

# Sommaire octobre 2023 volume 22 n° 8

# **Analyses**

L'infection par le SARS-CoV-2 confère-t-elle une protection contre une réinfection?
 Barbara Michiels
 176

 Y a-t-il une association entre la consommation d'aliments ultratransformés et le déclin cognitif?
 Nina Van Den Broecke
 180

 Quelle est l'efficacité des interventions comportementales visant le contrôle du poids chez les adultes en première ligne?
 Veerle Piessens
 184

 Réduction du stress par la pleine conscience comme traitement de la migraine?
 Pauline Stas
 188

# Méthodologie

Etudes cas-témoins à tests négatifs
 Barbara Michiels
 193

# L'infection par le SARS-CoV-2 confère-t-elle une protection contre une réinfection ?

#### Référence

COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2023;401:833-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5

#### Analyse de

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

# **Question clinique**

Quel est le niveau de protection contre une nouvelle infection par le SARS-CoV-2 après une infection précédente, en tenant compte du variant et du délai après l'infection précédente?

#### **Contexte**

Depuis le mois de mars 2020, il y a eu plusieurs vagues d'infections par le SARS-CoV-2, avec chaque fois de nouveaux variants du virus. Le nombre élevé d'infections après l'apparition du variant Omicron début 2022 (1) montre indirectement que l'immunité acquise par le biais de la vaccination ne confère pas une protection suffisante contre une nouvelle infection. Après trois ans de pandémie, la volonté de prendre des mesures de protection physique est également fort réduite (2), alors qu'il s'est avéré que plusieurs mesures barrières, comme le lavage des mains, le port du masque et la distanciation physique, sont associées à une diminution de l'incidence du covid-19 (3,4). En outre, face à l'espoir d'un effet protecteur de la vaccination, on ne souligne pas assez l'importance de l'immunité acquise lors d'une primo-infection. Minerva a précédemment décrit une possible équivalence entre la protection apportée par le vaccin contre le covid chez une personne n'ayant jamais été infectée auparavant et la protection après une infection antérieure (5,6). Cependant, le type de variant du virus et le délai après l'infection précédente n'étaient pas pris en compte.

# Résumé

#### Méthodologie

Synthèse méthodique actualisée et méta-analyse (7).

#### Sources consultées

- PubMed, Web of Science, medRxiv\*, SSRN\*\*, références des études incluses
- inclusions jusqu'au 31 septembre 2022
- pas de restriction quant à la langue de publication
- tant des articles revus par des pairs que des prépublications et des rapports.

#### Études sélectionnées

- critères d'inclusion: toute étude avec des résultats concernant l'effet protecteur de l'immunité naturelle conférée par le covid-19 chez des personnes non vaccinées, par comparaison avec un groupe témoin de personnes non vaccinées qui n'ont pas développé l'infection; en outre, inclusion des études ayant inclus des personnes vaccinées chez qui le statut de vaccination a été contrôlé (c.-à-d. évaluation distincte du groupe non vacciné); tant des études de cohorte rétrospectives, prospectives que des études cas-témoins à tests négatifs
- critères d'exclusion : études examinant uniquement l'effet protecteur de l'immunité naturelle et de la vaccination (immunité hybride)
- finalement, inclusion de 65 études, menées dans 19 pays.

#### Population étudiée

• pas de données disponibles.

#### Mesure des résultats

- réinfection, définie comme un résultat positif au test PCR détectant le SARS-CoV-2 ou au test rapide antigénique plus de 90 jours (dans certaines études plus de 120 jours) après un précédent test positif; ou deux résultats positifs au test PCR ou au test rapide antigénique séparés l'un de l'autre par 4 résultats négatifs au test PCR; ou un résultat positif au test PCR détectant le SARS-CoV-2 ou au test rapide antigénique chez une personne ayant un résultat positif au test détectant les anticorps IgG dirigés contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 \*\*\*
- réinfection symptomatique, définie comme une réinfection par le SARS-CoV-2 provoquant des symptômes, tels que fièvre, toux, essoufflement, frissons, douleurs musculaires, perte de l'odorat et du goût, mal de gorge, diarrhée et vomissements
- réinfection grave, définie comme une réinfection par le SARS-CoV-2 nécessitant une hospitalisation ou entraînant le décès
- analyse bayésienne de métaregression
- analyse de sensibilité sur la base du risque de biais de l'étude incluse.

#### Résultats

- la protection contre la réinfection et contre la réinfection symptomatique était > 82% pour le variant d'origine et pour les variants Alpha, Bêta et Delta, mais, pour le variant Omicron BA-1, la protection contre la réinfection n'était que de 45,3% (avec IC à 95% de 17,3 à 76,1), et la protection contre la réinfection symptomatique n'était que de 44,0% (avec IC à 95% de 26,5 à 65)
- la protection contre la réinfection grave était > 78% pour tous les variants
- lorsque le délai jusqu'à la réinfection est pris en compte, on observe une diminution progressive du degré de protection : pour le variant d'origine et pour les variants Alpha, Bêta et Delta, il y avait une protection de 85,2% (avec IC à 95% de 60,8 à 96,0) contre la réinfection à 4 semaines, de 78,6% (avec IC à 95% de 49,8 à 93,6) à 40 semaines et de 55,5% (avec IC à 95% de 18,8 à 81,7) à 80 semaines (sur la base de données éparses) ; la protection contre la réinfection par le variant Omicron BA.1 diminuait plus rapidement, atteignant 36,1% (avec IC à 95% de 24,5 à 51,3) à 40 semaines ; la rapidité de la diminution de la protection contre la réinfection symptomatique était similaire ; la protection contre les infections graves était de 90,2% (avec IC à 95% de 69,7 à 97,5) pour le variant d'origine et pour les variants Alpha, Bêta et Delta, et elle était de 88,9% (avec IC à 95% de 84,7 à 90,9) pour le variant Omicron BA.1 à 40 semaines
- le niveau de protection contre les variants Omicron BA.4 et BA.5 était de 76,2% (avec IC à 95% de 66,4 à 83,1) après une primo-infection par le variant Omicron BA.1, contre 35,5% (avec IC à 95% de 12,1 à 52,7) après une primo-infection par le variant pré-Omicron
- le niveau de protection après l'infection était au moins aussi élevé qu'après l'administration de deux doses d'un vaccin contre le covid-19, et la protection diminuait moins rapidement au fil du temps
- les analyses de sensibilité sur la base du risque de biais dans les études ou après correction pour tenir compte des facteurs de confusion n'ont pas montré de différences significatives
- sur les treize méta-analyses qui ont été effectuées, trois montrent une forme de biais de publication.

#### **Conclusion des auteurs**

La protection conférée par une précédente infection contre la réinfection avec un variant pré-Omicron était élevée et restait élevée après 40 semaines. La protection contre la réinfection avec un variant Omicron était nettement moins bonne et diminuait plus rapidement au fil du temps que la protection contre les variants pré-Omicron. La protection contre le covid-19 sévère était élevée pour tous les variants. L'immunité acquise suite à une infection antérieure doit être prise en compte avec

l'immunité conférée par la vaccination pour estimer l'importance de la pandémie de covid-19 à l'avenir, pour établir des recommandations concernant le moment propice de la vaccination, pour définir des politiques de vaccination obligatoire des travailleurs et pour déterminer les mesures de restriction d'accès sur la base du statut d'immunité dans les endroits où le risque de transmission est élevé, comme lors des voyages et dans les lieux intérieurs très fréquentés.

- \* MedRxiv est une archive de prépublications consacrée à la recherche médicale. Le site Web est géré par le Cold Spring Harbor Laboratory à New York, un établissement de recherche et d'enseignement sans but lucratif.
- \*\* Le Social Science Research Network (SSRN) est un référentiel de prépublications dédié à la diffusion rapide de la recherche scientifique dans des domaines tels que les sciences de la santé.
- \*\*\* Les anticorps dirigés contre la protéine Spike peuvent se retrouver dans le sérum après une infection par le SARS-CoV-2 ou après la vaccination contre le covid-19. Les anticorps dirigés contre la nucléocapside ne se détectent qu'après une infection; ils n'augmentent pas après la vaccination.

#### Financement de l'étude

Fondation Bill et Melinda Gates.

#### Conflits d'intérêt des auteurs

Un auteur a mentionné que son institut a reçu un financement de la Fondation Bill et Melinda Gates.

