Minerva f

Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Editorial Information du patient : comprendre les risques 113
P. Chevalier

Minerva Asthme chronique : en ajout aux corticostéroïdes inhalés, LABA ou anti-leucotriènes ? 114
P. Chevalier

BPCO : pas de plus-value de l'association de tiotropium avec fluticasone et salmétérol 116
JP. Sturtewagen

En cas de SAOS léger, moins de somnolence avec une CPAP ? 118
D. Pevernagie, T. Poelman

Varénicline et cytisine pour arrêter de fumer 120
A. De Sutter

Diminuer l'homocystéinémie pour réduire le risque de thromboembolie veineuse ? 122
P. Chevalier

Vitamine B_6, B_{12} ou acide folique : efficace sur les capacités cognitives ? 124
G. Laekeman

Aspirine pour la prévention cardio-vasculaire : à quelle dose ? 126
P. Chevalier

Suites en bref 127

Glossaire

Octobre 2007
volume 6 ~ numéro 8

Belgique - België
P 301.119
depôt Bruxelles X

Annexe à la Revue de la Médecine Générale ~ Mensuel ne paraissant ni en juillet ni en août

Colophon

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

collaborateurs

- **Comité de rédaction**
  Rédacteur général : Marc De Meyere
  Rédacteurs en chef : Pierre Chevalier, Mieke van Driel
  Bureau de rédaction : Anne Vanwelde, Tom Poelman
- **Membres de la rédaction**
  Jean-Luc Belche, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Michel Roland, Etienne Vermeire
- **Secrétariat de rédaction**
  Minerva F : Anne De Waele
  CAMG-UCL, Tour Pasteur 53/5360
  B-1200 Bruxelles
  02 764 53 44
  dewaele@uclouvain.be

Minerva secrétariat central : Brenda Dierickx
UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
09 332 24 55 ~ 09 332 49 67
redactie@minerva-ebm.be

- **Traductions**
  Christine Vandevelde, Pierre Chevalier, Tom Poelman, Kris Soenen, Mieke van Driel
- **Conception graphique et mise en pages**
  Kris Soenen
- **Imprimeur**
  Drukkerij Sint Joris ~ Merendree
- **Editeur responsable**
  Marc De Meyere, Bergbos 233
  B-9820 Merelbeke

Conflits d'intérêt

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

avec le soutien de

Minerva est réalisé avec le soutien de l'Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), de la SSMG, de Domus Medica et du Collège Intermutualiste.

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

octobre 2007

Ont collaboré à ce numéro :

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezonheidszorg, Universiteit Gent
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, Katholieke Universiteit Leuven
- D. Pervernagie, Departement Respiratoire Ziekten en Centrum voor Slaapstoornissen, Universitair Ziekenhuis Gent
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezonheidszorg, Universiteit Gent
- JP. Sturtewagen, Project Farmaka, Gent

Information du patient : comprendre les risques

P. Chevalier

Comprendre un tout

Quand un patient de 50 ans vient nous consulter pour un mal de gorge et que nous lui trouvons des chiffres de pression artérielle trop élevés, nous l'invitons à contrôler ces chiffres et, au fil du suivi, nous allons entreprendre, au rythme du patient et avec son assentiment, un bilan de l'ensemble de ses facteurs de risque cardio-vasculaires. Nous établissons ainsi un score de risque pour notre patient. Cette démarche nécessite, entre autres, une information de notre part sur la notion de facteur de risque au point de vue santé dans un ou plusieurs domaine(s) particulier(s). Cette information doit être fiable, c'est-à-dire basée sur des preuves (EBM), adaptée à la personne (compréhensible, adaptée au contexte social, linguistique et culturel du patient). La compréhension, par le patient, de ce qu'est un risque cardio-vasculaire de x% ou un risque d'avoir une glycémie trop élevée par exemple, ou encore du bénéfice de x% qu'il pourrait obtenir grâce à un traitement qui diminuerait le risque, reste un sujet d'étude permanent.

