

Minerva

Evidence-Based Practice pour la première ligne

Sommaire juin 2023 volume 22 n° 5

Analyses

•	Quelles interventions non chirurgicales et de réhabilitation proposer chez les patients avec épaule gelée Jean-Marc Feron	88
•	Pas de rôle démontré pour l'acide acétylsalicylique et les anticoagulants en prévention cardiovasculaire primaire chez l'hypertendu Jean-Paul Sculier	92
•	La rééducation post AVC est-elle aussi efficace à domicile qu'en hôpital ? Alix Vanhaelen	96
•	La dapagliflozine, un médicament dont les indications de prescription doivent être précisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque Jean-Paul Sculier	100
•	Faut-il prescrire deux antidépresseurs dans la dépression de l'adulte ? Justine Diehl	104

Quelles interventions non chirurgicales et de réhabilitation proposer chez les patients avec épaule gelée ?

Référence

de Sire A, Agostini F, Bernetti A, et al. Non-surgical and rehabilitative interventions in patients with frozen shoulder: umbrella review of systematic reviews. J Pain Res 2022;15:2449-64. DOI: 10.2147/JPR.S371513

Analyse de

Jean-Marc Feron, CAMG UCLouvain Aucun conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quels sont les effets des interventions de réhabilitation non chirurgicales proposées chez les patients souffrant d'une épaule gelée ?

Contexte

Contrairement aux autres pathologies de l'épaule douloureuse, le diagnostic de l'épaule gelée (aussi appelée capsulite rétractile) reste essentiellement un diagnostic clinique, basé sur une histoire douloureuse de chronologie longue et d'évolution par phases, une limitation importante des capacités fonctionnelles et une diminution substantielle des amplitudes passives de rotation (surtout externe) et d'abduction (1). Au mieux, l'imagerie, confirmera le diagnostic clinique par l'absence de signe ; au pire, elle brouillera le diagnostic par la découverte fortuite de lésions dégénératives très fréquentes et sans lien causal avec la clinique présentée par le patient (2,3). A l'instar du diagnostic, la prise en charge de l'épaule gelée s'avère souvent longue et ingrate. Une analyse récente de Minerva (4,5) a comparé 3 types d'intervention: l'infiltration de corticoïdes suivie de kinésithérapie, la manipulation sous anesthésie (généralement suivie d'une infiltration de corticoïdes) et la libération capsulaire arthroscopique (généralement non suivie d'une infiltration de corticoïdes) entraînent une amélioration cliniquement pertinente de la douleur de l'épaule et des capacités fonctionnelles de l'épaule chez les patients qui sont adressés en deuxième ligne pour symptômes persistants de l'épaule, sans différence cliniquement significative entre les 3 interventions étudiées. Même s'il est généralement admis que la réhabilitation doit faire partie du traitement (4,5), aucun protocole particulier ne semble unanimement admis comme le plus efficace selon la littérature actuelle. Faire un bilan de l'intérêt des prises en charge non chirurgicales disponibles était donc intéressant pour les cliniciens (6).

Résumé

Méthodologie

Revue parapluie.

Sources consultées

- PubMed, Medline, PEDro, Scopus and Cochrane Library of Systematic Reviews
- termes utilisés pour la recherche : "frozen shoulder OR adhesive capsulitis AND systematic review OR meta-analysis AND rehabilitation NOT surgery NOT surgical intervention"
- ont été incuses toutes les revues systématiques et méta-analyses publiées de 2010 à avril 2020 qui étudiaient, chez des adultes souffrant d'épaule gelée, des interventions non chirurgicales, à savoir : l'administration de corticoïdes (par infiltration ou per os), l'hydrodilatation, la manipulation sous anesthésie, la thérapie par lazer low dose, la thérapie par ultrasons, l'électrothérapie, la diathermie, le TENS, le bloc de nerf suprascapulaire, l'acupuncture, et enfin les différents programmes et techniques de mobilisation et d'exercices actifs et passifs
- ont été exclues toutes études ne répondant pas aux critères de sélection que ce soit en termes de protocole ou de diagnostic, langue différente que l'anglais, articles incomplets.

Etudes sélectionnées

• sur 49 études, seules 14 revues systématiques respectaient les critères d'éligibilité et ont été incluses dans cette revue parapluie.

Critères de jugement

- évaluation de la douleur et/ou de la fonction de l'épaule par échelles : Shoulder and Hand Questionnaire (DASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), Constant-Murley Shoulder Score (CSS), Simple Shoulder Test (SST), Penn Shoulder Score, American Shoulder and Elbow Surgeon score (ASES) and the Shoulder Rating Questionnaire (SRQ), Visual Analogue Scale (VAS)
- évaluation des amplitudes de mouvement mesurées par goniomètre
- évaluation de la qualité de vie
- évaluation de la force.

Résultats

- sur les 14 méta-analyses incluses, 13 ont évalué la douleur, 11 ont étudié l'amplitude des mouvements de l'épaule, 10 ont évalué la fonction et l'incapacité de l'épaule
- aucune donnée chiffrée n'est donnée dans l'article original vu les difficultés méthodologiques rencontrées
- quelques résultats sont décrits ; nous reproduisons les dires des auteurs :
 - o parmi les preuves disponibles concernant les modalités physiques, la thérapie laser de faible niveau (LLLT) semble être la seule qui conduit à une amélioration efficace, même si elle n'est analysée qu'à court terme, en particulier pour la réduction de la douleur et l'augmentation de la fonctionnalité, selon la littérature.
 - o concernant les autres kinésithérapies examinées par les revues analysées, compte tenu de la faible qualité et quantité des études dans la littérature, aucune recommandation ne peut être donnée
 - o concernant les modalités de mobilisation et de thérapie manuelle, des résultats encourageants sont apparus, malgré l'hétérogénéité des modalités et des délais de traitement, de sorte qu'il n'est pas possible d'émettre des recommandations.
 - o la plupart des preuves concernant les techniques de thérapie manuelle ont comparé la thérapie manuelle aux injections de corticostéroïdes
 - o les injections de corticoïdes ont montré une plus grande efficacité à court terme, mais pas à long terme : pas de différences statistiquement significatives à long terme
 - o les résultats d'une méta-analyse suggère la thérapie manuelle comme traitement de choix chez les patients atteints d'une épaule gelée et de diabète, sur la base des résultats et des faibles contre-indications; en fait, l'injection de corticoïdes peut potentiellement affecter la glycémie; cependant, il existe davantage de preuves montrant que l'injection unique peut ne pas avoir d'influence significative chez les patients atteints de diabète et d'une épaule de façon concomitante
 - o la prise en charge multidisciplinaire de ces patients par des professionnels de la médecine, de la chirurgie, de la kinésithérapie permet l'amélioration des résultats fonctionnels et de la qualité de vie des patients.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les interventions de réhabilitation non chirurgicales sont sans aucun doute efficaces dans la prise en charge de l'épaule gelée, mais il n'existe pas de preuve qu'une approche particulière soit meilleure que les autres. D'autres essais cliniques randomisés de haute qualité sont nécessaires pour proposer une standardisation de méthode de réhabilitation dans le cas de l'épaule gelée.

Financement de l'étude

Les auteurs certifient qu'il n'y a aucun conflit d'intérêts avec une organisation financière concernant le matériel discuté dans le manuscrit.

Conflit d'intérêt des auteurs

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt à mentionner.