#### **Discussion**

# Évaluation de la méthodologie

Il s'agit ici d'une synthèse méthodique actualisée, c.-à-d. que de nouvelles publications continuent d'être incluses. Ce n'est que pour cet article-ci qu'une date de fin a été fixée. La méthodologie utilisée a été correctement mise en œuvre et rapportée. Les auteurs eux-mêmes indiquent que la valeur de leurs résultats dépend directement de la qualité des études incluses. Le nombre d'études trouvées était plutôt faible, notamment parce que la recherche se concentrait spécifiquement sur des études mentionnant le délai après l'infection précédente. N'ont été retenues que peu d'études concernant les infections sévères, peu d'études portant sur le variant et les sous-variants Omicron BA.1, peu d'études africaines et peu d'études avec un suivi supérieur à 40 semaines après l'infection initiale. Parmi les 13 résultats de cette méta-analyse, 3 étaient sujets à un biais de publication, mais on n'en connaît pas la signification. Toutes les études incluses sont des études observationnelles et peuvent donc toujours être associées à des facteurs de confusion inconnus susceptibles d'influencer la relation entre la vaccination et les infections (graves), comme la comorbidité, le statut tabagique, le BMI. Dans la plupart des études, une correction a été effectuée pour tenir compte de l'âge et du sexe, mais pas toujours d'autres facteurs d'influence pertinents. Les auteurs ont effectué une analyse de sensibilité basée sur le risque de biais dans les études incluses et une analyse de sensibilité basée sur le degré de correction pour tenir compte des facteurs de confusion, mais aucune différence dans les résultats n'a pu être identifiée. Il existe également une forte hétérogénéité dans la détermination des antécédents d'infection. De plus, la définition de l'hospitalisation n'est pas toujours claire: la distinction entre hospitalisation pour covid-19 et hospitalisation pour un autre motif, le covid-19 étant découvert fortuitement, n'est pas toujours clairement indiquée.

#### Discussion des résultats

Cette méta-analyse indique que le degré de protection après le covid-19 est au moins aussi élevé voire supérieur et que la protection dure plus longtemps qu'après une vaccination de base (2 doses) avec un vaccin à ARNm. Cela s'explique aussi par le fait que ce vaccin n'agit que sur l'immunité adaptative spécifique au virus, dont le but principal est de générer des titres élevés d'anticorps neutralisants. Cela vise principalement la protection contre les conséquences graves (hospitalisation et décès), même si initialement, on espérait aussi une protection durable contre la transmission et contre les infections

symptomatiques. Les infections naturelles provoquent une réponse immunitaire à large spectre, tant l'immunité acquise non spécifique des voies respiratoires que l'immunité adaptative (activation des lymphocytes B et des lymphocytes T). Le risque de complications graves du covid-19 dépend aussi de l'âge, de la comorbidité et du type de variant (variant Omicron par rapport au variant delta, par exemple). Le degré de protection dépend du délai après la primo-infection et du type de virus à l'origine de la réinfection : la protection est beaucoup moins robuste contre le variant Omicron si la primo-infection était de type pré-Omicron. La protection diminue toutefois plus lentement après une primo-infection qu'après une vaccination de rappel. Tout cela doit être pris en compte dans les prévisions, les conseils de vaccination de rappel et les conseils de voyage.

Cette étude ne se prononce pas sur l'immunité hybride qui apparaît en cas de covid-19 en plus de la vaccination, que l'infection survienne avant ou après la vaccination de base (8). En principe, l'infection peut être considérée comme un rappel supplémentaire. Il existe également des études qui montrent que, chez les personnes qui ont reçu plus de doses de rappel, la protection dure relativement moins longtemps et la probabilité de réinfection est plus élevée (9,10). Ce phénomène est surtout observé chez les jeunes et pourrait être dû au problème d'empreinte, l'immunité accumulée contre le variant de Wuhan étant un obstacle à une immunité adéquate contre un variant Omicron plus récent. La protection contre les infections graves reste toutefois bonne. Cette étude ne se prononce pas non plus sur le risque de séquelles à long terme du covid (« covid long ») ni sur une éventuelle protection contre elles. En fin de compte, la réponse immunitaire à une infection par un nouveau variant du SARS-Cov-2 dépend de divers facteurs. Il existe également de nombreux facteurs ou mécanismes inconnus, et il est donc très difficile de faire des prédictions.

## Que disent les guides de pratique clinique ?

Les recommandations actuelles de rappel de vaccination contre le covid-19 ne tiennent pas compte des infections antérieures. Cependant, les groupes cibles étaient limités aux prestataires de soins, aux personnes de plus de 65 ans, aux résidents de maisons de repos et de soins (MRS), aux personnes présentant une comorbidité et souffrant d'immunodépression (y compris vaccination de l'entourage) et aux femmes enceintes. Il est recommandé de faire coïncider la vaccination de rappel avec le vaccin antigrippal à l'automne, et l'on attend un nouveau vaccin adapté (variant Omicron XBB) (11).

## Conclusion de Minerva

Cette revue systématique actualisée, qui a été menée correctement, montre que le degré de protection contre la réinfection par le SARS-CoV-2 après une primo-infection par un variant pré-Omicron est élevé, mais diminue avec le temps. La protection est plus faible contre la réinfection par un variant Omicron. De plus, la protection contre la réinfection avec des sous-variants Omicron est plus élevée après une primo-infection avec un variant Omicron qu'avec les variants pré-Omicron. Pour tous les variants, la protection conférée par une primo-infection est robuste contre l'hospitalisation et contre le décès.

Références voir site web

# Y a-t-il une association entre la consommation d'aliments ultratransformés et le déclin cognitif ?

#### Référence

# Gonçalves NG, Ferreira NV, Khandpur N, et al. Association between consumption of ultraprocessed foods and cognitive decline. JAMA Neurol;80:142-50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4397

#### Analyse de

Nina Van Den Broecke, master voedings- en dieetkunde Aucun conflit d'intérêt avec le thème.

# **Question clinique**

Chez l'adulte, y a-t-il une association entre la consommation d'aliments ultratransformés et le déclin cognitif ?

#### Contexte

Les aliments ultratransformés sont des aliments qui, par des procédés industriels complexes, ont subi une profonde transformation. Ils se caractérisent par un nombre important d'ingrédients, dont notamment des sucres, des graisses, du sel et des additifs, tels que des arômes, des parfums et des colorants. Citons par exemple les snacks sucrés et salés, les chips, les confiseries, les glaces, les boissons gazeuses sucrées, les céréales (raffinées) pour petit-déjeuner, la charcuterie, les plats préparés. Plusieurs études ont déjà montré une association entre la consommation d'aliments ultratransformés et les « maladies de civilisation », telles que l'obésité (1), le syndrome métabolique (2) et les maladies cardiovasculaires (3). Une vaste étude de cohorte prenant en compte de très nombreux facteurs de confusion pertinents a également montré l'existence d'une faible association entre la consommation d'aliments ultratransformés et l'augmentation de la mortalité (4,5). L'association entre la consommation d'aliments ultratransformés et le déclin cognitif a été examinée dans un petit nombre d'études seulement (6-8).

# Résumé

#### Population étudiée

- critères d'inclusion : fonctionnaires actifs ou retraités ayant entre 35 et 74 ans, résidant dans six villes brésiliennes
- critères d'exclusion : grossesse, démission prévue de l'institution publique, handicap cognitif ou de communication, déménagement d'employés retraités vers un endroit éloigné du centre d'étude, données manquantes concernant l'apport nutritionnel ou le fonctionnement cognitif, médicaments qui affectent les fonctions cognitives, apport énergétique extrêmement faible ou élevé (< 600 kcal ou > 6 000 kcal/jour)
- finalement, inclusion de 10775 participants (4330 participants ont été exclus), âgés en moyenne de 51,6 ans (ET 8,9), 54,6% étant de sexe féminin, 53,1% étant des Blancs; 56,6% avaient fait au moins des études secondaires; BMI moyen de 26,9 kg/m² (ET 4,7).