Tout comprendre

Woloshin et coll.[1] ont évalué l'intérêt de remettre au patient un document lui donnant les notions nécessaires à la compréhension d'un risque médical qu'il court, explicitant les notions de probabilités et de modifications de probabilités. Ils enregistrent des scores de compréhension « passables » (au moins 75/100) meilleurs dans le groupe ayant reçu la brochure spéciale plutôt qu'une brochure sur un bon état de santé en général. Dans le groupe revenus élevés, les scores « passables » sont respectivement de 81 et 75% et dans le groupe revenus inférieurs de 44 et 26%. Si cette étude montre l'apport possible d'une telle brochure, elle montre aussi l'important fossé de compréhension entre les deux groupes socioculturels, certainement non comblé par cette intervention. Ceci souligne, à nouveau, toute l'importance d'une information adaptée à l'interlocuteur et à ses attentes, dans une relation de confiance qui s'inscrit dans le travail quotidien des professionnels de santé, des associations de malades indépendantes, de l'entourage du patient. Les limites d'une information tout public sont ainsi également rappelées. Certains milieux estiment cependant qu'une telle information est actuellement insuffisante en Europe et qu'elle doit être développée... avec la collaboration étroite des firmes pharmaceutiques.

Comprendre les risques

Le Forum Pharmaceutique mis sur pied par la Commission Européenne, et particulièrement son groupe de travail sur l'information-patient, défend en effet la levée de tout obstacle à une communication directe des firmes pharmaceutiques vers les patients. Cinq associations (Health Action International Europe, Association Internationale de la Mutualité, Bureau Européen des Unions de Consommateurs, Collectif Europe et Médicament et l'International Society of Drug Bulletins) se sont regroupées[2,3] pour s'opposer à de tels projets qui représentent un risque très important de diffusion d'une information non strictement fiable (par son caractère incomplet, par l'absence de preuves des arguments avancés), non comparative (vis-à-vis des autres traitements médicamenteux, par rapport aux thérapies non médicamenteuses, face à l'option de ne pas traiter vu l'évolution naturelle de la maladie), ne recadrant pas l'intervention parmi les moyens préventifs et non adaptée à l'utilisateur[2]. L'analyse, par ces associations, d'un premier projet élaboré par le groupe de travail européen montre combien ce projet est indigent et éloigné de documents déjà élaborés suivant des critères de rigueur et de transparence par des professionnels de santé en collaboration avec des représentants des patients. Les cinq associations réclament, de commun accord, une information-santé pertinente pour des citoyens responsables[3]. Minerva s'associe à cette demande de préserver une information des patients non basée sur une logique commerciale et demeurant pertinente, en rappelant aussi le rôle essentiel des soignants dans la communication individualisée, c'est-à-dire adaptée, d'une information basée sur des preuves.

1. *Woloshin S, Schwartz LM, Welch HC. The effectiveness of a primer to help people under-stand risk. Ann Intern Med 2007;146:256-65.*
2. *Mainmise des firmes sur l'information-santé: une mascarade européenne. http://www.prescrire.org/*
3. *ISDB. http://www.isdbweb.org/pag/index.php*

Asthme chronique: en ajout aux corticostéroïdes inhalés, LABA ou anti-leucotriènes ?

Question clinique

En cas d'insuffisance du contrôle de l'asthme par un traitement par corticostéroïdes inhalés, est-il plus efficace et sûr d'y ajouter des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ou des $ß_2$-mimétiques à longue durée d'action ?

Analyse
P. Chevalier

Référence

Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

Résumé de l'étude

Contexte

Les corticostéroïdes inhalés (ICS) constituent la base du traitement chronique de l'asthme[1]. S'ils sont insuffisants pour contrôler l'asthme de manière satisfaisante, en complément, un $ß_2$-mimétique à longue durée d'action (LABA) est généralement recommandé. Une alternative est l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (LTRA). Dans les RCTs comparant ces 2 traitements : soit les LABA sont supérieurs (1 étude[2]), soit il n'y a pas de différence significative (4 études, dont une précédemment analysée dans Minerva[3]).

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL et Cochrane Airways Group Specialised Register (CENTRAL)
- revues dans le domaine respiratoire, références dans les publications, résumés de congrès
- consultation des auteurs des publications et des firmes concernées.