Discussion

Discussion de la méthodologie

La méthodologie de la sélection des articles est correctement décrite, mais nous ne savons pas combien de chercheurs y ont participé. Après élimination des doublons, l'évaluation de la qualité méthodologique des méta-analyses a été effectuée par 2 chercheurs de façon indépendante avec l'outil AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews). Un troisième évaluateur était appelé pour la résolution des contradictions. L'évaluation de la qualité des revues incluses donne des résultats assez hétérogènes, variant de 5/11 à 10/11. Les auteurs soulignent le manque de travail scientifique suffisamment qualitatif et l'absence de critères gold standard, y compris une hétérogénéité dans le diagnostic. Un point positif de cette revue parapluie est d'avoir limité leur recherche entre 2010 et 2020 ce qui, a priori, aurait dû sélectionner les études avec les meilleures qualités méthodologiques. Il semble clair que sur ce sujet, des études primaires correctement menées d'un point de vue méthodologique sont indispensables avant d'envisager quelque travail de synthèse que ce soit (7). Enfin, notons que les auteurs mentionnent que leur première version de cet article était déjà disponible en 2020 pour être finalement publié en 2022. Les auteurs n'expliquent pas pourquoi tout ce temps a été nécessaire, mais on peut penser que le travail des reviewers a été difficile et exigeant.

Evaluation des résultats

Même si elle tente de répondre à une question pertinente vu le manque de ligne de conduite claire par rapport à une pléthore de propositions thérapeutiques pour l'épaule gelée, la validité de cette revue parapluie est fondamentalement altérée par la grande hétérogénéité des interventions étudiées et surtout des critères de jugement utilisés dans les différentes méta-analyses. Il n'y a clairement pas de possibilité de mesure commune d'effet, et par conséquent aucune mesure de sensibilité. Le seul point commun entre les revues incluses devrait être l'inclusion de patients souffrant d'épaule gelée, mais même ici ni les critères diagnostiques, ni la phase de maladie où les patients sont inclus, ne sont univoques entre études considérées. Toutes ces difficultés sont un risque bien connu d'une revue parapluie (7,8). La conséquence est l'absence de réponse à la question principale de la revue! Au mieux peut-on dessiner quelques tendances movennement fondées par rapport à certains critères de jugement : réduction de la douleur à court terme par la thérapie par lazer low dose, les ultrasons, l'infiltration de corticoïdes ou la manipulation passive continue; amélioration de la fonction par techniques de mouvement, surtout la technique Mulligan; diminution de la douleur et amélioration de la fonction par facilitation proprioceptive neuromusculaire. Mais nous rejoignons les auteurs qui écrivent en guide de présentation de leurs résultats dans l'abstract : « Les résultats ont montré une hétérogénéité importante des études et toutes s'accordent sur le manque de travaux scientifiques de qualité pour prouver sans équivoque quel traitement de rééducation est meilleur que l'autre. En raison de ce manque de critères de référence (gold standard), il peut également y avoir une hétérogénéité dans le diagnostic des revues analysées ». Une autre limite très importante de cette revue est le fait que seules 3 des revues incluses ont considéré les effets indésirables des interventions, ce qui ne permet pas au clinicien de proposer une intervention en bonne connaissance de la balance bénéfice-risque.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Ebpracticenet (9) propose une prise en charge en fonction de la phase de la maladie : infiltration de corticoïdes dans la phase inflammatoire, médicaments antalgiques et mobilisation passive dans la phase d'enraidissement, éventuellement mobilisation sous anesthésie si phase de blocage et surtout kinésithérapie dans la phase de récupération. UpToDate (1) rappelle que le manque de preuves ne permet pas de fournir une approche standardisée, en proposant malgré tout l'infiltration de corticoïdes si la phase initiale est très douloureuse, puis la mobilisation passive combinée aux antidouleurs de premiers paliers et/ou AINS. La place de la mobilisation active et de la chirurgie n'est pas claire. Cochrane (10) proposait initialement une revue globale « interventions for frozen shoulder » qui a été retirée et

remplacée par 7 autres revues abordant chacune son intervention, témoignant justement de la difficulté de dégager une ligne de conduite inclusive et globale. La revue abordant plus spécifiquement la thérapie manuelle et l'exercice (11) redit le manque de preuves de qualité pour pouvoir recommander une thérapie plutôt qu'une autre. Aucune donnée n'est disponible quant au traitement de l'épaule gelée sur Prescrire ou sur NICE.

Conclusion de Minerva

Cette revue parapluie de revues systématiques et méta-analyses comparant les interventions non chirurgicales pour les patients souffrant d'épaule gelée ne permet pas de déterminer les meilleures prises en charge pour diminuer la douleur et améliorer la fonction. L'ambition de perspective globale de la revue parapluie constitue aussi sa principale faiblesse : l'hétérogénéité des interventions et des critères de jugement des articles primaires ne permet aucune conclusion solide. D'autres études primaires de meilleure qualité méthodologique, où la balance bénéfice-risque de chaque intervention apparaît plus clairement, sont indispensables pour constituer la base d'une éventuelle future revue dans ce sujet difficile.

Références

- 1. Frozen shoulder (adhesive capsulitis). UpToDate: last updated: 21/02/2023.
- Rombouts JJ. Une nouvelle étude sur les traitements de l'épaule douloureuse. MinervaF 2022;21(1):18-21.
- 3. Cederqvist S, Flinkkilä T, Sormaala M, et al. Non-surgical and surgical treatments for rotator cuff disease: a pragmatic randomised clinical trial with 2-year follow-up after initial rehabilitation. Ann Rheum Dis 2020;80:796-802. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219099
- 4. De Wilde L. Quel est le traitement à privilégier en cas d'épaule gelée ? Minerva Analyse 27/07/2021.
- 5. Rangan A, Brealey SD, Keding A, et al; UK FROST Study Group. Management of adults with primary frozen shoulder in secondary care (UK FROST): a multicentre, pragmatic, three-arm, superiority randomised clinical trial. Lancet 2020;396:977-89. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31965-6
- 6. de Sire A, Agostini F, Bernetti A, et al. Non-surgical and rehabilitative interventions in patients with frozen shoulder: umbrella review of systematic reviews. J Pain Res 2022;15:2449-64. DOI: 10.2147/JPR.S371513
- 7. Poelman T. La revue parapluie est-elle au sommet de la pyramide ? MinervaF 2022;21(6):150-3.
- 8. Marquillier T, Khau C, Bouix J. La revue parapluie comme synthèse des connaissances : une méthode récente en évolution. Exercer 2020;167:417-23.
- 9. Épaule gelée (capsulite rétractile, capsulite adhésive). Ebpracticenet. Mis à jour par le producteur: 11/05/2016. Screené par Ebpracticenet 2017.
- 10. Green S, Buchbinder R, Forbes A. Interventions for shoulder pain. Cochrane Database Syst Rev 2000, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD001156.pub2
- 11. Page MJ, Green S, Kramer S, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011275

Pas de rôle démontré pour l'acide acétylsalicylique et les anticoagulants en prévention cardiovasculaire primaire chez l'hypertendu

Référence

Shantsila E, Kozieł-Siołkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD003186.pub4

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est, chez les malades hypertendus et par rapport à un placebo ou un autre traitement actif, l'efficacité des agents antiplaquettaires et des anticoagulants en prévention de la mortalité et des accidents thrombotiques et thromboemboliques

Contexte

Une analyse post hoc d'un essai clinique randomisé réalisée en 2000 (1,2) a suggéré que la pression artérielle joue probablement un rôle dans l'efficacité de l'acide acétylsalicylique en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires. Les auteurs notent que des études prospectives seront indispensables pour confirmer ou infirmer cette hypothèse. En 2019, Minerva a analysé une synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité (3,4) montrant que les informations apportées par trois nouvelles études ne donnent pas d'argument nouveau pour étayer l'utilisation d'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire primaire. En 2022, la collaboration Cochrane a rapporté une revue systématique sur la place des agents antiplaquettaires et des anticoagulants dans le traitement de l'hypertension artérielle (5).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique de la littérature avec méta-analyses.