#### Protocole de l'étude

Étude de cohorte prospective multicentrique (9)

- au début de l'étude, un questionnaire validé concernant la fréquence des aliments a permis de déterminer la consommation d'aliments et de boissons au cours des 12 derniers mois ; ces données permettaient de calculer l'apport énergétique total quotidien
- classification des aliments en trois groupes en fonction du degré de transformation industrielle, à l'aide du **système de classification NOVA**: aliments non transformés ou transformés minimalement et ingrédients culinaires transformés (groupes 1 et 2 de la classification NOVA), aliments transformés (groupe 3 de la classification NOVA) et aliments ultratransformés (groupe 4 de la classification NOVA); ces données permettaient de calculer l'apport énergétique quotidien provenant des aliments ultratransformés

- les participants ont été regroupés en quartiles en fonction du rapport, exprimé en pourcentage, entre l'apport énergétique provenant des aliments ultratransformés et l'apport énergétique total quotidien (2694 participants par quartile) : quartile 1 : 0 à 19,9 En% ; quartile 2 : 20,0 à 26,7 En% ; quartile 3 : 26,8 à 34,1 En% ; quartile 4 : 34,2 à 72,7 En%
- les fonctions cognitives ont été mesurées en moyenne tous les 3,3 ans (ET 0,5 an); la mémoire à court terme et la mémoire à long terme ont été évaluées à l'aide de questionnaires validés du **CERAD** (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*), et les fonctions exécutives l'ont été en utilisant les tests de fluence verbale sémantique et de fluence verbale phonémique et le test des tracés (*Trail Making Test*).

#### Mesure des résultats

- association entre l'apport énergétique provenant d'aliments ultratransformés, exprimé en pourcentage, par quartile, et le changement cognitif au fil du temps, analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte prenant en compte plusieurs facteurs de confusion: facteurs sociodémographiques (âge, sexe, origine ethnique, revenus et niveau de formation), facteurs cliniques (BMI, diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, dépression) et facteurs liés au mode de vie (activité physique, tabagisme, consommation d'alcool, apport énergétique quotidien, alimentation saine)
- le **coefficient de régression** β des 3 quartiles les plus élevés d'apport énergétique provenant des aliments ultratransformés (> 19,9 En%) a été comparé au quartile le plus bas (≤ 19,9 En%); le pourcentage de déclin cognitif a été calculé en soustrayant la pente des 3 quartiles les plus élevés de la pente du premier quartile, puis en divisant cette différence par la pente du premier quartile et enfin en multipliant ce nombre par 100.

#### Résultats

- l'apport calorique moyen était de 2856 kcal (ET 992) par jour, dont 785 kcal (ET 419) provenaient d'aliments ultratransformés
- après un suivi médian de 8 ans (intervalle de 6 à 10 ans), on a observé, dans les quartiles avec un apport plus important d'aliments ultratransformés (> 19,9 En%), par comparaison avec le premier quartile, une augmentation de 28% de la rapidité du déclin des fonctions cognitives générales (β = -0,004 avec IC à 95% de -0,006 à -0,001; p = 0,003) et une augmentation de 25% de la rapidité du déclin des fonctions exécutives (β = -0,003 avec IC à 95% de -0,005 à 0,000; p = 0,01), mais pas de la mémoire
- l'association entre un apport plus important d'aliments ultratransformés et un déclin plus rapide des fonctions cognitives générales s'est avérée statistiquement significative uniquement chez les personnes ayant plus de 60 ans et chez celles qui n'avaient pas une alimentation saine.

#### **Conclusion des auteurs**

Un apport quotidien d'aliments ultratransformés, exprimé en pourcentage d'énergie, plus important est associé à un déclin cognitif chez les adultes de diverses origines ethniques. Ces résultats soutiennent les recommandations actuelles de santé publique visant à limiter la consommation d'aliments ultratransformés à cause du risque d'altération des fonctions cognitives.

#### Financement de l'étude

Plusieurs ministères brésiliens (le Ministère de la Santé, le Ministère de la Science, de la Technologie et des Innovations) et le National Council for Scientific and Technological Development.

#### Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun.

# **Discussion**

#### Évaluation de la méthodologie

Comme éléments positifs de cette étude, nous pouvons mentionner la grande taille de l'échantillon et l'utilisation de questionnaires validés (à la fois pour déterminer la consommation alimentaire et pour évaluer les fonctions cognitives). Le fait qu'un grand nombre de facteurs de confusion sociodémographiques, cliniques et liés au mode de vie aient été pris en compte est également un atout. Une correction a ainsi été appliquée pour tenir compte de la race et de l'origine ethnique, déterminants qui pourraient influencer la consommation d'aliments ultratransformés. D'autres facteurs de confusion possibles, tels que l'utilisation des médias (sociaux) et le mode de vie sédentaire, n'ont pas été inclus. Le principal inconvénient de cette étude observationnelle est le fait que l'apport alimentaire n'a été mesuré qu'en début d'étude. Les changements longitudinaux de l'alimentation ne peuvent donc pas être pris en compte. Cela pourrait avoir conduit à une évaluation erronée de l'association entre les aliments ultratransformés et le déclin cognitif. Avec le questionnaire sur la fréquence des aliments qui a été utilisé et le système NOVA de classification des aliments, les déclarations de consommation d'aliments ultratransformés peuvent ne pas correspondre à la réalité. En effet, le questionnaire sur la fréquence des aliments ne visait pas spécifiquement à sélectionner des aliments ultratransformés. Et le système NOVA de classification des aliments n'est pas non plus irréprochable. Par exemple, les plats préparés et le pain préemballé, tous deux classés comme aliments ultratransformés, peuvent malgré tout être équilibrés sur le plan nutritionnel.

#### **Évaluation des résultats**

Cette étude indique une faible association entre la consommation d'aliments ultratransformés et la rapidité du déclin des fonctions cognitives. Cependant, comme l'étude a été menée auprès de fonctionnaires brésiliens, ce qui n'est pas le contexte européen, l'extrapolation des résultats à une population belge demande de tenir compte des différences en matière notamment d'alimentation, d'image corporelle et de style de vie, même si les chercheurs de l'étude ont pris en compte de nombreux facteurs de confusion importants.

Les auteurs présentent la différence, exprimée en pourcentage, du taux de déclin cognitif entre les personnes qui consomment plus de 19,9 En% et celles qui consomment moins de 19,9 En% provenant d'aliments ultratransformés : déclin plus rapide de 28% pour les fonctions cognitives générales et de 25% pour les fonctions exécutives. Cependant, ces résultats ne permettent pas de savoir dans quelle mesure cette relation entre déclin cognitif et la consommation d'aliments ultratransformés est cliniquement pertinente. En effet, on ne sait pas si la différence de rapidité du déclin cognitif entraînera réellement davantage de cas de démence. De plus, la période de suivi relativement courte (8 ans), dans le contexte d'une progression généralement lente du déclin cognitif, peut également avoir conduit à une sous-estimation de l'effet. Une revue systématique avec méta-analyse d'études de cohortes prospectives de 2020 a montré qu'une alimentation saine réduisait le risque de démence (10). Selon une étude de cohorte prospective plus récente menée chez 72083 adultes suivis pendant 10 ans en moyenne, une réduction de 5% de la consommation d'aliments ultratransformés était associée à une diminution de 10% du risque de démence (8). Une plus petite étude de cohorte prospective de 2023 a également conclu qu'une consommation plus élevée d'aliments ultratransformés augmentait le risque de démence (11).

#### Que disent les guides de pratique clinique ?

Le triangle nutritionnel (12) recommande de consommer le moins possible d'aliments ultratransformés. Ils ne contribuent généralement pas positivement à une alimentation saine et respectueuse de l'environnement. Et l'OMS affirme également qu'une alimentation saine, comme le régime méditerranéen, réduit le risque de démence (13).

# Conclusion de Minerva

Cette vaste étude de cohorte prospective multicentrique, menée auprès de fonctionnaires brésiliens, suggère que la consommation d'aliments ultratransformés est, dans une certaine mesure, associée à un déclin plus rapide des fonctions cognitives, après correction pour tenir compte d'importants facteurs de confusion sociodémographiques, cliniques et en rapport avec le mode de vie. Dans l'attente d'études

correctement menées d'un point de vue méthodologique dans un contexte européen, il convient de déconseiller la consommation d'aliments ultratransformés en quantité importante.