Etudes sélectionnées

- études randomisées, contrôlées, d'une durée minimale de 28 jours
- avec évaluation de l'ajout d'un $ß_2$-mimétique à longue durée d'action (salmétérol, 9 études, ou formotérol, 2 études) ou d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (montélukast, 9 études ou zafirlukast, 2 études) à des corticostéroïdes inhalés
- dans l'asthme chronique chez l'adulte ; absence d'étude chez l'enfant
- toutes les études autorisent le recours à des $ß_2$-mimétiques à courte durée d'action ou à des corticostéroïdes oraux en cas de besoin, ainsi qu'à tout autre traitement (stable) de l'asthme
- pas de biais de publication au funnel plot.

Population étudiée

- total de 15 RCTs ; 11 (6 030 patients, dont seulement 80 enfants, âge moyen 35-44 ans) fournissent des données suffisantes pour une sommation
- patients inclus : valeurs de VEMS à 66-76% des valeurs prédictives.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre de patients présentant une exacerbation d'asthme nécessitant une courte cure de corticostéroïdes systémiques (résultats dans 6 études)
- critères secondaires : autres mesures de la sévérité des exacerbations (hospitalisations p. ex.), contrôle de l'asthme (tests respiratoires, score symptomatique, jours et/ou nuits asymptomatiques, qualité de vie, recours à des $ß_2$-mimétiques, mesures de l'inflammation (éosinophilie par ex), effets indésirables
- **analyse de sensibilité** en fonction de la qualité des études
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- durée des études : de 4 à 48 semaines
- réduction des exacerbations : 11% sous LABA ; 9% sous LTRA
- différents critères secondaires : résultats généralement en faveur des LABA versus LTRA (*voir tableau*)
- pas de différence significative pour : arrêts en raison d'effets indésirables ou de mauvais contrôle de l'asthme, hospitalisation, ostéopénie/ostéoporose, effets indésirables sévères ou total des effets indésirables, céphalées ou événements cardio-vasculaires.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les patients présentant un asthme insuffisamment contrôlé par de faibles doses de corticostéroïdes inhalés, l'ajout d'un LABA est supérieur à celui d'un LTRA en termes de prévention d'exacerbations nécessitant de recourir à des corticostéroïdes systémiques, d'amélioration de la fonction pulmonaire et des symptômes ainsi que pour le recours à des $ß_2$-mimétiques.

Financement : *Nederlands Astma Fonds, NHS Research and Development UK et l'auteur principale.*

Conflits d'intérêt *: F. Ducharme mentionne avoir reçu des fonds pour diverses collaborations ou consultances de la part de plusieurs firmes commercialisant les médicaments évalués dans cette méta-analyse.*

Références

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org.*
2. *Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. Respir Med 2003;97:234-41.*
3. *Kegels E. Montélukast versus salmétérol en ajout au fluticasone dans l'asthme modéré persistant. MinervaF 2005;4(1):2-4.*
4. *Ducharme FM, Di Salvio F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2004, Issue 1.*
5. *Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004, Issue 1.*
6. *Sturtewagen JP. Intérêt de doubler la dose des corticostéroïdes en cas d'échec du traitement de l'asthme? MinervaF 2005;4(1):8-10.*
7. *Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Astma bij volwassenen. Huisarts Nu 2003;32:275-300.*
8. *Montelukast: aucune place actuellement dans l'asthme. Rev Prescr 1999;19:323-7.*
9. *Martindale. The complete drug reference. 35th edition 2007.*
10. *Chevalier P. Asthme et $ß_2$-mimétiques à longue durée d'action. MinervaF 2007;6(6):87-9.*

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse suit une méthodologie rigoureuse et bénéficie également de la bonne valeur méthodologique de la plupart des études incluses (8 études avec un score de Jadad de 5/5). Il n'y a cependant pas d'évaluation de l'adhérence thérapeutique au cours des études. Les auteurs indiquent dans leur analyse en sous-groupes et dans la conclusion de leur discussion, qu'une association fixe de $ß_2$-mimétiques à longue durée d'action (LABA) et de corticostéroïdes inhalés (ICS) diminue mieux le risque d'exacerbations qu'une association libre. Ils mentionnent cependant eux-mêmes qu'il s'agit, dans ce cas, d'une comparaison indirecte et que le risque initial n'est pas identique dans les deux sous-groupes. Leur conclusion semble donc bien abusive dans le cadre d'une analyse en evidence-based medicine, d'autant plus qu'il s'agit d'une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration. Faut-il mettre cette « erreur » en relation avec les conflits d'intérêt déclarés ?