Sources consultées

- Cochrane Hypertension Specialised Register via the Cochrane Register of Studies
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (Ovid SP)
- Embase (Ovid SP)
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register Clinical Trials.gov
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- recherche manuelle dans les références sélectionnées.

Etudes sélectionnées

- essais contrôlés randomisés (RCTs) en simple ou double aveugle
- comparant des médicaments antiplaquettaires (acide acétylsalicylique (AAS), antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), dipyridamole, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrélor) ou une anticoagulation orale (warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou édoxaban ou autres anticoagulants antagonistes de la vitamine K) à un placebo ou à un traitement actif
- d'une durée d'au moins 3 mois
- l'analyse porte sur six essais éligibles (61015 patients) : 4 en prévention primaire (41695 patients) et 2 en prévention secondaire (19320 patients) ; quatre essais, tous avec l'acide

acétylsalicylique (AAS), étaient contrôlés par placebo et deux incluaient des comparateurs actifs (AAS versus clopidogrel et AAS versus warfarine).

Population étudiée

- patients présentant au moins de légères augmentations de la pression artérielle (PA) ou des augmentations systoliques ou diastoliques isolées de la PA telles que définies par les directives de l'OMS-ISH, de la British Society of Hypertension et/ou de l'European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH), c-à-d en pratique une PA systolique ≥ 140 mm Hg ou une TA diastolique ≥ 90 mm Hg ou les deux
- ont été exclus les patients atteints de fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque congestive, de prééclampsie, d'éclampsie et d'hypertension pulmonaire.

Mesures de résultats

- critères de jugement primaires : mortalité toutes causes confondues et mortalité cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde (IDM), mort subite, événements thromboemboliques)
- critères de jugement secondaires :
 - o tous les événements cardiovasculaires non mortels (AVC, IDM, événements thromboemboliques tels que syndrome coronarien aigu, ischémie aiguë des membres, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde), comme critère composite
 - o tous les événements hémorragiques majeurs (mortels, non mortels) en tant que critère composite ; un saignement majeur a été défini comme un AVC hémorragique, ou une perte de sang majeure définie comme une baisse de l'hémoglobine > 2 g/dl avec une hydratation adéquate, ou une transfusion urgente d'hémoglobine, ou une hypotension orthostatique, ou PA en décubitus dorsal < 90/60 mm Hg
- critères de jugement tertiaires : tous les événements cardiovasculaires (mort subite, mortel, non mortel : AVC, IDM, événements thromboemboliques, revascularisation coronarienne) comme critère composite.

Résultats

- prévention primaire (AAS vs placebo) :
 - critères de jugement primaires :
 - o mortalité toutes causes confondues : pas de différence significative : OR de 0,97 avec IC à 95% de 0,87 à 1,08 ; 3 études, 35794 participants
 - o mortalité cardiovasculaire : pas de différence significative : OR de 0,98 avec IC à 95% de 0,82 à 1,17 ; 3 études, 35794 participants
 - critères de jugement secondaires :
 - o tous les événements cardiovasculaires non mortels : réduction du risque avec l'AAS : OR de 0,63 avec IC à 95% de 0,45 à 0,87 ; 1 étude, 2540 participants
 - saignements majeurs : augmentation du risque avec l'AAS : OR de 1,77 avec IC à 95% de 1,34 à 2,32 ; 2 études, 21330 participants
 - critères de jugement tertiaires : réduction du risque de tout événement cardiovasculaire avec l'AAS : OR de 0,86 avec IC à 95% de 0,77 à 0,96 ; 3 études, 35794 participants
- prévention secondaire :
 - AAS versus clopidogrel (1 essai):
 - o critères de jugement primaires : pas de différence significative
 - mortalité toutes causes confondues : OR de 1,02 avec IC à 95% de 0,91
 à 1,15 ; 1 étude, 19143 participants
 - mortalité cardiovasculaire : OR de 1,08 avec IC à 95% de 0,94 à 1,26 ;
 1 étude, 19143 participants
 - o critères de jugement secondaires :
 - o tous les événements cardiovasculaires non mortels : réduction du risque avec l'AAS : OR de 1,10 avec IC à 95% de 1,00 à 1,22 ; 1 étude, 19143 participants

- o saignements majeurs : augmentation du risque avec le clopidogrel : OR de 1,35 avec IC à 95% de 1,14 à 1,61 ; 1 étude, 19143 participants
- o critères de jugement tertiaires : réduction du risque de tout événement cardiovasculaire avec l'AAS : OR de 1,08 avec IC à 95% de 1,00 à 1,17 ; 1 étude, 19143 participants
- AAS versus warfarine (1 essai avec contexte de cardiomyopathie ischémique) :
 - o critères de jugement primaires : pas de différence significative
 - mortalité toutes causes confondues : OR de 0,98 avec IC à 95% de 0,06 à 16,12 ; 1 étude, 91 participants
 - mortalité cardiovasculaire : non analysé
 - o critères de jugement secondaires :
 - tous les événements cardiovasculaires non mortels : non analysé
 - saignements majeurs : pas de différence significative
 - o critères de jugement tertiaires : non analysé.

Conclusion des auteurs

En prévention primaire chez les patients ayant une pression artérielle élevée, le traitement antiplaquettaire par l'acide acétylsalicylique apporte un bénéfice, la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, qui est annulé par un préjudice de même ampleur : augmentation des hémorragies majeures. En prévention secondaire chez les patients ayant une PA élevée, l'AAS réduit probablement le risque d'événements non mortels et tous les événements cardiovasculaires par rapport au clopidogrel. Le clopidogrel augmente le risque d'événements hémorragiques majeurs par rapport à l'acide acétylsalicylique. Avec la warfarine, il n'y a aucune preuve que l'anticoagulation orale modifie la mortalité par rapport à l'AAS. Il n'y a aussi aucune preuve d'une différence pour les événements hémorragiques majeurs entre les deux traitements.

Financement de l'étude

Fonds académiques internes.

Conflit d'intérêts des auteurs

Un des trois auteurs rapporte plusieurs conflits d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

Discussion

Discussion de la méthodologie

La revue a été réalisée selon les recommandations Cochrane en suivant le Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions : recherche dans la littérature dans de multiples bases de données, sélection d'études par deux chercheurs indépendants selon des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis, 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 de désaccord, utilisation de GRADE pour la détermination du niveau de certitude des résultats. Sur les 6 études incluses, aucune ne présentait une parfaite qualité méthodologique et 2 présentaient des risques de biais élevés pour un ou deux critères. Les auteurs ont dû éliminer pour la revue la plupart des études identifiées, le plus souvent par manque de données rapportées concernant le sous-groupe des hypertendus soit dans les publications soit par non-obtention des résultats auprès des auteurs. Sur les 4 études retenues en prévention primaire, une seule s'adresse spécifiquement aux hypertendus et une autre à des patients avec un diabète de type 2. Pour les autres, les auteurs ont pris des données de sous-groupe. La définition de l'hypertension artérielle n'est pas homogène à travers les études et les auteurs ont utilisé selon les publications les seuils recommandés par l'OMS ou des sociétés scientifiques internationales, en général une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg.