#### Références

- 1. Louzada ML da C, Baraldi LG, Steele EM, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. Prev Med 2015;81:9-15. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.07.018
- 2. Costa de Miranda R, Rauber F, Levy RB. Impact of ultra-processed food consumption on metabolic health. Curr Opin Lipidol 2021;32:24-37. DOI: 10.1097/MOL.00000000000000728
- 3. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP et al. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2021;125:308-18. DOI: 10.1017/S0007114520002688
- 4. Matthys C. Le risque de décès est-il augmenté avec la consommation d'aliments ultra-transformés ? Minerva Analyse 15/10/2019.
- Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. JAMA Intern Med 2019:179:490-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.7289
- 6. Weinstein G, Vered S, Ivancovsky-Wajcman D, et al. Consumption of ultra-processed food and cognitive decline among older adults with type-2 diabetes. J Gerontol A Biol Med Sci 2023;78:134-42. DOI: 10.1093/gerona/glac070
- 7. Cardoso BR, Machado P, Martinez Steele E. Association between ultra-processed food consumption and cognitive performance in US older adults: a cross-sectional analysis of the NHANES 2011-2014. Eur J Nutr 2022;61:3975-85. DOI: 10.1007/s00394-022-02911-1
- 8. Li H, Li S, Yang H, et al. Association of ultraprocessed food consumption with risk of dementia: a prospective cohort study. Neurology 2022;99:e1056-e1066. DOI: 10.1212/WNL.00000000000200871
- 9. Gonçalves NG, Ferreira NV, Khandpur N, et al. Association between consumption of ultraprocessed foods and cognitive decline. JAMA Neurol;80:142-50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4397
- 10. Liu YH, Gao X, Na M, et al. Dietary pattern, diet quality, and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. J Alzheimers Dis 2020;78:151-68. DOI: 10.3233/JAD-200499
- 11. Wang K, Tang W, Hao X, Zhao J. Ultra-processed food consumption and risk of dementia and Alzheimer's disease: long-term results from the Framingham Offspring Study. Alzheimers Dement 2023 Jul 3. DOI: 10.1002/alz.13351
- 12. (Ultra)bewerkte voeding. URL: https://www.gezondleven.be/themas/voeding/ultrabewerkte-voeding
- 13. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. World Health Organization 2019. Url: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543

# Quelle est l'efficacité des interventions comportementales visant le contrôle du poids chez les adultes en première ligne ?

#### Référence

# Madigan CD, Graham HE, Sturgiss E, et al. Effectiveness of weight management interventions for adults delivered in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2022;377:e069719. DOI: 10.1136/bmj-2021-069719

#### Analyse de

Veerle Piessens, huisarts, onderzoeker en praktijkassistent UGent Pas de conflits d'intérêt avec le sujet.

# **Question clinique**

Chez les adultes ayant un BMI  $\geq$  25, quelle est, en termes de diminution du poids après 12 mois, l'efficacité des interventions comportementales visant le contrôle du poids qui sont proposées en première ligne, comparées à l'absence d'intervention, à une intervention minimale ou à un groupe témoin avec attention?

#### Contexte

En Belgique, près d'une personne sur deux (49,3%) est en surcharge pondérale, et 15,9% souffrent d'obésité (1). Le surpoids et l'obésité sont associés à divers problèmes affectant la santé et le bienêtre : maux de dos (2), douleurs articulaires (3), stigmatisation de l'obésité (4) et risque accru de diabète, de cancer et de maladies cardiovasculaires (5). Minerva, déjà en 2010, a publié un commentaire sur les avantages et les inconvénients des interventions comportementales visant le contrôle du poids chez les enfants et les adolescents en surpoids ou obèses. Les interventions comportementales d'intensité modérée à élevée entraînaient une diminution du BMI (6,7). Un commentaire publié en 2015 a traité des interventions relatives au mode de vie pour la prévention du diabète de type 2 chez des adultes ayant un BMI compris entre 25 et 37. Ces interventions aussi avaient un effet positif en termes de perte de poids (8,9). Plus récemment, une méta-analyse d'études randomisées contrôlées (RCT) a montré que des interventions relatives au mode de vie visant une diminution du poids pouvaient entraîner une diminution du poids, mais la perte de poids n'a atteint la valeur cliniquement significative prédéterminée, à savoir 5%, que chez seulement une minorité des participants, et l'effet a diminué après un certain temps (10). Cependant, de nombreuses études ont été menées dans un cadre de recherche spécifique, comme des centres universitaires, ou dans le cadre de programmes commerciaux de perte de poids (type Weight Watchers), ce qui limite leur déploiement extensif, notamment à cause des limites en termes de capacité, de disponibilité, de distance ou de prix. Comme les problèmes de poids sont de plus en plus fréquents, une offre accessible susceptible d'être mise en œuvre largement dans une prise en charge régulière de première ligne apporterait une plus-value notable.

# Résumé

#### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse (11).

Sources consultées

- une revue systématique réalisée précédemment (12)
- le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane central register of controlled trials*), Medline, Pubmed et PsycInfo; du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 19 août 2021
- listes des références de précédentes revues (13-18) et des études incluses.

#### Études sélectionnées

- critères d'inclusion: études randomisées contrôlées examinant quel effet les interventions comportementales visant le contrôle du poids en première ligne ont sur la perte de poids après 12 mois, comparées à l'absence de traitement, à un groupe témoin avec attention (format et intensité similaires à ceux de l'intervention) ou à une intervention minimale; différentes formes d'intervention comportementale étaient possibles (en face à face, par téléphone, avec matériel imprimé, avec support technologique, individuellement ou en groupe), et elles pouvaient être réalisées par divers prestataires de soins (tels que médecins, infirmier/ères, kinésithérapeutes, diététicien(ne)s, nutritionnistes, coachs de santé) à condition qu'ils travaillent au niveau de la première ligne et que l'intervention soit également proposée dans ce cadre
- critères d'exclusion en lien avec :
  - o le but de l'étude : prévention primaire du surpoids ou de l'obésité, traitement des maladies cardiovasculaires ou du cancer
  - la population étudiée : absence de mesure en rapport avec le poids (BMI, tour de taille ou poids) comme critère de sélection ; existence d'une maladie chronique ne permettant pas d'extrapoler à la population de première ligne (comme un trouble de l'alimentation, un cancer, une maladie rénale chronique, un trouble mental grave, un trouble cognitif) ; les parents (lorsque l'intervention visait un changement de comportement chez leur enfant) ; les femmes enceintes
  - le groupe intervention : traitements complémentaires et alternatifs, traitements chirurgicaux et médicamenteux ; suppléments nutritionnels pour perdre du poids
- finalement, inclusion de 34 RCTs, dont 9 avec randomisation par grappe, menées en première ligne, 50 à 864 participants par étude ; la plupart des études ont été menées aux États-Unis (N = 14), au Royaume-Uni (N = 7) ou en Espagne (N = 3).

#### Population étudiée

• 11920 adultes ayant plus de 18 ans (âge moyen : 48 ans (ET 9,7 ans)) et ayant un BMI ≥ 25 (BMI moyen : 35,2 (ET 4,2) kg/m²) ; n'ayant pas perdu de poids au cours des six derniers mois et ne prenant pas de médicaments susceptibles d'influencer le poids corporel.

#### Mesure des résultats

- principal critère de jugement : modification du poids après 12 mois
- critères de jugement secondaires : modification du poids après 24 mois ; modification du poids à la fin du suivi ; modification du tour de taille après 12 mois
- méta-analyse à effets aléatoires avec résultats exprimés sous forme de différences moyennes
- analyses de sous-groupes selon le type de prestataire (ayant une formation médicale (médecin généraliste, infirmier/ère, diététicien(ne)) contre sans formation médicale (par exemple coach de santé)), l'intensité (< 12 séances contre ≥ 12 séances) et le risque de biais de l'étude (faible, indéterminé, élevé).

#### Résultats

- principal critère de jugement : après 12 mois, perte de poids plus importante, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention (-3,7 kg (ET 6,1 kg)) que dans le groupe témoin (-1,4 kg (ET 5,5 kg)) ; différence absolue de -2,3 kg avec IC à 95% de -3,0 à -1,6 kg ; p < 0,001 ; I² = 81%) en faveur du groupe intervention
- critères de jugement secondaires :
  - après 24 mois, perte de poids plus importante, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (-1,8 kg avec IC à 95% de -2,8 à -0,8 kg; p < 0,001;  $I^2 = 88\%$ )
  - o après 12 mois, diminution du tour de taille plus importante, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (-2,5 cm avec IC à 95% de -3,2 à -1,8 cm; p < 0.001;  $I^2 = 69\%$ )
- analyses de sous-groupes :

- o pas de différence en termes d'effet, entre les interventions proposées par les médecins généralistes (-1,11 kg avec IC à 95% de -1,87 à -0,34, N = 4, n = 788) et celles proposées par du personnel non médical comme des coachs de santé (-2,00 kg avec IC à 95% de -2,93 à -1,06, N = 8, n = 3039); pas de perte de poids statistiquement significative avec les interventions proposées par des infirmier/ères (-0,46 kg avec IC à 95% de -1,17 à 0,26, N = 5, n = 1004)
- o les programmes comportant au moins 12 séances ont entraîné une perte de poids plus importante, et ce de manière statistiquement significative (-2,36 kg avec IC à 95% de -3,04 à -1,68, N = 23, n = 6723) que les programmes comportant moins de 12 séances (-0,65 kg avec IC à 95% de -1,23 à -0,08, N = 11, n = 2215)
- o aucune différence statistiquement significative dans les résultats en fonction du risque de biais des études.

