 références isolées).

Population étudiée

- 743 sujets (369 âgés de 5 à 21 ans et 374 âgés de 12 à 65 ans)
- un streptocoque bêta-hémolytique A est présent chez 44% des sujets, angine pultacée chez 47%
- tous les patients inclus dans les études reçoivent un antibiotique sauf dans 1 étude (antibiotique réservé aux patients GABHS positifs).

Mesure des résultats

- critères primaires : disparition ou amélioration des symptômes présentés par le patient et délai moyen de la disparition des symptômes et de la douleur
- critères secondaires : réduction de la douleur sur une échelle visuelle analogique (McGrath Facial Affective scale dans 1 étude), effets indésirables, jours d'incapacité scolaire ou de travail, fréquence des rechutes.

Résultats

- disparition complète de la douleur à 24 heures (N=4, n=286) : RR de 3,16 (IC à 95% de 1,97 à 5,08, **I²** 44%, **NST** de 4) pour les CS versus placebo ; résultats similaires pour les CS oraux et intramusculaires et à 48 heures (N=3, n=209) : RR de 1,65 (IC à 95% de 1,32 à 2,06)
- délai moyen pour la résolution de la douleur (N=6, n=609) : Différence Moyenne (DM) de - 6,3 heures (IC à 95% de -9,29 à -3,35) ; analyse de sensibilité : persistance de la différence statistiquement significative
- réduction de la douleur sur EVA à 24 heures (N=6, n=617) : 1,3 unités (0,61 à 2,06) de plus sous CS
- effets indésirables : données insuffisantes pour pouvoir conclure.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les corticostéroïdes oraux ou intramusculaires, en ajout aux antibiotiques, augmentent la probabilité de disparition et d'amélioration de la douleur chez des sujets avec mal de gorge. De futures études évaluant les corticostéroides en l'absence d'antibiotiques sont justifiées.

Financement de l'étude British Society of Antimicrobial Chemotherapy, UK.
Conflits d'intérêt des auteurs aucun n'est déclaré.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique est de bonne qualité méthodologique, avec une recherche dans plusieurs bases de données validées, une sélection des études et une extraction des résultats par 2 chercheurs indépendamment l'un de l'autre, une vérification de la validité (et des calculs) des résultats par un statisticien, une évaluation des risques de biais classiques. L'hétérogénéité est estimée par le test I^2 de Higgins et, en cas d'hétérogénéité, l'analyse est faite en **modèle d'effets aléatoires** et une analyse de sensibilité est effectuée. Les auteurs proposent plusieurs analyses en sous-groupes si ceux-ci sont identifiables dans au moins 2 études.

Mise en perspective des résultats

Cette méta-analyse montre que l'administration de corticostéroïdes diminue statistiquement significativement la durée de la douleur en cas de mal de gorge, par ailleurs traité par antibiotique. La pertinence clinique de ce résultat est cependant discutable : en moyenne gain de 6 heures pour la résolution de la douleur avec une sécurité de ce traitement (très) peu évaluée. Les auteurs n'abordent pas dans leur discussion un intérêt possible des corticostéroïdes dans le PFAPA.

Le syndrome de PFAPA fut décrit pour la première fois en 1987 par Marschall[5] mais l'acronyme PFAPA, pour « Periodic Fever, Aphthousstomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis », ne fut utilisé qu'à partir de 1989[6]. Il atteint des enfants à partir de 2 à 5 ans et se résout favorablement vers 10 ans, bien que de rares cas adultes soient décrits dans la littérature[7-9]. C'est une pathologie non héréditaire malgré quelques cas familiaux décrits[10,11]. L'étiologie serait une dérégulation immunitaire avec augmentation des cytokines proinflammatoires lors des pics fébriles (IL-6, IL-1ß, TNF-α ...). Le diagnostic repose uniquement sur des critères cliniques avec objectivation de 3 épisodes fébriles, d'une durée inférieure à 5 jours et séparés par des intervalles réguliers de 2 à 8 semaines. Cette fièvre est accompagnée la plupart du temps d'une pharyngite, d'adénopathies cervicales et d'une stomatite aphteuse. La recherche du Streptocoque du groupe A par frottis de gorge est négative (sauf chez des porteurs chroniques). Lors d'un épisode fébrile, un syndrome inflammatoire et une leucocytose modérée sont présents. La croissance staturo-pondérale de l'enfant est par ailleurs normale et ce dernier est en bonne santé entre les différents épisodes[7,8,12]. L'administration d'une dose de 1 à 2 mg/kg de prednisone dès le début de la fièvre amende les symptômes de manière spectaculaire en 24 h en général, sans prévenir cependant les récidives[8,13]. Un traitement par pénicilline, paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, colchicine ou cimétidine est inefficace en cas de syndrome de PFAPA[14]. L'amygdalectomie semble abolir complètement ces épisodes avec une efficacité allant de 82 à 100% selon les auteurs[8,12,15-17]. L'adénoïdectomie seule semble inefficace[8]. Le choix thérapeutique reste controversé au vu de l'évolution favorable de la maladie en quelques années (en général après 4,5 à 8 ans), sans différence significative entre le traitement pas corticoïde ou l'amygdalectomie.