Comme le nombre d'études sélectionnées est petit, il n'a pas été possible d'évaluer le risque de biais de publication, notamment en réalisant des graphiques en entonnoir (funnel plot). Pour la même raison, les auteurs n'ont pas cherché à procéder à des analyses de sous-groupes et de sensibilité. La plupart des données probantes de cette revue sont associées à une faible certitude évaluée par la méthode GRADE

sauf pour le risque d'hémorragie où le niveau de certitude est élevé. Il existe un risque élevé de biais associé à des données de résultats incomplètes et à des rapports sélectifs dans deux études.

Évaluation des résultats

Comme les auteurs le discutent très bien, le niveau de certitude des données probantes est faible sauf en ce qui concerne le risque hémorragique. Pour le praticien, la revue systématique n'apporte pas d'argument pour ajouter en prévention primaire de l'acide acétylsalicylique au traitement hypotenseur. Les données récoltées vont dans le même sens que les grandes études récemment rapportées chez le sujet sain âgé (≥ 70 ans) (6,7) ou diabétique (8) hypertendu ou non comme l'avait rapporté une méta-analyse antérieure de la littérature (9). Le bénéfice n'est pas établi contrairement au risque hémorragique. En 2003 avait été analysée dans Minerva une des études de la méta-analyse Cochrane (1,2). Des études prospectives complémentaires étaient requises pour confirmer ou infirmer l'hypothèse que la pression artérielle joue un rôle dans l'efficacité de l'acide acétylsalicylique en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires. La présente revue systématique Cochrane infirme cette hypothèse. En prévention secondaire, les études retenues comparent l'AAS l'une à un autre anti-agrégant (le clopidogrel) et l'autre à la warfarine. Tout ce que nous pouvons en tirer de pratique est qu'il vaut mieux utiliser l'AAS par rapport au clopidogrel. Notons que dans le contexte de la prévention secondaire, la prescription de l'AAS est motivée par d'autres données que la présence d'une hypertension artérielle.

Que disent les guides de pratique clinique?

Pour les Sociétés européennes de Cardiologie et d'Hypertension artérielle (10), l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée en prévention primaire chez les patients hypertendus sans maladie cardiovasculaire. Pour la prévention secondaire, le bénéfice du traitement antiplaquettaire chez les patients hypertendus peut être supérieur au préjudice. La ticlopidine, le clopidogrel et les agents antiplaquettaires plus récents n'ont pas été suffisamment évalués chez les patients ayant une PA élevée. Les sociétés scientifiques américaines n'abordent pas le sujet dans leurs dernières recommandations (11).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique montre que le traitement antiplaquettaire avec l'acide acétylsalicylique pour la prévention primaire chez les patients ayant une PA élevée ne modifie pas la mortalité et augmente le risque d'hémorragie majeure. Le traitement antiplaquettaire par l'AAS chez les patients ayant une PA élevée en prévention secondaire réduit probablement le risque d'événements non mortels et de tous les événements cardiovasculaires par rapport au clopidogrel qui augmente le risque d'événements hémorragiques majeurs. Il n'y a aucune preuve que l'anticoagulation orale avec la warfarine modifie la mortalité chez les patients ayant une PA élevée pour la prévention secondaire. En résumé, l'AAS n'a pas de place en prévention primaire chez le patient hypertendu. Il ne risque que d'exposer à des saignements majeurs.

Références voir site web

La rééducation post AVC est-elle aussi efficace à domicile qu'en hôpital ?

Référence

Nascimento LR, Gaviorno LF, de Souza Brunelli M, et al. Home-based is as effective as centre-based rehabilitation for improving upper limb motor recovery and activity limitations after stroke: a systematic review with meta-analysis. Clin Rehabil 2022;36:1565-77.

DOI: 10.1177/02692155221121015

Analyse de

Alix Vanhaelen, kinésithérapeute Pas de conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Parmi les victimes d'AVC, les effets de la rééducation à domicile sont-ils similaires à ceux en centre de rééducation pour améliorer le fonctionnement du membre supérieur touché, et la réalisation d'activité de la vie quotidienne ?

Contexte

Chaque année, 15 millions de diagnostics d'AVC sont posés dans le monde (1). Parmi les survivants, environ une personne sur deux souffre de faiblesse du membre supérieur et de dysfonction sensorielle à long terme (2). Dans ce cas, une rééducation est mise en place notamment pour améliorer les fonctions motrices, les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie (3,4). Cette prise en charge a généralement lieu en centre de rééducation ou en hôpital sous la supervision directe de professionnels de la rééducation (5,6), ceci au détriment des patients qui ne peuvent y accéder que ce soit pour raisons financières ou liées à des difficultés de transport. Par ailleurs, il est estimé que, si cette rééducation avait lieu à domicile, elle pourrait améliorer la qualité de vie des patients et permettrait de faire des économies (7).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique avec méta-analyses (8).

Sources consultées

- AMED, Cochrane, Embase, MEDLINE, PsycINFO, PEDro
- recherches effectuées jusqu'en mai 2022.

Études sélectionnées

- nombre d'études incluses : 8 essais clinique randomisés contrôlés
- évaluation de la qualité des études incluses selon le score PEDro : 5 à 8 (6,1 en moyenne) sur une échelle de 0 à 10
- stade de l'AVC : aigu/subaigu (1 étude), chronique (2 études), aigu et chronique (5 études)
- type d'intervention : rééducation à domicile de 40 à 120 minutes, 5 fois par semaine pendant 4 à 13 semaines.

Population étudiée

- nombre de patients : 488 adultes avec AVC
- âge: 55 à 70 ans
- 7 des 8 études incluaient des patients avec des déficits qualifiés de "modérés" et 1 avec des déficits qualifiés de "sévères", sans que les caractéristiques cliniques de ces derniers ne soient détaillés.

Mesures des résultats

- critères de jugement :
 - o force : force maximale, contraction volontaire maximale (test musculaire manuel ou dynamomètre)
 - o récupération motrice : fonction motrice du membre supérieur parétique (ex : échelle de Fugl Mayer)
 - o dextérité : coordination temporelle et spatiale des mouvements (ex : Nine Hole Peg Test)
 - o activité du membre supérieur parétique : mesure de la performance (ex : **Barthel Index**)
 - o qualité de mouvement du membre supérieur parétique : mesures directes des performances (ex : The Box and Block Test, Motor Activity Log)
 - participation : questionnaires sur la capacité à réaliser des activités en situation de vie réelle (ex : Stroke Impact Scale, Assessment of Life Habits, Brief Assessment of Social Engagement).

Critère de jugement	Nombre études	Nombre participants	Différence significative	Qualité d'évidence
force	1	88	non	faible
récupération motrice	5	212	non	modérée
dextérité	2	247	non	modérée
activité du membre supérieur parétique	4	328	non	haute
qualité de mouvement du membre supérieur parétique	3	198	non	modérée
participation	0	/	/	/

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'après un AVC, les effets de la rééducation à domicile semblent similaires aux améliorations en centre de rééducation au niveau de la récupération motrice, de la dextérité et de l'activité du membre supérieur.

Financement de l'étude

Pas de financement.