#### Conclusion des auteurs

Les interventions comportementales visant le contrôle du poids destinées aux adultes obèses en première ligne sont efficaces pour perdre du poids et pourraient être proposées au grand public.

#### Financement de l'étude

National Institute for Health and Care Research.

#### Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs ont mentionné qu'il n'y avait pas de conflits d'intérêt.

#### **Discussion**

### Évaluation de la méthodologie

La qualité méthodologique de cette revue systématique avec méta-analyse est modérée selon les critères AMSTAR-2. Les lacunes méthodologiques les plus importantes concernent la stratégie de recherche et la déclaration des études exclues. Premièrement, les auteurs ont effectué une recherche dans trois bases de données, à savoir le registre central Cochrane des essais contrôlés, Medline (tant via Ovid que via Pubmed) et Psychinfo, mais les annexes ne mentionnent que la stratégie de recherche pour Medline (via Ovid). Le protocole, qui a bien été enregistré dans PROSPERO (CRD42021275529), ne mentionne pas non plus la stratégie de recherche pour les autres bases de données. Dans les résultats, les auteurs n'indiquent pas le nombre de titres qu'ils ont trouvés dans les différentes bases de données. Par ailleurs, ils ne donnent aucune information sur d'éventuelles restrictions quant à la langue de publication. Deuxièmement, les auteurs ne donnent pas un aperçu des études exclues ni des raisons de l'exclusion. De plus, dans le protocole sur PROSPERO (CRD42021275529) nous voyons également l'anxiété, la dépression et la qualité de vie répertoriées comme mesures de résultats secondaires, alors qu'elles ne sont pas incluses dans les résultats finaux (parce que trois études seulement disposaient de données à ce sujet). Le risque de biais des différentes études incluses a été évalué à l'aide de l'outil Cochrane révisé évaluant le risque de biais. Le risque de biais était faible dans 9 études, élevé dans 13 études et indéterminé dans 12 études. Une analyse de sous-groupe basée sur le risque de biais n'a toutefois pas pu montrer de différence dans les résultats. Une hétérogénéité statistique importante a également été observée entre les études (I<sup>2</sup> = 88%), ce qui rend le résultat du critère de jugement principal moins certain. Troisièmement, les auteurs ont inclus deux RCTs (n = 285 et n = 147) dans lesquelles l'intervention consistait également en substituts de repas (850 kcal/jour) que les participants ont reçus pendant 3 à 5 mois. La pertinence de l'inclusion de ces études dépend de ce que l'on entend par « intervention sur le mode de vie ». Dans ces deux études, la perte de poids moyenne (8 à 9 kg) était plus importante que dans les autres études. La méta-analyse a accordé à ces études la même pondération qu'aux autres études, et les auteurs n'ont pas effectué d'analyse de sensibilité pour savoir dans quelle mesure les valeurs aberrantes exerçaient une influence sur le résultat global.

#### Évaluation des résultats

Les résultats de cette revue systématique sont conformes aux précédentes méta-analyses sur l'effet des interventions comportementales, notamment la conclusion selon laquelle l'intervention doit être intensive, avec un nombre élevé de contacts pour obtenir l'effet souhaité (10,12). Les auteurs de l'étude discutée indiquent dans les résultats que les programmes avec plus de 20% d'abandons ont eu moins d'effet global, mais ils ne rapportent pas de chiffres individuels sur le taux d'abandons dans les études incluses. En outre, les auteurs rapportent uniquement la différence moyenne de changement de poids et non le pourcentage que représente la perte de poids. Il est donc difficile d'évaluer la pertinence clinique de la différence. Duodecim fixe une perte de poids de 5 à 10% comme objectif pertinent (19). Il aurait donc été plus intéressant de voir combien de participants atteignaient une perte de poids cliniquement pertinente prédéterminée (par ex. 5%). Un certain nombre de facteurs ont une influence sur la possibilité d'extrapoler les résultats. Par exemple, les troubles du comportement alimentaire sont mentionnés comme critère d'exclusion, alors que l'obésité peut être associée à des troubles du comportement alimentaire tels que l'hyperphagie boulimique et la boulimie mentale (20). De plus, il existe une importante hétérogénéité entre les interventions incluses. Il s'agit d'une autosurveillance du poids (en ligne) en combinaison avec des visites chez un médecin généraliste, un(e) diététicien(ne), un(e) infirmier/ère ou autre, ainsi que de séances individuelles ou en groupe à intervalles réguliers, d'applications téléphoniques, d'auto-assistance en ligne, d'inscription en ligne, d'une brochure de 10 conseils en combinaison avec une consultation ponctuelle. Les interventions présentaient donc de grandes différences en termes de format, de contenu, de suivi, d'intensité et de support et/ou de prestataire. En ce qui concerne l'intensité (nombre de moments de contact) et la personne qui proposait l'intervention, des analyses de sous-groupes ont été prévues comme décrit ci-dessus. Une analyse de sensibilité excluant deux études portant sur des substituts de repas hypocaloriques aurait été utile. Enfin, nous devons également mentionner que l'épidémie d'obésité doit être abordée comme un problème sociétal complexe et non comme un simple problème linéaire axé principalement sur un changement de comportement individuel. Il semble qu'il y ait aujourd'hui de nombreux obstacles et résistances à la mise en pratique d'une approche sociétale (21,22).

#### Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide Duodecim (2019) « Traitement de l'obésité », disponible sur Ebpracticenet (19,20), préconise des conseils sur le mode de vie comme base de toute approche contre l'obésité. L'accent est mis principalement sur la réalisation d'un changement de comportement durable, avec une alimentation saine et adaptée aux besoins, suffisamment d'exercices et une attitude de manger de manière consciente. Eetexpert.be recommande de mettre l'accent sur un mode de vie sain plutôt que sur le poids dans les parcours de soins et les feuilles de route. Ce faisant, ils accordent également beaucoup d'attention à l'importance du bien-être émotionnel (23).

# Conclusion de Minerva

Cette revue systématique avec méta-analyse de RCTs montre que les interventions relatives au mode de vie qui sont proposées dans la pratique de première ligne peuvent conduire à une perte de poids à un an, limitée mais statistiquement significative. L'intervention doit être intensive, avec au moins 12 contacts, et les patients doivent être motivés pour effectivement suivre le programme. L'effet diminue avec le temps, mais reste statistiquement significatif pendant deux ans. Cette synthèse méthodique est de qualité modérée; ses résultats sont similaires à ceux des précédentes méta-analyses portant sur cette question.

Références voir site web

# Réduction du stress par la pleine conscience comme traitement de la migraine ?

#### Référence

Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education for adults with migraine: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021;181:317-28. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7090

#### Analyse de

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie Pas de conflits d'intérêt avec le sujet.

# **Question clinique**

Pour le traitement de la migraine chez l'adulte, la réduction du stress par la pleine conscience est-elle plus efficace que l'éducation concernant les maux de tête?

#### Contexte

La migraine touche 14 à 15% de la population mondiale et représente un fardeau sanitaire important (1-3). En 2012, nous avons discuté d'une étude randomisée contrôlée portant sur l'efficacité de la thérapie comportementale dans les crises migraineuses fréquentes. Les résultats ont montré qu'une thérapie comportementale associée à un bêtabloquant réduisait davantage le nombre de crises migraineuses qu'un placebo, qu'un bêtabloquant en monothérapie ou qu'une thérapie comportementale seule (4,5). Cela illustre l'importance d'une approche multidisciplinaire. La réduction du stress par la pleine conscience (mindfulness-based stress reduction, MBSR) combine des techniques de méditation de pleine conscience et de yoga. L'accent y est mis sur le fait de vivre de manière plus consciente et de reconnaître ses sensations corporelles sans les juger (6). Dans la migraine, le stress est le facteur déclenchant le plus souvent mentionné (7) ; la réduction du stress par la pleine conscience pourrait donc constituer un traitement intéressant pour les migraineux. Dans différentes affections douloureuses chroniques, la réduction du stress par la pleine conscience a été associée à un soulagement de la douleur et à une amélioration de la qualité de vie et du bien-être mental (8-11). Minerva a déjà discuté de la méditation de pleine conscience en cas de douleur chronique (12,13). L'étude randomisée contrôlée menée en ouvert qui faisait l'objet de ce commentaire a permis d'observer, non pas juste après le traitement mais bien 6 mois après l'arrêt du traitement, que la méditation de pleine conscience, par comparaison avec l'éducation à la douleur, entraînait une réduction plus importante de la douleur et de son impact sur les capacités fonctionnelles.