Une autre synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration[4] a montré l'intérêt de l'administration d'un corticostéroïde dans la résolution plus rapide du mal de gorge en cas de mononucléose infectieuse, tout en ne recommandant pas son usage dans cette indication.

Effets indésirables

La sécurité de cures courtes de corticostéroïdes oraux est peu évaluée dans la littérature. Une synthèse de méthodologie non rigoureuse[18] conclut à une bonne sécurité générale mais avec plusieurs rapports de nécrose avasculaire et de quelques cas de décès en cas de varicelle-zona, de rares cas de troubles de l'humeur, de réactions psychotiques. En cas de leucémie lymphocytaire aiguë (non diagnostiquée) avec tonsillite, l'administration d'un corticostéroïde peut mettre le pronostic vital en jeu[19]. Nous ignorons aussi si la répétition de cures de corticostéroïdes peut, outre ces effets indésirables, augmenter le risque d'infection à streptocoque et/ou le risque de rhumatisme articulaire[20].

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de bonne qualité montre, en sommant les résultats de peu d'études sur de petites populations, un intérêt de l'ajout d'un corticostéroïde à un antibiotique pour soulager plus rapidement la douleur d'un mal de gorge chez l'enfant de plus de 3 ans ou chez l'adulte. Le bénéfice statistiquement significatif est cependant de pertinence clinique douteuse pour un traitement dont la sécurité est mal évaluée.

Pour la pratique

La RBP belge concernant le mal de gorge[21] n'évoque pas la possibilité d'un traitement avec un corticostéroïde. Le guide de pratique de SIGN publié en 2010[22], recommande pour soulager les symptômes liés au mal de gorge (douleur principalement), chez l'enfant le paracétamol en premier choix (avec l'ibuprofène comme alternative sauf en cas de déshydratation) et chez l'adulte l'ibuprofène en premier choix (paracétamol si intolérance à l'ibuprofène). Ce guide estime que les données concernant l'administration de corticostéroïdes sont contradictoires et que les preuves sont insuffisantes pour faire une recommandation, sauf en de MNI avec nécessité d'hospitalisation, situation dans laquelle les corticostéroïdes pourraient être utiles (pas de niveau de preuve donné).

Cette synthèse méthodique n'apporte pas d'argument cliniquement suffisamment pertinent pour modifier les recommandations actuelles.

Références voire site web www.minerva-ebm.be

Les bornes de non infériorité

Pierre Chevalier (remerciements à Piet Vancraeynest pour ses commentaires qui ont permis d'améliorer ce texte)
Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

La non infériorité à la mode

Nous avons déjà présenté dans cette rubrique, la technique des études de non infériorité[1]. Ces études visent à montrer qu'un (nouveau) médicament n'est pas inférieur (en efficacité) au-delà d'une certaine marge à un autre plus ancien qui sert de référence. Nous avons également analysé plusieurs études basées sur un tel dessin, particulièrement les études concernant les nouveaux anticoagulants oraux. C'est loin d'être le seul domaine concerné : en 2000, PubMed répertoriait 9 publications avec le terme « non-inferior » dans le titre ou l'abstract, en 2010, 260 publications, et ce 8 mars 2013, 1851 publications.