Conflit d'intérêts des auteurs

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Discussion

Discussion de la méthodologie

2 recherches ont été effectuées par la même équipe à une année d'intervalle. Les chercheurs ont utilisé une méthodologie de bonne qualité pour la recherche et la sélection des articles avec des mots-clés pertinents. 2 chercheurs indépendants ont trié les articles en aveugle et un troisième chercheur était disponible en cas de conflit. Ils ont également évalué la qualité des articles grâce à l'échelle PEDro. Seulement 8 études ont été incluses. Pourtant 6 bases de données ont été consultées sans restriction de langue ou d'année pour maximiser le nombre d'articles. Par conséquent, seulement 3 études ont eu lieu dans les 10 dernières années et une étude a eu lieu en 1999. Il parait légitime de se demander si les résultats sont généralisables à notre contexte clinique en 2023, notamment pour l'utilisation de la technologie et de la télémédecine. Dans les 8 études incluses, la randomisation a été utilisée. Par contre, seules 4 (50%) ont effectué des analyses en intention de traiter. Aussi, certaines études n'ont décrit que très brièvement les caractéristiques de l'intervention, en se limitant aux durées des sessions et à la

progression des exercices. De plus, 6 critères de jugement ont été utilisés. Selon le critère, de 0 à 5 études ont été reprises dans les divers méta-analyses, ce qui limite la puissance statistique. Par exemple, aucune étude ne permet d'analyser le critère de participation et une seule étude pour la force.

Interprétation des résultats

Les différentes études montrent une faible hétérogénéité statistique. Les auteurs ne précisent pas de quels pays sont issues les différentes études. Après vérification, elles ont eu lieu dans 7 pays (Allemagne, Nouvelle-Zélande, USA, Japon, Taiwan, Italie (N = 2), Jordanie) avec des contextes variés, a priori parfois très éloignés du nôtre. Il y a également une hétérogénéité clinique due aux différentes interventions pratiquées : leur type, leur durée et la fréquence. Les résultats sont indirectement cohérents avec d'autres recherches, notamment une revue Cochrane de 2020, qui suggère que les télé-rééducations, donc exclusivement à domicile, auraient des effets similaires sur la récupération motrice par rapport notamment aux soins usuels (9).

Par ailleurs, d'autres critères d'évaluation nous auraient semblé pertinents. Citons la qualité de vie, l'adhésion, l'activité globale, l'autonomie ou encore les aspects psychologiques; ces derniers constituent un défi futur de la prise en charge à domicile. Par exemple, les patients hospitalisés après AVC ressentent fréquemment de l'impuissance, de l'ennui et de la frustration (10). Selon la situation personnelle du patient, ces sentiments seront exacerbés ou atténués à domicile. Pour le critère de force, il faut souligner que, s'il n'y a pas d'amélioration des activités de la vie quotidienne, l'amélioration de la force a peu de sens pour les patients (11). Par ailleurs, augmenter le temps d'activité du patient (pendant la rééducation mais aussi le temps libre) améliorerait la rééducation (10), ce qui est réalisable à domicile pour les patients motivés et investis dans leur rééducation. Aussi, il est conseillé de favoriser l'autonomie des patients grâce à des soins centrés sur le patient et une communication plus efficace (10), ce qui est favorisé par une rééducation à domicile, si possible par des thérapeutes s'inscrivant dans une continuité des soins.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique néerlandais sur la rééducation kinésithérapeutique post AVC disponible sur Ebpracticenet aborde plusieurs points qui seraient en faveur d'une prise en charge à domicile, à savoir :

- elle devrait avoir lieu dans l'environnement de vie du patient ;
- elle a des effets positifs sur la récupération motrice, à toutes phases de la pathologie;
- elle est jugée pertinente pour améliorer l'auto-efficacité et la qualité de vie.

Par ailleurs, ce guide pointe aussi la plus-value d'une rééducation active d'une durée supérieure à une heure par jour. A contrario, dans ce même guide, nous pouvons lire que la prise en charge en phase aigüe par une équipe spécialisée pluridisciplinaire travaillant au sein d'une unité d'AVC a un meilleur effet sur la survie, l'indépendance et les activités de la vie quotidienne par rapport à une prise en charge dans une unité non spécialisée (12).

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique avec méta-analyses de bonne qualité suggère que la rééducation à domicile chez les victimes d'AVC a des effets similaires à celle en hôpital ou en centre de rééducation pour améliorer la récupération du membre supérieur parétique.

La rééducation à domicile peut être une bonne alternative pour certains patients en fonction de leurs profils (accès aux soins, aspect psychologique, adhésion, etc...).

Références

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-

- 2021 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2021;143:e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.00000000000000950
- 2. Meyer S, De Bruyn N, Krumlinde-Sundholm L, et al. Associations between sensorimotor impairments in the upper limb at 1 week and 6 months after stroke. J Neurol Phys Ther 2016;40:186-95. DOI: 10.1097/NPT.000000000000138
- 3. Tchero H, Tabue Teguo M, Lannuzel A, Rusch E. Telerehabilitation for stroke survivors: systematic review and meta-analysis. J Med Internet Res 2018;20:e10867. DOI: 10.2196/10867
- 4. Chen Y, Abel KT, Janecek JT, et al. Home-based technologies for stroke rehailitation : A systematic review. Int J Med Inform;123:11-22. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2018.12.001
- 5. Scianni A, Teixeira-Salmela LF, Ada L. Challenges in recruitment, attendance and adherence of acute stroke survivors to a randomized trial in Brazil: a feasibility study. Rev Bras Fisioter 2012;16:40-5. DOI: 10.1590/s1413-35552012000100008
- 6. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. Lancet Neurol 2020;19:348-60. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6
- 7. Candio P, Violato M, Luengo-Fernandez R, Leal J. Cost-effectiveness of home-based stroke rehabilitation across Europe: a modelling study. Health Policy 2022;126:183-9. DOI: 10.1016/j.healthpol.2022.01.007
- 8. Nascimento LR, Gaviorno LF, de Souza Brunelli M, et al. Home-based is as effective as centre-based rehabilitation for improving upper limb motor recovery and activity limitations after stroke: a systematic review with meta-analysis. Clin Rehabil 2022;36:1565-77. DOI: 10.1177/02692155221121015
- 9. Laver KE, Adey-Wakeling Z, Crotty M, et al. Telerehabilitation Services for Stroke. Cochrane Database Syst Rev 2020, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010255.pub3
- Luker J, Lynch E, Bernhardsson S, et al. Stroke survivors' experiences of physical rehabilitation: a systematic review of qualitative studies. Arch Phys Med Rehabil 2015;96:1698-708.e10. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.03.017
- 11. Dorsch S, Ada L, Alloggia D. Progressive resistance training increases strength after stroke but this may not carry over to activity: a systematic review. J Physiother 2018;64:84-90. DOI: 10.1016/j.jphys.2018.02.012
- 12. Veerbeek JM, van Weegen EE, van Peppen RP. GPC kinésithérapeutique Accident vasculaire cérébral. Ebpracticenet. KNGF, mis à jour: 29/09/2016.

La dapagliflozine, un médicament dont les indications de prescription doivent être précisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Référence

Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est, pour des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%, le bénéfice de la dapagliflozine par rapport à un placebo, en plus du traitement habituel, sur un critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (définie soit comme une hospitalisation non planifiée pour insuffisance cardiaque, soit comme une visite urgente pour insuffisance cardiaque) et de décès cardiovasculaire ?