# Résumé

#### Population étudiée

- critères d'inclusion : adultes (≥ 18 ans) chez qui a été posé le diagnostic de migraine (selon les critères ICHD-2 (classification internationale des céphalées, *International Classification of Headache Disorders*)) depuis ≥ 1 an, souffrant de migraine 4 à 20 jours par mois et capables de participer à huit séances hebdomadaires en présentiel
- critères d'exclusion: participe déjà régulièrement à des exercices corps-esprit (pleine conscience, yoga, etc.), état médical/psychiatrique instable, dépression clinique sévère (PHQ-9 > 20), céphalée chronique non migraineuse, céphalée par abus d'analgésiques, grossesse en cours ou planifiée, nouveau traitement contre la migraine commencé au cours des quatre dernières semaines, incapacité de prendre le médicament selon un horaire régulier pendant la durée de l'étude, incapacité de remplir un journal des maux de tête à l'entrée dans l'étude, absence d'évaluation de la douleur pour des stimuli nocifs (49°C)
- finalement, inclusion de 89 participants américains, majoritairement des femmes (92%), âge moyen de 43,9 ans (écart-type (ET) de 13 ans); ayant des antécédents de migraine depuis en

moyenne 24 ans (ET de 13 et 14 respectivement dans le groupe intervention et dans le groupe témoin) et souffrant de migraine en moyenne à raison de 7,3 jours/mois (ET de 2,7 jours/mois) ; 40% des participants du groupe intervention et 71% du groupe témoin prenaient un traitement prophylactique, respectivement 24% et 50% le prenant tous les jours ; 91% du groupe d'intervention et 82% du groupe témoin prenaient des médicaments en cas de migraine.

#### Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée (14) menée en double aveugle avec deux groupes qui ont chacun suivi 8 séances hebdomadaires de 2 heures en présentiel :

- groupe intervention (n = 45): combinaison de techniques de pleine conscience et de yoga visant à la réduction du stress par la pleine conscience; cette intervention apprend à être conscient de l'« ici et maintenant » et à observer ses perceptions corporelles sans jugement; cela était réalisé grâce à des discussions (par exemple sur les différents aspects du stress, la prise de conscience, l'adaptation...), des exercices (par exemple un balayage corporel (body scan), des exercices de respiration, des méditations spécifiques, des exercices de yoga...) et des conversations (par exemple sur le lâcher prise, la confiance, l'acceptation, les styles de communication...); les participants ont également reçu des clips audio (méditation guidée) et ont été encouragés à pratiquer pendant une demi-heure au moins 5 jours par semaine; de plus, ils étaient encouragés à appliquer dans leur vie quotidienne les techniques qui leur étaient enseignées
- groupe témoin (n = 44) : leçons informatives avec un espace pour des questions et des discussions sur les maux de tête (types, prévalence, symptômes), la physiopathologie, les déclencheurs, le stress et les traitements possibles, les maux de tête secondaires, la consommation excessive de médicaments, l'impact du mode de vie et des hormones et l'impact sur le bien-être mental et les relations
- les participants des deux groupes ont été autorisés à poursuivre leur traitement aigu et leur traitement d'entretien de manière stable pendant toute la durée de l'étude
- le suivi était effectué à l'aide d'un journal quotidien des maux de tête en ligne (enregistrement de la présence d'un mal de tête, de sa durée, de son intensité, des désagréments, des symptômes et de la prise de médicaments).

#### Mesure des résultats

- principal critère de jugement : variation du nombre de jours de migraine par mois ; les jours de migraine étaient définis comme le nombre de jours avec maux de tête modérés à sévères (6 à 10 sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10) pendant > 4 heures ou traités avec des médicaments aigus
- critères de jugement secondaires : fréquence, durée, intensité des maux de tête et désagréments (à l'aide du journal des maux de tête) ; incapacité due aux maux de tête, qualité de vie, autonomie, dramatisation de la douleur, dépression, anxiété, pleine conscience (à l'aide de questionnaires d'autoévaluation en ligne validés, en début d'étude et après 12, 24 et 36 semaines ; intensité de la douleur induite expérimentalement (douleur affective) et désagréments (douleur sensorielle) (mesurée à l'aide de l'évaluation quantitative sensorielle (quantitative sensory testing, QST)\*)
- relation thérapeutique, observance et satisfaction vis-à-vis de la thérapie
- effets indésirables, recherchés et suivis lors de chaque visite (à 12, 24 et 36 semaines)
- modèle linéaire mixte multivariable
- analyse en intention de traiter modifiée (au moins une séance et au moins un journal des céphalées complété) avec imputation multiple des données manquantes
- analyses de sensibilité: 1) hypothèse selon laquelle il n'y a pas eu de maux de tête pendant les jours sans journal des maux de tête; 2) en utilisant uniquement des données complètes (sans imputation) pour calculer la fréquence moyenne des maux de tête; 3) modèle modifié en cas de traitement prophylactique.

\* Cela implique l'application de stimuli froids et chauds (< 50 °C) qui sont notés par les participants sur une échelle visuelle analogique allant de « aucune douleur ressentie » à « douleur la plus intense imaginable » et de « aucun désagrément » à « le pire désagrément imaginable ».

#### Résultats

- principal critère de jugement : aucune différence significative entre les deux groupes (p = 0,50) après 12 semaines (groupe intervention -1,6 jour de migraine par mois avec IC à 95% de -0,7 à -2,5 contre groupe témoin -2,0 jours de migraine par mois avec IC à 95% de -1,1 à -2,9) et aucune différence non plus après 24 et 36 semaines
- critères de jugement secondaires :
  - o amélioration statistiquement significative dans le groupe intervention, par rapport au groupe témoin, en ce qui concerne l'invalidité (différence moyenne de 5,92 avec IC à 95% de 2,8 à 9,0 ; p < 0,001), la qualité de vie (différence moyenne de 5,1 avec IC à 95% de 1,2 à 8,9 ; p = 0,01), l'autonomie (différence moyenne de 8,2 avec IC à 95% de 0,3 à 16,1 ; p = 0,04), la dramatisation de la douleur (différence moyenne de 5,8 avec IC à 95% de 2,9 à 8,8 ; p < 0,001), les symptômes dépressifs (différence moyenne de 1,6 avec IC à 95% de 0,4 à 2,7 ; p = 0,008)
  - o diminution statistiquement significative de l'intensité de la douleur induite expérimentalement dans le groupe intervention par rapport au groupe témoin (diminution de 36,3% avec IC à 95% de 12,3% à 60,3% contre augmentation de 13,5% avec IC à 95% de -9,9% à 36,8%; p = 0,004), et du désagrément (diminution de 30,4% avec IC à 95% de 9,9% à 49,4% contre augmentation de 11,2% avec IC à 95% de -8,9% à 31,2%; p = 0,005) à 36 semaines
  - o aucune différence significative entre les deux groupes en termes de fréquence, de durée ou d'intensité des maux de tête ou en termes de désagrément
  - o aucune différence significative entre les deux groupes quant à l'anxiété et à la pleine conscience
- relation thérapeutique, observance et satisfaction vis-à-vis de la thérapie :
  - dans les deux groupes, les participants avaient assisté en moyenne à sept des huit séances (84% du groupe intervention et 82% du groupe témoin ont assisté à au moins cinq des huit séances)
  - o pas de différence significative entre les deux groupes quant à la relation thérapeutique
  - o la satisfaction vis-à-vis du programme était plus élevée dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (28,4 (ET 3,3) contre 25,1 (ET 5,1), p = 0,001).