Une non infériorité reconnue à tort

Nous avons, dans notre précédente explication des études de non infériorité, souligné que les conclusions des auteurs favorables à la non infériorité de certains traitements n'étaient, en fait, pas correctes quand les critères de non infériorité étaient réévalués rigoureusement[2]. Une nouvelle publication de Wangge et coll.[3] montre que, dans le domaine des nouveaux anticoagulants en prévention des incidents thromboemboliques post-chirurgie orthopédique majeure, les critères de non infériorité choisis par les auteurs ne correspondent pas toujours à un choix correct et qu'une non infériorité est alors avancée à tort. Tout est question de borne...

Borne out

Une borne de non infériorité représente la borne, ou dit autrement la marge, qu'un traitement ne doit pas franchir en termes de moindre efficacité, par rapport au traitement qui sert de référence. La détermination de cette borne n'est universellement ni précisée ni acceptée. En pratique, pour choisir une borne, une valeur représentant la moitié de la borne de supériorité est généralement choisie, parfois les deux tiers pour que cette borne soit considérée comme notable et cliniquement pertinente[4]. La FDA a proposé en 2010[5] un guide pour les études de non infériorité, visant entre autres une détermination correcte de la borne de non infériorité. Ce guide recommande de déterminer en premier lieu l'efficacité du traitement actif de contrôle versus placebo, valeur nommée M_1. M_1 est choisie comme l'ampleur d'effet minimale du comparateur actif versus placebo (P), soit la borne la plus « pessimiste » (la plus faible efficacité) de l'intervalle de confiance à 95% de l'ampleur d'effet sommée dans une méta-analyse des études concernant le domaine étudié.
Cette valeur M_1 une fois déterminée, il reste à déterminer M_2, qui est la proportion de M_1 à préserver, la différence la plus large cliniquement acceptable pour le nouveau médicament versus référence. Le projet de guide de la FDA ne fixe pas de règle stricte pour le pourcentage d'effet à préserver lors de l'estimation de la borne M_2, tout en choisissant 50% dans un exemple donné. Ce qui est le plus important, c'est de bien déterminer en termes de pertinence clinique, le pourcentage maximal d'efficacité qu'il est acceptable de perdre pour le nouveau traitement par rapport à la référence.
Suivant que l'efficacité du comparateur versus placebo est exprimée en différence de risque (Réduction Absolue de Risque) ou en Risque Relatif (RR), les formules de calcul sont différentes. Le projet de guide ne mentionne pas clairement le meilleur choix entre RAR et RR.

Exemple dans le guide de la FDA

Une méta-analyse réalisée par la FDA en 2010 pour les études concernant la warfarine (W) en cas de FA, montre, en analyse en modèle d'effets aléatoires, un risque relatif de 0,361 (IC à 95% de 0,248 à 0,527) pour le critère primaire (AVC, AIT ou embolie systémique) pour la warfarine versus placebo (RR (W/P)). La borne la plus pessimiste de 0,527 représente une réduction de risque de 47%, ce qui peut également être exprimé par une augmentation de risque d'environ 90% pour le placebo versus warfarine (1/0,527 = 1,898 = RR (P/W)). Ce chiffre de 1,898 est notre M_1. Il peut être exprimé sous forme logarithmique « naturelle » (pour une distribution plus symétrique) ln 1,898 = 0,641. En choisissant que M_2 soit 50% de M_1, M_2 en l_n = 0,641 x 50% = 0,3205. Cette valeur de 0,3205 est retransformée en valeur non logarithmique : $e^{0,3205}$ = 1,378. Cette borne de non infériorité de 1,378 est à ne pas franchir pour notre RR (X/W).

L'étude SPORTIF V avec le ximélagatran (X) montre un risque relatif pour le critère primaire de 1,39 (IC à 95% de 0,91 à 2,12), soit une borne de l'intervalle de confiance de 2,12 dépassant la borne de non-infériorité M2 proposée (1,378). Une non infériorité du ximélagatran versus warfarine n'est donc pas montrée.