Contexte

La dapagliflozine est une gliflozine, inhibiteur du cotransporteur sodium / glucose 2 (i-SGLT2), classe de médicaments utilisée dans le diabète sucré de type 2. Il s'est avéré jouer un rôle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En 2021, Minerva a analysé (1) un modèle mathématique suggérant mais ne démontrant pas, dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection systolique diminuée, un avantage d'un traitement ajoutant à une approche de base (une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan et un β-bloquant) une association de trois médicaments d'autres classes, dont l'association sacubitril-valsartan et la dapagliflozine (un i-SGLT2) (2). Cette étude permettait de soulever cependant des hypothèses à tester par des essais cliniques randomisés rigoureusement conduits. En 2019, une étude randomisée (3) versus placebo a montré que, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite, le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiovasculaire était plus faible chez ceux recevant la dapagliflozine, indépendamment de la présence ou non de diabète sucré. Dans cet essai mené chez des patients (fraction d'éjection systolique < 40 %) gênés dans leurs activités physiques malgré un traitement dit optimisé (l'association sacubitril + valsartan n'avait été ajoutée au traitement que chez 1 patient sur 10), la revue Prescrire (4) a calculé qu'environ une complication a été évitée chez 1 patient sur 20 et une mort chez 1 patient sur 40. Une nouvelle étude randomisée, dite DELIVER, vient d'être publiée, testant le médicament chez des malades avec une insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% (5).

Résumé

Population étudiée

- 6263 patients randomisés sur base des critères d'éligibilité suivants :
 - o âgé d'au moins 40 ans
 - o insuffisance cardiaque stabilisée, avec ou sans diabète sucré de type 2
 - o FEVG > 40% (les patients avec une FEVG ≤ 40% étaient éligibles à condition d'avoir une FEVG > 40% à l'enregistrement)
 - o signes de cardiopathie structurelle
 - o niveau élevé de peptide natriurétique
 - o recrutement en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- étaient exclus : les patients qui avaient bénéficié d'une gliflozine < 4 semaines, GFR < 25 ml/min/1,73m², PAS < 95 mmHg ou > 160 mmHg avec ≥ 3 médications ou ≥ 180 mmHg

indépendamment des traitements en cours, maladie cardiovasculaire non stabilisée depuis > 12 semaines

• caractéristiques des patients inclus : âge médian de 72 ans, 44% de femmes, recrutement international de différents continents, 30% avec FEVG ≥ 60%, 18% avec histoire de FEVG < 40%, 45% de diabétiques.

Protocole d'étude

Il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, de phase III, avec 2 bras :

- traitement usuel + dapagliflozine 10 mg per os / jour
- traitement usuel + placebo
- évaluation au bout d'une médiane de 2,3 ans.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : composite de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, définie soit comme une hospitalisation non planifiée pour insuffisance cardiaque, soit comme une visite urgente pour insuffisance cardiaque, soit comme un décès cardiovasculaire
- critères de jugement secondaires :
 - o nombre total de cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaires
 - o variation par rapport au départ du score total des symptômes sur le questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ) à 8 mois
 - o mort cardiovasculaire.

Résultats

- critère de jugement primaire : survenu chez 512 patients (16,4%) dans le groupe dapagliflozine et chez 610 patients (19,5%) dans le groupe placebo (HR de 0,82 avec IC à 95% de 0,73 à 0,92 ; p < 0,001) ; résultats similaires si FEVG < 60% (RR de 0,83 avec IC à 95% de 0,73 à 0,95 ; p = 0,009)
- critères de jugement secondaires :
 - o nombre de décès d'origine cardiovasculaire et d'épisodes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque : plus faible dans le groupe dapagliflozine que dans la population globale (rapport des taux de 0,77 avec IC à 95% de 0,67 à 0,89 ; p < 0,001)
 - o score total des symptômes du KCCQ : bénéfice en faveur de la dapagliflozine
 - o mort cardiovasculaire : différence non significative avec RR de 0,88 avec IC à 95% de 0,74 à 1,05) en faveur de la dapagliflozine.

Conclusion des auteurs

La dapagliflozine a réduit le risque combiné d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection légèrement réduite ou préservée.

Financement de l'étude

Etude financée par la firme AstraZeneca.

Conflit d'intérêts des auteurs

La plupart des auteurs ont des liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique, notamment AstraZeneca.

Discussion

Discussion de la méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée à 2 bras en double aveugle basée sur un protocole méthodologiquement bien construit, avec une analyse en intention de traiter et des considérations statistiques bien définies a priori. L'étude a été calibrée avec un recrutement de 6100 patients suivis pendant au moins 13,5 mois (et jusqu'à 39 mois) devant entraîner la survenue d'au moins 1117 événements, ce qui donne à l'essai une puissance de 93% pour détecter un rapport de risque de 0,80 pour la comparaison des dapagliflozine et placebo pour le résultat principal dans la population globale, avec un niveau alpha bilatéral de 0,024. Ces conditions ont été remplies à la clôture de l'étude avec un recrutement de 6263 patients et la survenue de 1122 événements. Pour le traitement de base auquel on ajoute la dapagliflozine ou le placebo, le protocole mentionne que tous les patients doivent être traités conformément aux normes régionales de soins de l'insuffisance cardiaque et des comorbidités existantes (y compris le traitement de l'hypertension, des cardiopathies ischémiques, de la fibrillation auriculaire, du diabète, de l'hyperlipidémie) sans le définir.

Évaluation des résultats

Pour mieux cibler les indications du médicament dans la pratique médicale, il faudrait avoir des critères d'inclusion plus précis. Le traitement de base donné aux patients n'est décrit que de façon très superficielle et seulement dans le supplément en ligne. Les classes de médicaments utilisés sont données (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc.) mais jamais les associations reçues. Il est donc difficile de savoir si la situation d'un patient donné est couverte dans l'essai. À noter qu'il y avait moins de 5% des patients ayant reçu l'association sacubitril-valsartan, concurrent de la dapagliflozine à laquelle il conviendrait de la comparer (1). La définition de la FEVG est également problématique. Elle doit être > 40% au moment de l'enregistrement mais on ne sait pas chez combien de patients elle a été plus basse auparavant dans l'histoire de leur insuffisance cardiaque. L'essai inclut aussi des patients avec une FEVG \geq 60%, sans faire la distinction entre insuffisances cardiaques systolique et diastolique dont l'approche thérapeutique n'est pas la même. Enfin le recrutement a porté sur tous les continents avec des regroupements discutables (comme mettre l'Arabie saoudite en Europe) et dont les pratiques médicales ne sont pas forcément similaires en raison notamment de différents systèmes de santé publique et accès médicamenteux. De plus, l'étude n'est pas assez puissante pour déterminer l'effet sur la mortalité cardiovasculaire. Le suivi n'est pas non plus assez long. Notons que tous les sous-groupes de l'essai sont de faible puissance et que les résultats à l'intérieur de ces sous-groupes doivent donc être interprétés avec prudence. Un autre problème majeur vient de l'analyse très superficielle de la toxicité, les auteurs affirment qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux bras sans détailler les données, y compris dans le supplément en ligne. Rappelons le profil des effets indésirables des gliflozines comme les infections urinaires ou génitales ou les fasciites nécrosantes du périnée ou comme la déshydratation, l'hypotension artérielle ou l'insuffisance rénale (6). Ces problèmes auraient dû être explicitement développés. Rappelons que près de la moitié des patients inclus dans l'essai étaient diabétiques.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Dans sa dernière mise à jour, la société européenne de cardiologie (7) recommande la dapagliflozine ou l'empagliflozine pour tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite déjà traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou du complexe sacubitril/valsartan, un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes, qu'ils soient diabétiques ou non. Les sociétés américaines (8) vont dans le même sens en recommandant ces médicaments pour réduire le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque et la mortalité cardiovasculaire, indépendamment de la présence d'un diabète de type 2. La britannique NICE (9) ne les mentionne pas en 2018. Pour la revue Prescrire (10), l'ajout de dapagliflozine chez les patients insuffisants cardiaques dont la fraction d'éjection ventriculaire est nettement abaissée et qui sont gênés dans leurs activités physiques malgré un traitement dit optimisé associant surtout inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartan et diurétique antagoniste de l'aldostérone, semble réduire les complications et allonger la durée de vie mais cette indication reste à confirmer.