## **Conclusion des auteurs**

La réduction du stress par la pleine conscience n'a pas entraîné une diminution du nombre de jours de migraine par mois plus importante que l'éducation concernant les maux de tête. On a observé une diminution similaire dans les deux groupes. La réduction du stress par la pleine conscience a toutefois amélioré l'invalidité, la qualité de vie, l'autonomie, la dramatisation de la douleur et les symptômes dépressifs jusqu'à 36 semaines de suivi. Dans la réduction du stress par la pleine conscience, la diminution de la douleur induite expérimentalement peut indiquer un changement dans l'évaluation de la douleur. En conclusion, la réduction du stress par la pleine conscience peut aider à gérer le fardeau que représente la migraine à l'échelle mondiale. Cependant, une étude plus vaste et plus concluante est nécessaire afin de poursuivre l'examen de ces résultats.

#### Financement de l'étude

Cette étude a été financée par une subvention du programme de recherche sur la douleur chronique Sharon S. Keller Chronic Pain Research de l'American Pain Society, ainsi que par le National Center for Complementary and Integrative Health.

#### Conflits d'intérêt des auteurs

Deux auteurs ont reçu des subsides des National Institutes of Health pendant la conduite de l'étude ; un auteur a reçu des allocations personnelles de la part de GlaxoSmithKline, d'Eli Lilly et de StatReviewer en dehors de cette étude.

#### **Discussion**

# Évaluation de la méthodologie

Cette étude randomisée contrôlée en double aveugle à deux bras a été correctement menée d'un point de vue méthodologique. La randomisation a été stratifiée sur la fréquence initiale des céphalées (4 à 9 jours par mois = faible, 10 à 20 / mois = élevée), avec préservation du secret de l'attribution. Dans cette étude, la réduction du stress par la pleine conscience a été réalisée selon un protocole déjà publié (6). Les chercheurs, les analystes des données et les personnes qui ont effectué les tests sensoriels quantitatifs étaient mis en aveugle. Le rapport de l'étude a été élaboré conformément aux directives CONSORT pour les rapports des études randomisées contrôlées.

Les participants ont été recrutés via différents canaux, notamment dans un grand centre médical universitaire de soins tertiaires (dépliants, brochures, présentations...), en envoyant des invitations aux personnes qui avaient déjà participé à une étude et avaient autorisé des contacts ultérieurs et via des publicités à grande échelle (réseaux sociaux, publicités locales, journaux, télévision, magazines...). Lors du recrutement, les traitements dans les deux groupes d'étude ont été décrits comme « des séances d'information pouvant aider à soulager les maux de tête, sans recours à des médicaments ». On essayait ainsi de réduire le biais de sélection de participants ayant un intérêt spécifique pour la pleine conscience, de manière à pouvoir finalement attirer des participants intéressés et motivés pour un traitement non médicamenteux. En raison de la similitude de la durée, du format et de la taille d'échantillon des deux traitements, les participants ignoraient dans une certaine mesure le groupe d'étude auquel ils étaient affectés. Cela a permis de limiter le biais de performance et le biais d'attrition. Des critères d'inclusion et d'exclusion prédéterminés et justifiables ont été utilisés; ils ont été vérifiés par sélection téléphonique, évaluation individuelle par un neurologue ou un spécialiste des céphalées certifié et via un journal des céphalées pendant 4 semaines. Mis à part les tests sensoriels quantitatifs, les critères de jugement ont été recueillis sur la base des déclarations des patients. Pour les mesurer, on a eu recours à des questionnaires validés.

#### Évaluation des résultats

L'extrapolation des résultats est facilitée du fait du recrutement à grande échelle et de l'autorisation de la prise de médicaments pendant l'étude. Malgré une randomisation correcte, on observe une différence statistiquement significative entre les deux groupes dans le comportement prophylactique en début d'étude (40% dans le groupe intervention contre 71% dans le groupe témoin, p = 0,01), avec une différence considérable dans la prise quotidienne de médicaments (24% dans le groupe intervention contre 50% dans le groupe témoin). Le groupe témoin connaissait peut-être déjà une amélioration plus importante grâce au traitement prophylactique, ce qui peut avoir conduit à une dilution de l'effet de l'intervention par rapport au groupe témoin. Une analyse de sensibilité prenant en compte cette différence a néanmoins donné des résultats similaires.

Le nombre de jours de migraine par mois a été sélectionné comme critère de jugement principal. Pour le calcul de la taille d'échantillon, une différence de 1,3 jour de migraine a été considérée comme une réduction cliniquement pertinente, sur la base d'une étude pilote précédente (15). Au début de l'étude, les participants souffraient en moyenne de 7,3 jours de migraine par mois. Une diminution de 1,3 jour de migraine par mois correspondrait donc à une diminution d'environ 18% seulement. À titre de comparaison, en cas de prise de médicaments, une diminution de 50% du nombre de jours de migraine est considérée comme une réduction cliniquement pertinente (16,17). Ce guide est également utilisé dans le cadre des conditions de remboursement du traitement prophylactique en Belgique. L'International Headache Society souligne toutefois que le critère de réduction de 50% ne peut pas être utilisé pour évaluer si un patient ressent un effet cliniquement pertinent (16,17). Par conséquent, il aurait peut-être été plus utile de partir du nombre de participants dans les deux groupes qui obtenaient une amélioration cliniquement pertinente prédéterminée.

La pertinence clinique des résultats trouvés n'est pas discutée davantage dans l'article. Il ne faut peutêtre pas s'en étonner car les approches de pleine conscience n'ont pas pour objectif principal de réduire les symptômes, mais d'amener le patient à les accepter et à y faire face. Des critères de jugement liés à la qualité de vie, au fardeau perçu et à l'invalidité auraient peut-être été plus pertinents à examiner dans cette étude. L'étude a également examiné la relation thérapeutique, l'observance et la satisfaction vis-à-vis de la thérapie en utilisant des critères prédéterminés. Ce sont des aspects importants pour évaluer l'utilité d'un traitement dans la pratique. L'observance et la relation thérapeutique étaient similaires pour les deux groupes. La satisfaction vis-à-vis du programme était plus faible dans le groupe témoin. Cette dernière observation n'est pas claire et il est donc nécessaire de mener des recherches plus poussées sur ce sujet.

### Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de Domus Medica « Migraine » de 2012 sur Ebpracticenet (18) recommande de rechercher des mesures non médicamenteuses appropriées et d'encourager une auto-prise en charge. Il y est mentionné qu'une thérapie de relaxation peut être envisagée (GRADE 2C). L'Abrégé de pharmacothérapie néerlandais, *Farmacotherapeutisch Kompas* (19) préconise de parler d'abord d'une stratégie non pharmacologique, mais il ne mentionne pas spécifiquement la méditation (de pleine conscience) et le yoga. L'association néerlandaise des médecins de famille (NHG) recommande également la gymnastique médicale, la gymnastique médicale psychosomatique et les interventions psychologiques comportementales, mais elle ne mentionne pas explicitement la pleine conscience (20).

# **Conclusion de Minerva**

Cette étude randomisée contrôlée, à deux bras, menée en double aveugle, qui a été correctement menée d'un point de vue méthodologique, ne montre aucun effet de la réduction du stress par la pleine conscience sur le nombre de jours de migraine chez les adultes souffrant de migraine, par rapport à un groupe témoin ayant reçu une éducation concernant les maux de tête. Après 36 semaines, une amélioration a néanmoins été observée dans les critères de jugement secondaires, tels que l'invalidité, la qualité de vie, l'autonomie, la dramatisation de la douleur et les symptômes dépressifs. La douleur induite expérimentalement a également été jugée moins intense et moins désagréable. Ces critères de jugement peuvent être considérés comme plus pertinents pour l'effet de la pleine conscience en cas de migraine. Il est donc certainement utile de poursuivre la recherche en privilégiant ces critères de jugement.

Références voir site web



# Les études cas-témoins à tests négatifs

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen.