L'hypothèse de concordance (constancy assumption)

Il s'agit dans une étude de non infériorité de déterminer indirectement l'efficacité d'un nouveau médicament versus placebo en comparant ce médicament à une référence qui a montré son efficacité versus placebo.
L'inférence des résultats d'une étude de non infériorité (c'est-à-dire la généralisation des résultats observés sur l'échantillon étudié à la population concernée) repose sur l'hypothèse que l'effet du comparateur dans l'étude de non infériorité est semblable (concordance) à l'effet observé avec ce comparateur versus placebo dans les études qui ont servi à fixer M_1. Ceci suppose qu'il n'y ait pas de différences pour les caractéristiques des populations incluses dans les études du médicament de référence versus placebo et l'étude de non infériorité, de différences significatives dans la pratique médicale, dans les traitements concomitants, dans des valeurs de référence (INR cibles par exemple), pour les critères de jugement.

Conclusion

Plusieurs articles, dont celui de Wangge et coll., soulignent les incertitudes liées aux études de non infériorité, notamment dans la détermination de la borne d'infériorité et dans l'hypothèse de concordance avec les études de référence pour déterminer cette borne. Des recommandations internationales rigoureuses et les preuves de l'application de celles-ci pourraient rassurer les cliniciens quant à la validité des conclusions tirées par les auteurs de telles études.

Références voire site web www.minerva-ebm.be

Ampleur d'effet
[Syn : taille de l'effet - Eng: effect size - Nl: effectgrootte]
Mesure utilisée afin d'exprimer les résultats sommés de différentes études dans une méta-analyse. Les résultats pour une même variable sont souvent exprimés sur des échelles ou avec des instruments différents. Les résultats ne peuvent donc être rassemblés comme tels. Afin de pouvoir les sommer quand même, une technique de standardisation peut être utilisée.

Analyse en modèle d'effets aléatoires
[Eng: random effects model]
Si une hétérogénéité statistique est montrée entre les différentes études dans une méta-analyse, un autre modèle doit être utilisé pour rassembler et analyser les données des différentes études, le modèle d'effets aléatoires de DerSimonian et Laird en 1986 qui tient compte du fait que les effets divergents observés dans les études sont liés à des variations dues au hasard mais aussi à des variations réelles entre les études.

Analyse en modèle d'effets fixes
[Eng: fixed effects model]
Des études sont dites homogènes si elles concordent pour la population étudiée, pour le protocole d'investigation et pour la méthode d'analyse. Des études sont dites hétérogènes quand elles divergent entre elles pour ces critères. Dans les méta-analyses, il est important que les études rassemblées soient aussi homogènes que possible.S'il n'y a pas d'hétérogénéité statistique démontrée, nous pouvons, dans une méta-analyse, utiliser le modèle d'effets fixes (qui présuppose qu'il n'y a qu'une seule valeur sous-jacente pour l'effet constaté. Suivant ce modèle, une variation des effets observés est liée au hasard.

Echelle visuelle analogique - EVA
[Eng: visual analogue scale, VAS - Nl: visueel analoge schaal, VAS]
C'est un Instrument de mesure qui permet à la personne interrogée de situer sa réponse à une question sur une ligne (subdivisée ou non en différents points) tracée entre deux extrêmes (positif/négatif, oui/ non, malade/bonne santé, douleur/pas de douleur, etc.

Etude de dérivation
[Syn : étude de détermination - Eng: derivation study d'un Score Clinique prédictif]
Etude servant à déterminer (« dériver ») les différents facteurs à inclure dans la constitution d'un Score Clinique Prédictif. Une telle étude doit répondre à des critères méthodologiques stricts, notamment inclure tous les facteurs prédictifs potentiels, facteurs présents dans une proportion significative de la population d'étude, bien définis, dans un échantillon suffisant de sujets, avec insu pour l'évaluation entre facteur prédictif et évènement survenu et l'inverse, score de pertinence clinique (McGinn TC, Guyatt GH, Wyer PC, et al. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 2000;284:79e84).

Etude de validation (Eng: validation study) d'un Score Clinique prédictif
Etude servant à valider un Score Clinique prédictif dans un échantillon d'une population. Une telle étude doit répondre à des critères méthodologiques stricts, notamment sélectionner les patients de manière non biaisée pour respecter un « spectre » de patients avec des stades de sévérité différents de l'affection, avec evaluation en insu, avec interpretation correcte des variables prédictives, avec des résultats pour 100% des personnes incluses (McGinn TC, Guyatt GH, Wyer PC, et al. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 2000;284:79e84).