Conclusion de Minerva

Pour les auteurs de cette étude, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et dont la fraction d'éjection est légèrement réduite ou préservée, la dapagliflozine a entraîné une diminution du risque du

composite principal (aggravation de l'insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiovasculaire), une aggravation moindre des événements d'insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire, et une diminution de la charge des symptômes, sans excès d'événements indésirables. Ces données fournissent des preuves supplémentaires à l'appui de l'utilisation d'un i-SGLT2 comme traitement essentiel chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète sucré de type 2 ou de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Pour Minerva, si la dapagliflozine a un effet positif sur la fonction cardiaque chez le patient en insuffisance cardiaque, la grande hétérogénéité de la population incluse dans l'essai clinique analysé ne permet de dégager des indications très précises sur le moment où ce médicament peut être introduit. Les effets secondaires doivent de plus être mieux connus dans ce contexte particulier.

Références

- 1. Sculier JP. Des effets positifs rapportés par un traitement dit global de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection systolique réduite, permettant de générer des hypothèses pour des essais mais non de changer la pratique clinique. MinervaF 2021;20(3):33-6.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. Lancet 2020;396:121-8.
 DOI: 10.1016/S0140- 6736(20)30748-0
- 3. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, K, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
- 4. Rédaction Prescrire. Dapagliflozine (forxiga°) et insuffisance cardiaque chronique. Une alternative à l'association sacubitril + valsartan, avec les effets indésirables graves communs aux gliflozines. Revue Prescrire 2021;41:725-7.
- 5. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
- 6. Répertoire Commenté des Médicaments. Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2). CBIP mai 2023.
- 7. Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2022;24:4-131. DOI: 10.1002/ejhf.2333
- 8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2022;79:e263-e421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
- 9. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. Br J Gen Pract 2019;69:265-6. DOI: 10.3399/bjgp19X702665
- 10. Rédaction Prescrire. Insuffisance cardiaque chronique. L'essentiel sur les soins de premier choix. Revue Prescrire actualisation octobre 2021;42:73.

Faut-il prescrire deux antidépresseurs dans la dépression de l'adulte ?

Référence

Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2022;79:300-12. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313

Analyse de

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale Absence de conflit d'intérêt avec le suiet.

Question clinique

En cas de dépression sévère de l'adulte, la combinaison de deux antidépresseurs instaurés en première ligne et en seconde ligne de traitement est-elle plus efficace, aussi sûre et aussi bien tolérée que la monothérapie dans le traitement des patients non-répondeurs ?

Contexte

L'épisode dépressif majeur est un motif quotidien de consultation en médecine générale (1,2). Plusieurs guides de pratique clinique évoquent la conduite à tenir en cas de prise en charge de seconde ligne pour les patients considérés comme non-répondeurs (3,4). Ces préconisations incluent :

- changer de monothérapie (prescrire un autre antidépresseur) ;
- augmenter la dose de l'antidépresseur initial ;
- adjoindre un « booster » à l'antidépresseur initial (ajout de lithium ou d'un antipsychotique de seconde génération) ;
- combiner deux antidépresseurs.

La combinaison de deux antidépresseurs est donc une seconde étape assez commune, particulièrement en soins primaires (5). Elle est basée sur l'idée de cumuler deux modes d'action différents afin d'améliorer l'efficacité clinique. Les auteurs de l'article analysé ici (6) ont déjà conduit une méta-analyse sur une thématique identique, publiée en 2016 (7). Une mise à jour était nécessaire du fait de la parution depuis 2016 de nouveaux essais cliniques, certains montrant des résultats en partie contradictoires à ce qu'ils avaient initialement retrouvés (8-11).

Résumé

Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.

Sources consultées

Medline, Embase, PsychInfo et Cochrane, depuis leur date de création jusqu'à janvier 2020.

Etudes sélectionnées et données recueillies

- essais contrôlés randomisés comparant une combinaison d'antidépresseurs avec une monothérapie antidépressive chez les patients adultes souffrant d'un épisode dépressif majeur
- critères d'inclusion :
 - o intervention utilisant une combinaison de deux antidépresseurs quel que soit leur dosage avec un groupe contrôle de patients prenant une monothérapie antidépressive
 - o patients âgés de 18 ans ou plus
 - o état dépressif diagnostiqué d'après des critères standardisés (utilisation d'échelles telles que la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ou la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
 - o pas de restriction de langues
 - les états comorbides qu'ils soient psychiatriques ou somatiques n'étaient pas des critères d'exclusion

- critères d'exclusion :
 - o études s'intéressant à la prise en charge médicamenteuse du syndrome dépressif intégré au trouble bipolaire
 - o essais s'intéressant aux thérapies de maintenance
- au total 39 essais contrôlés randomisés ont été inclus dont 7 nouvelles études par rapport à la synthèse méthodique de 2016.

Population étudiée

- patients âgés de 18 ans et plus, atteints d'un épisode dépressif majeur unipolaire, traités en première ligne (première intention de traitement) ou en seconde ligne (résistance à une monothérapie); dans cette situation (patients non-répondeurs initialement), la monothérapie pouvait avoir fait l'objet d'une augmentation de dose, ou d'un changement de molécule
- au total, 6751 patients de plus de 18 ans ont été inclus.

Mesure des résultats

- critère principal de jugement : efficacité mesurée en différence moyenne standardisée (DMS) entre les deux bras
- critères secondaires de jugement :
 - o réponse au traitement, définie par une baisse d'au moins de 50% du score évalué par l'échelle HDRS ou MADRS
 - o rémission, définie par un score en dessous d'un seuil prédéterminé, en pratique inférieur ou égal à 7 sur l'échelle HDRS
 - o modification dans les scores d'évaluation de la dépression par rapport à l'inclusion
 - o nombre d'arrêt de traitement
 - o nombre d'arrêt dû à des effets indésirables
- analyse en ITT si possible pour le critère de jugement primaire.

Résultats

- les résultats montrent que la combinaison antidépressive était statistiquement associée à des résultats supérieurs par rapport à la monothérapie (DMS de 0,31 avec à IC à 95% de 0,19 à 0,44)
 - o la combinaison d'un inhibiteur de la recapture (ISRS ou ISRNa) avec un antagoniste des récepteurs alpha-2 présynaptiques était supérieure aux autres combinaisons d'antidépresseurs : DMS de 0,37 avec IC à 95% de 0,19 à 0,55 ; I² = 77%
 - o en revanche, les combinaisons avec le bupropion n'étaient pas supérieures à l'effet d'une monothérapie : DMS de 0,10 avec IC à 95% de -0,07 à 0,27
 - o le nombre d'abandon de traitement et d'abandon liés aux effets indésirables ne différaient pas en fonction des traitements
- la thérapie combinée était associée à des résultats supérieurs lorsque les analyses :
 - \circ étaient limitées aux études à faible risque de biais (DMS de 0,29 avec IC à 95% de 0,15 à 0,42)
 - étaient réalisées parmi les populations de non-répondeurs (DMS de 0,18 avec IC à 95% de 0,04 à 0,33)
 - concernaient les études ou la combinaison de traitement était prescrite comme traitement de première intention (DMS de 0,52 avec IC à 95% de 0,24 à 0,79)
- les résultats des analyses secondaires étaient en général cohérents avec les résultats observés sur les critères de jugement primaires.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que cette méta-analyse d'essais contrôlés randomisés comparant des combinaisons d'antidépresseurs avec une monothérapie antidépressive montre que la combinaison d'antidépresseurs est associée à des résultats supérieurs, sans être grevée d'un surplus de patients abandonnant ces traitements. Les combinaisons utilisant un antagoniste des récepteurs alpha-2

présynaptiques pourraient être préférables et applicables en première ligne de traitement dans les cas de dépression sévères ou pour les patients non-répondeurs.