Résultats en perspective

La pertinence clinique des différences statistiquement significatives observées nous semble limitée. Les résultats ne permettent pas de conclusions pour les enfants. Les LTRA sont moins efficaces que les corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme[4], mais ils peuvent être un deuxième choix en cas d'intolérance aux ICS[1]. Leur ajout aux corticostéroïdes inhalés apporte un bénéfice modeste dans l'amélioration de la fonction respiratoire, et leur rôle épargnant pour la dose de corticostéroïdes à utiliser est mal établie mais apparaît également limité[5]. Dans cette méta-analyse, Les LABA sont plus performants que les LTRA en ajout aux ICS. Les résultats pourraient cependant être influencés, selon les auteurs, par l'âge des patients, la réversibilité du spasme, le tabagisme, la sévérité initiale de l'asthme, le type d'asthme (éosinophilique ou non), les facteurs déclenchants (rhinite allergique), l'observance, etc. Cette méta-analyse ne permet pas de situer les LTRA vis-à-vis d'autres alternatives de deuxième choix en ajout thérapeutique aux ICS après les LABA : doublement des doses de corticostéroïdes[6], théophyllines. Les guidelines internationaux[1] reconnaissent cette supériorité d'efficacité des LABA sur les LTRA en ajout aux ICS dans l'asthme, tout en n'étant pas suffisamment précis, dans leur tableau résumé, sur la stratégie progressive de choix à respecter. Les guidelines belges néerlandophones[7], plus anciens, n'accordent pas de place aux antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Effets indésirables

Les effets indésirables du montélukast et du zafirlukast sont rares, céphalées principalement, ou vascularite peut-être (très rare et lien mal établi)[8]. Une autre source[9] y ajoute les risques de réaction allergique (urticaire, angioedème, réaction anaphylactique), œdème, agitation et, pour le zafirlukast des risques d'hépatotoxicité parfois sévère. Pour les LABA dans l'asthme, nous avons récemment discuté dans Minerva de leurs avantages et risques potentiels d'augmentation d'exacerbations sévères et même de décès versus placebo[10].

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre que, en cas d'asthme modéré non suffisamment contrôlé par corticostéroïdes inhalés chez un adulte, l'ajout d'un $ß_2$-mimétique à longue durée d'action est plus efficace que l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. La stratégie thérapeutique proposée dans différents guidelines correspond à cette observation : les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont une deuxième option pour l'ajout d'un traitement aux corticostéroïdes inhalés, comme les théophyllines ou le doublement des doses de corticostéroïdes inhalés, sans études comparatives entre ces trois options.

*Tableau : Résultats statistiquement significatifs en faveur de l'ajout de LABA plutôt que de LTRA, avec mesure de la différence utilisée pour chaque critère : risque relatif, NST, **différence moyenne standardisée** (SMD), différence moyenne pondérée, pourcentage, rapport de risque.*

Critère	Unité de mesure pour la différence	Différence
Exacerbations avec corticostéroïdes systémiques	RR (IC à 95%)	0,83 (0,71 à 0,97)
Eviter une exacerbation/48 semaines	NST (IC à 95%)	38 (23 à 247)
PEFR matinal	L/min (IC à 95 %)	16 (13 à 18)
PEFR vespéral	L/min (IC à 95 %)	12 (9 à 15)
VEM_s	ml (IC à 95%)	80 (60 à 100)
Jours asymptomatiques	% de jours (IC à 95%)	6 (2 à 11)
Recours à des $ß_2$-mimétiques	Puffs/jour (IC à 95%)	-0,5 (-0,2 à -1)
Qualité de vie	Global Asthma QoL	0,1 (0,05 à 0,2)
Score des symptômes	SMD	- 0,2 (-0,1 à -0,3)
Réveils nocturnes	Nombre/semaine (IC à 95%)	- 0,1 (-0,06 à -0,2)
Satisfaction du patient	RR (IC à 95%)	1,12 (1,07 à 1,16)
Arrêts de traitement	Risk Ratio (IC à 95%)	0,83 (0,73 à 0,95)