Nombre de Sujets à Traiter – NST
[Eng : Number Needed to Treat - NNT]
Nombre de personnes à traiter pendant la période déterminée pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée. Calculé à partir du RAR (Réduction Absolue de Risque) : NST = 1/RAR x 100.

Nombre de Sujets à Vacciner - NSV
[Syn : Nombre nécessaire à vacciner NNV - Eng : Number Needed to Vaccinate NNV]
Nombre de personnes qu'il faut vacciner pour prévenir la maladie en question chez une personne.

Nombre Nécessaire pour Nuire - NNN
[Eng: Number Needed to Harm - NNH]
Nombre de personnes qu'il faut traiter pour observer un critère «négatif» (un effet indésirable ou un décès) consécutif à l'intervention. NNN en % = 1/ MAR (Modification Absolue du Risque) du critère négatif x 100.

Rapport de Hasards
[Eng: Hazard Ratio - HR]
Désigne le risque relatif de survenue d'un résultat dans une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox, modèle statistique qui permet de calculer une courbe de survie qui tienne compte de l'influence de co-variables, parmi lesquelles une non-participation équivalente en temps des différents participants de l'étude.

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

Secret d'attribution
[Eng: concealment of allocation]
Lors d'un essai clinique randomisé (RCT), les sujets appartenant à la population faisant l'objet de l'étude sont distribués de façon aléatoire (par exemple à l'aide d'enveloppes fermées) entre groupe(s) expérimental(aux) et groupe(s)-témoin. Le secret de l'attribution se réfère au fait que l'on tient secrète (ou aveugle) la répartition des patients entre les différents groupes constitués pour la recherche. Cela signifie que celui qui constitue les groupes (par exemple en distribuant les enveloppes) ne connaît pas le contenu de l'enveloppe et que le code ne peut pas être identifié.

Séquence d'attribution
[Syn: Séquence de randomisation - Eng : attribution sequence]
Une randomisation est un processus consistant à sélectionner et à répartir au hasard les sujets d'un échantillon. Dans une étude randomisée contrôlée (RCT), les sujets doivent être attribués au hasard dans les différents bras de traitement, par exemple un nouveau traitement médicamenteux versus son placebo. La séquence de randomisation est la suite ordonnée prévue dans le dessin d'étude pour attribuer les sujets inclus dans une étude dans un des bras d'étude. Pour être méthodologiquement valide, une étude doit avoir une séquence d'attribution non prévisible pour les chercheurs.

Test I^2 de Higgins
Le test I^2 de Higgins calcule le pourcentage de variation entre les études lié à une hétérogénéité et non au hasard, donnée importante lors de la sommation des différents résultats. Ce test statistique évalue la non concordance ('inconsistency') dans les résultats des études. Au contraire du Test Q, le test I^2 dépend du nombre d'études disponibles. Un résultat de test 0 à 40% = l'hétérogénéité pourrait être peu importante ; 30 à 60% = l'hétérogénéité peut être modérée ; 50 à 90% l'hétérogénéité peut être substantielle ; 75 à 100% l'hétérogénéité est considérable.

www.minerva-ebm.be

Nouvelles analyses courtes placées sur le site web

- **Dabigatran pour prolonger un traitement préventif secondaire d'une thromboembolie veineuse**
  Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18.

  Conclusion
  Si la poursuite du dabigatran en prévention d'une récidive de TEV post traitement anticoagulant recommandé est favorable versus placebo (au risque de davantage d'hémorragies), une non infériorité (en efficacité) versus warfarine reste à confirmer.

- **Estrogènes et incontinence urinaire post ménopause**
  Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 10.

  Conclusion
  Cette synthèse méthodique confirme que les estrogènes (avec ou sans progestagènes) systémiques aggravent une incontinence urinaire, avec les risques d'effets indésirables graves connus. Elle montre, par contre, un intérêt possible pour des estrogènes en application intravaginale, mais aussi possiblement moindre que celui d'exercices musculaires pelviens.

- **Diabète de grossesse : metformine versus insuline**
  Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract 2012;98:422-9.