Financement de l'étude

Non mentionné.

Conflit d'intérêt des auteurs

Le premier auteur signale des subventions reçues de la part du ministère de l'éducation et de la recherche allemand; l'un des auteurs rapporte des honoraires perçus de la part du laboratoire Roche en tant que consultant statistique externe (travail effectué en dehors du cadre de cette étude).

Discussion

Discussion de la méthodologie

Cette revue a été menée par deux investigateurs indépendants, que ce soit pour la sélection des études à inclure, l'extraction des données et l'évaluation du risque de biais. Les données ont ensuite été analysées via un modèle à effets aléatoires. Les auteurs ont respecté les critères de qualité de la grille PRISMA relatifs à ce type de d'étude ainsi que les recommandations de la Cochrane collaboration : 2 examinateurs ont effectué la recherche documentaire, la sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation des risques de biais de façon indépendante. Selon les auteurs, les risques de biais des RCTs ont été évalués selon l'outil de risque de biais Cochrane en tenant compte de la génération de séquences aléatoires, de la dissimulation d'attribution, du maintien de l'insu des participants, du personnel et des évaluateurs des résultats, de la présentation de données incomplètes des résultats, de rapports sélectifs, des sources de financement et d'autres sources potentielles de biais. Une évaluation globale du risque de biais (faible ou inconnu/élevé) a été ajoutée. 15 études (38%) ont été jugées avoir peu de risques de biais. Notons cependant que le détail de cette analyse n'est pas disponible.

L'analyse incluait un nombre satisfaisant d'essais cliniques (39 au total : 6751 patients). Par rapport à leur étude initiale (32 études), 7 nouveaux essais contrôlés randomisés ont donc été intégrés. 23 de ces essais ont été menés en double-aveugle, 5 en simple-aveugle et 11 en protocole ouvert. 21 se sont intéressés à des patients non-répondeurs (traitements de seconde ligne), dont un incluait des patients qui avaient été exposés précédemment à une combinaison d'antidépresseurs. Parmi ces 21 études, certaines s'intéressaient à des patients atteints de dépression chronique résistante et difficile à traiter. 18 portaient sur des études de première ligne en première intention de fraitement. Le risque de biais de publication a été bien évalué, par deux méthodes différentes : d'une part, via le test d'Egger, qui s'est avéré positif (p = 0,007, df = 36) et d'autre part, par une procédure « trim-and-fill », qui permet d'estimer les publications potentiellement manquantes du fait du biais de publication dans le graphe à entonnoir et d'ajuster ainsi l'effet global. Malgré l'intégration au maximum du biais de publication, les résultats restaient positifs et statistiquement significatifs, notamment pour les combinaisons ISRS/IRSNa/ADTC + antagonistes des récepteurs présynaptiques α2. L'hétérogénéité inter études a été évaluée par le test de l'I². L'hétérogénéité était marquée pour les résultats du critère principal de jugement, mais moindre pour les résultats des objectifs secondaires et les analyses de sensibilité restreintes sur les études à faible risque de biais (18 au total) et les résultats restaient robustes.

Evaluation des résultats

Cette nouvelle étude de synthèse a retrouvé les mêmes résultats que l'étude publiée en 2016 (6), à savoir qu'une combinaison d'antidépresseurs est plus efficace et de tolérance comparable dans le traitement d'un épisode dépressif majeur, d'autant plus en première intention de traitement. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si les combinaisons incluant la mirtazapine ou le bupropion se montraient particulièrement efficaces; et d'évaluer la tolérabilité de ces combinaisons d'antidépresseurs. La méta-analyse portait sur des patients tout venant, non sélectionnés sur la gravité de la dépression initiale. Les comorbidités psychiatriques et somatiques n'étaient pas des critères d'exclusion, ce qui limite les difficultés de transférabilité. Les résultats présentés ici sont robustes, du fait de l'effort fait par leurs auteurs pour prendre en compte le biais de publication. Leur analyse de sensibilité, portant notamment sur 18 essais de haute qualité méthodologique, à faible risque de biais,

conforte les résultats globaux. En revanche, on peut regretter qu'aucune donnée relative aux caractéristiques des patients ne soient présentées en dehors du fait qu'ils devaient avoir plus de 18 ans. Par exemple, aucune donnée n'est accessible sur les comorbidités des patients inclus : cela aurait pu permettre d'analyser si leur profil correspond à celui des patients rencontrés en médecine générale. De la même façon, des analyses en sous-groupe sur les abandons liés aux effets indésirables auraient pu permettre de mieux caractériser quels types de patients sont les plus à même de bénéficier ou non d'une combinaison d'antidépresseurs. D'un point de vue bénéfice/risque et des difficultés d'accès aux consœurs et confrères spécialisés, l'ajout d'un antagoniste des récepteurs alpha2 présynaptiques en seconde ligne pourra être intéressante dans le cas de dépression n'ayant pas (ou insuffisamment) répondu à la monothérapie. En pratique, il s'agit de la mirtazapine, la miansérine et la trazodone. La combinaison avec le bupropion, qui n'a pas fait preuve d'une efficacité supérieure pour le moment, et qui nécessite de prescrire hors AMM, ne semble pas à recommander.

Bien que les résultats soient encourageants, il semble difficile d'aller à l'encontre des guides de recommandations en soins primaires qui privilégient la monothérapie par ISRS, ISRNa, ou éventuellement ADTC en cas de forme sévère, cela en raison notamment du risque d'interaction médicamenteuse chez les patients comorbides.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les guides de pratiques cliniques privilégient la monothérapie pour le traitement de la dépression par le médecin généraliste. Ainsi, en Belgique, le guide de pratique clinique de Domus Medica traduit par la Société Scientifique de Médecine Générale (12) recommande en première ligne d'opter soit pour un ISRS (de manière privilégiée en cas de sujet âgé), soit ADTC, en fonction des effets indésirables, des comorbidités, du risque suicidaire et des interactions médicamenteuses potentielles.

En France, la Haute Autorité de Santé (13) recommande d'opter en première intention pour un ISRS, un ISRNa ou un antagoniste des récepteurs alpha2 présynaptiques en monothérapie. Les ADTC ne sont recommandés qu'en seconde intention du fait de leurs effets indésirables cardiovasculaires potentiels.

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique et méta-analyse de bonne qualité méthodologique met en évidence une efficacité supérieure de la combinaison de 2 anti-dépresseurs dans le traitement de la dépression sévère de l'adulte, que ce soit en première intention ou en traitement de seconde ligne chez les non-répondeurs. Les abandons de traitement, y compris du fait d'effet indésirables, ont été peu détaillés. Les raisons spécifiques de ces arrêts ne sont pas spécifiées et les interactions peuvent également ne pas avoir conduit à des arrêts, notamment sur la durée de l'étude.

Références voir site web