L'étude cas-témoins à tests négatifs compare, dans un groupe de participants atteints d'un syndrome clinique donné (par exemple une maladie infectieuse) chez qui l'on recherche un certain facteur déclenchant (ou agent pathogène), ceux qui sont testés positifs (les cas) avec ceux qui sont testés négatifs (les témoins) afin de mesurer l'efficacité d'une mesure de protection (comme la vaccination). Ce type d'étude diffère de l'habituelle **étude cas-témoins (nichée)** (1), en particulier dans la définition du groupe témoin. Pour une étude cas-témoins habituelle, le groupe témoin est constitué des personnes qui ne présentent PAS un certain syndrome clinique. Le risque de biais est plus grand dans une étude cas-témoins habituelle que dans une étude cas-témoins à tests négatifs car, pour cette dernière, le groupe témoin à tests négatifs et le groupe à tests positifs sont recrutés de manière identique dans une même population. De plus, une étude cas-témoins à tests négatifs est plus facile à réaliser qu'une étude de cohorte prospective classique (2). Les études cas-témoins à tests négatifs sont donc de plus en plus souvent utilisées pour déterminer l'efficacité des vaccins après leur mise sur le marché. Cette méthode convient particulièrement pour les vaccins contre la grippe et les vaccins anti-covid-19, mais elle a déjà été utilisée pour les vaccins contre le rotavirus et pour les vaccins antipneumococciques (2).

Quelles sont les conditions pour mener une étude cas-témoins à tests négatifs ?

Une première condition importante est évidemment de pouvoir définir un syndrome clinique précis et de déterminer clairement qui doit être testé et qui ne doit pas l'être. Dans les études portant sur le vaccin antigrippal, par exemple, on choisit comme syndrome clinique une infection respiratoire aiguë (de préférence dans le cadre de la première ligne) ou une infection des voies respiratoires inférieures plus grave (de préférence en milieu hospitalier), à laquelle sont associés des symptômes et signes spécifiques, comme la présence ou l'absence de fièvre, la toux, la présence de crépitations à l'auscultation pulmonaire... pour n'en citer que quelques-uns. Une étude cas-témoins à tests négatifs ne permet donc pas de se prononcer sur l'efficacité des vaccins contre les infections asymptomatiques, et le contexte dans lequel le test est effectué est également important pour une extrapolation correcte.

Une deuxième condition est le recours à des tests spécifiques permettant de démontrer clairement la présence de la maladie étudiée (par exemple le covid-19). Pour remplir cette condition, il existe un test PCR très spécifique pour la grippe comme pour le covid-19. Un test peu sensible pose problème si l'affection est peu fréquente, car, dans le groupe testé positif, les participants pourraient ne pas être suffisamment nombreux pour autoriser un jugement fiable sur l'effet d'un vaccin, par exemple. Un test peu sensible sera en revanche moins problématique si la maladie survient fréquemment et si l'on suppose en outre que la sensibilité est tout aussi faible chez les personnes vaccinées et chez celles qui ne le sont pas. Cette hypothèse appelle plusieurs commentaires. Par exemple, un (auto)test antigénique est moins sensible qu'un test PCR pour le covid-19, mais le nombre de jours pendant lesquels le test peut être positif est également plus court dans le groupe vacciné. En outre, il est important que le test ne soit pas effectué trop longtemps après l'apparition des symptômes afin d'éviter une différence dans les taux de faux-négatifs parmi les cas et parmi les témoins. Même lorsque les cas sont définis comme des (complications) d'affections plus graves, telles que l'admission aux soins intensifs et/ou le décès, le nombre de faux-négatifs peut être plus élevé. Pour définir une période d'étude spécifique, il est également important de choisir la période pendant laquelle il existe une circulation avérée de l'agent pathogène : cela est particulièrement important pour les infections respiratoires, qui surviennent par vagues, comme la grippe, le virus respiratoire syncytial (VRS), le covid-19 (2).

Une troisième condition est que le statut vaccinal soit enregistré avec précision et que les investigateurs n'aient plus à le rechercher chez les personnes testées, ce qui pourrait conduire à des biais de déclaration et à des biais de classification.

Quels types de biais faut-il envisager dans une étude cas-témoins à tests négatifs ?

Comme dans toute étude observationnelle, un biais est également possible dans une étude cas-témoins à tests négatifs (1). Ce biais peut découler du motif justifiant la vaccination. Par exemple, lorsqu'une campagne de vaccination se concentre sur la population à risque, les personnes vaccinées sélectionnées présentent un risque plus élevé de comorbidité pouvant influencer l'immunité. Il peut également y avoir une différence entre le groupe de personnes vaccinées et le groupe de personnes non vaccinées dans la mesure où elles se protègent contre les infections, par exemple en maintenant la distanciation sociale et en portant un masque facial (3). Les chercheurs tentent de remédier à cette situation en procédant par stratification et correction des cofacteurs (via une comparaison par régression). Le problème est que de nombreux éventuels facteurs de confusion ne sont pas (correctement) enregistrés dans toutes les bases de données : que l'on songe au statut de fumeur et au BMI.

Il ressort clairement de ce qui précède qu'une étude cas-témoins à tests négatifs visant à examiner l'efficacité d'un vaccin ne permet de se prononcer que dans le cadre d'une affection pour laquelle le patient consulte. Mais, la probabilité qu'un patient consulte peut être corrélée à son statut vaccinal. Tant les patients vaccinés que ceux qui ne le sont pas peuvent être plus ou moins enclins à consulter un médecin pour différentes raisons. Il est important que le chercheur essaie d'identifier ce biais et de le corriger (3). Si une personne malade est en contact avec un prestataire de soins de santé, la probabilité qu'elle soit testée ne devrait pas non plus dépendre du parti pris du prestataire. Celui-ci pourrait être influencé par le statut vaccinal, la gravité des symptômes et/ou la comorbidité. Cette forme de biais se rencontre surtout lorsqu'une étude cas-témoins à tests négatifs utilise rétrospectivement des données collectées dans le cadre de la surveillance des agents pathogènes/variants en circulation, les personnes infectées n'étant pas systématiquement toutes testées. Par exemple, les médecins vigies ne testeront pas tous les patients malades parce qu'il n'est pas important d'en savoir plus sur les agents pathogènes/variants en circulation. Il est également possible que l'on teste principalement des personnes non vaccinées parce que l'on suppose qu'elles ne sont pas protégées contre l'agent pathogène que l'on veut surveiller.

Pour obtenir des résultats valides, il est également important de disposer d'une définition correcte du groupe témoin : le groupe témoin peut être composé de personnes dont le test est négatif pour l'agent pathogène/variant étudié, mais chez qui un autre variant, un autre agent causal viral et/ou bactérien a été détecté; ou le groupe témoin est constitué exclusivement de personnes ayant une infection dont l'agent causal ne peut être déterminé. Le premier groupe est plus petit, mais plus spécifique, et il est privilégié en raison d'un moindre risque de biais de sélection. Dans le deuxième groupe, les personnes souffrant d'une exacerbation de BPCO, d'une insuffisance cardiaque ou d'une crise d'asthme peuvent également être incluses. À l'avenir, on peut donc aussi s'attendre à des biais dans les études cas-témoins à tests négatifs portant sur l'effet du vaccin antigrippal, quand il sera très possible qu'une personne vaccinée contre la grippe le soit contre le covid-19 également. On peut remédier à ce problème en excluant du groupe témoin les infections dues au SARS-CoV-2 (2). Et vice versa, cela s'applique aussi aux études portant sur l'effet du vaccin contre le covid-19. L'une des hypothèses des études cas-témoins à tests négatifs est que la vaccination n'exerce aucune influence sur la sensibilité (tant négative que positive) aux autres infections respiratoires. Étant donné que, dans le groupe témoin à tests négatifs, le syndrome infectieux peut être dû à plusieurs autres germes, il faudrait déjà un effet important et durable pour influencer de manière significative l'efficacité du vaccin à l'étude (tel que le vaccin antigrippal) (2).

# **Conclusion**

Pour que les résultats obtenus avec les études cas-témoins à tests négatifs prospectives observationnelles puissent être considérés comme fiables et extrapolables, il est nécessaire de bien définir le syndrome clinique et d'utiliser un test spécifique ; il faut aussi que la décision de tester ne dépende pas du statut vaccinal et que l'on surveille suffisamment de facteurs de confusion importants. Ces études ne permettent de se prononcer que sur une affection symptomatique pour laquelle le patient a consulté un médecin et a été pris en charge.

#### Références

- 1. Michiels B. Les avantages et les désavantages de l'étude cas-témoins sur un échantillon. MinervaF 2016;15(4):105-6.
- 2. Chua H, Feng S, Lewnard JA, et al. The use of test-negative controls to monitor vaccine effectiveness: a systematic review of methodology. Epidemiology 2020;31:43-64. DOI: 10.1097/EDE.00000000001116
- 3. Ainslie KE, Shi M, Haber M, Orenstein WA. On the bias of estimates of influenza vaccine effectiveness from test-negative studies. Vaccine 2017;35:7297-301. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.10.107