  Conclusion
  Cette nouvelle petite RCT n'apporte pas d'élément complémentaire pas rapport aux connaissances acquises : chez des femmes enceintes de 20 à 34 semaines dépistées par des tests de charge et tolérance glucidique avec absence d'équilibre glycémique sous régime seul, aucune différence cliniquement significative n'est observée pour la metformine versus insuline durant la grossesse et à la naissance (mère et enfant). L'insuline reste le traitement le plus éprouvé du diabète gestationnel en cas d'échec du régime seul.

- **Sécurité relative des médicaments inhalés dans la BPCO**
  Dong YH, Lin HH, Shau WY, et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax 2013;68:48-56.

  Conclusion
  Cette méta-analyse (de RCTs) qui associe comparaisons directes et indirectes montre, versus placebo et versus autres traitements bronchodilatateurs pour la BPCO, un risque accru de décès global uniquement pour le tiotropium en aérosol doseur (Respimat non remboursé mais disponible en Belgique), particulièrement pour le risque de décès cardiovasculaire et en cas de BPCO sévère. Les sujets avec comorbidité cardiovasculaire spécifique étaient exclus dans la moitié des études reprises dans cette recherche.

- **Apixaban pour prolonger un traitement préventif secondaire d'une thromboembolie veineuse ?**
  Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.

  Conclusion
  Cette RCT montre qu'après la période conventionnelle d'anticoagulation de 6 à 12 mois suite à un évènement thromboembolique, l'administration d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j) prévient mieux les récidives de thromboembolie veineuse qu'un placebo, dans une population dont environ 1/5ème était à risque accru de récidive. Le risque hémorragique reste à préciser dans la pratique et versus antagoniste de la vitamine K.

- **Multivitamines chez les hommes d'au moins 50 ans en prévention cardiovasculaire ?**
  Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2012;308:1751-60.

  Conclusion
  Comme la majorité des études évaluant l'efficacité de l'administration de suppléments de vitamines et/ou antioxydants en prévention cardiovasculaire, cette étude concernant l'administration de multivitamines chez des médecins étatsuniens âgés d'au moins 50 ans ne montre aucun bénéfice dans ce domaine.

- **Anticoagulation et risque hémorragique : prévisible ?**
  Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. CMAJ 2013;185:E121-7; Donzé J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. Am J Med 2012;125:1095-102.

  Conclusion
  Tout traitement anticoagulant oral (antagoniste de la vitamine K, anti Xa, anti-thrombine) présente un risque hémorragique, semble-t-il plus important dans les 30 premiers jours de traitement. Les scores évaluant ce risque hémorragique sous traitement anticoagulant actuellement proposés sont peu performants. Par ailleurs, ce risque est plus important si le risque d'AVC/embolie systémique est plus important.

- **Résistance à l'aspirine : un rôle de l'enrobage gastrorésistant ?**
  Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation 2013;127:377-85.

  Conclusion
  Cette étude montre que certains tests incitent à conclure à une résistance à l'aspirine à enrobage gastroprotecteur chez certains patients alors qu'il ne s'agit que d'un retard et d'une diminution d'absorption par rapport à une aspirine à libération immédiate. Une conséquence clinique de cette différence n'est pas évaluée.

- **Pas de rivaroxaban pour les patients immobilisés pour une pathologie médicale**
  Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; MAGELLAN investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med 2013;368:513-23.

  Conclusion
  Cette étude montre que, chez des adultes >40 ans immobilisés pour une pathologie médicale, un traitement par rivaroxaban durant 10 jours n'est pas inférieur à de l'énoxaparine, mais qu'il provoque par contre davantage de saignements majeurs ou cliniquement pertinents. Le traitement de 25 jours supplémentaires avec du rivaroxaban étant comparé à un placebo après les 10 jours d'énoxaparine, aucune conclusion pratique n'est possible à ce terme.

- **Traitement préventif secondaire d'une TEV : HBPM versus AVK**
  Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 10.

  Conclusion
  Cette mise à jour d'une méta-analyse de bonne qualité ne montre pas de différence significative au point de vue efficacité (prévention d'une récidive de thromboembolie veineuse (TEV) ni sécurité entre un traitement par HBPM ou par warfarine sur 3 mois (plus rarement 6) chez des patients ayant présenté une TEV. Moins coûteux, les AVK restent un premier choix dans cette indication.

La Rédaction Minerva