BPCO : pas de plus-value de l'association de tiotropium avec fluticasone et salmétérol

Question clinique

Quelle est l'efficacité clinique du tiotropium associé au salmétérol ou au salmétérol plus fluticasone versus tiotropium seul chez des patients présentant une BPCO modérée ou sévère ?

Analyse
JP. Sturtewagen

Référence

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.

Résumé de l'étude

Contexte

Les ß$_2$-mimétiques à longue durée d'action et les anticholinergiques à longue durée d'action entraînent une bronchodilatation via des mécanismes d'action différents, alors que les corticostéroïdes inhalés présentent un effet anti-inflammatoire. Le traitement de la BPCO par une association de ces produits pourrait avoir un effet majoré comparé à la monothérapie. Ceci n'a cependant pas encore été montré.

Population étudiée

- patients >35 ans présentant une BPCO modérée ou sévère, recrutés au sein de 27 cliniques canadiennes
- antécédents de >10 années-paquets de tabac et d'une exacerbation de BPCO dans l'année écoulée
- exclusion : asthme ou insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche
- inclusion : 449 patients (42 à 46% de femmes) d'un âge moyen de 68 ans.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique
- participants répartis en trois groupes de traitement durant une année : tiotropium (T) 18 µg une fois par jour + placebo bid (n=156) ; tiotropium 18 µg une fois par jour + salmétérol (S) 50 µg bid (n=148) ; tiotropium 18 µg une fois par jour + salmétérol 50 µg bid + fluticasone (F) 500 µg bid (n=145)
- suivi par contact téléphonique mensuel et consultation à 4, 20, 36 et 52 semaines.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre de patients présentant une exacerbation de BPCO pour laquelle un traitement à base de corticostéroïdes systémiques et/ou d'antibiotiques est nécessaire
- critères de jugement secondaires : nombre moyen d'exacerbations de BPCO par année- patient, nombre total d'exacerbations requérant une aide médicale urgente, nombre d'hospitalisations pour BPCO ou autres causes, qualité de vie, mesure de la dyspnée et de la fonction respiratoire (VEMS)
- analyse en **intention de traiter**.

Résultats

- > 40% des patients du groupe tiotropium et du groupe tiotropium + salmétérol versus 25% du groupe tiotropium + salmétérol + fluticasone arrêtent le médicament évalué et > 50% ont continué avec un traitement (en ouvert) à base de corticostéroïdes inhalés et de ß$_2$-mimétiques à longue durée d'action
- pas de différence significative dans le pourcentage de patients qui présentent une exacerbation entre le groupe traité par tiotropium + placebo (62,8%) versus tiotropium + salmétérol (64,8%; **RAR** -2,0%; IC à 95% de -12,8 à 8,8) ; pas plus de différence significative entre le groupe tiotropium + placebo versus groupe tiotropium + salmétérol + fluticasone (60%; RAR 2,8%; IC à 95% de -8,2 à 13,8)
- en comparaison avec le groupe tiotropium + placebo, nombre significativement plus faible d'hospitalisations pour cause d'exacerbation de BPCO et amélioration significative de la fonction pulmonaire dans le groupe tiotropium + salmétérol + fluticasone
- meilleure amélioration de la qualité de vie tant dans le groupe tiotropium + salmétérol que dans le groupe tiotropium + salmétérol + fluticasone en comparaison avec le groupe tiotropium + placebo.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que pour les patients atteints de BPCO modérée ou sévère, l'ajout de fluticasone + salmétérol à un traitement de tiotropium ne réduit pas le nombre d'exacerbations, mais améliore la fonction respiratoire, la qualité de vie et la fréquence d'hospitalisation.

Financement : *Canadian Institutes of Health Research et l'Ontario Thoracic Society.*

Conflits d'intérêt : *Tous les auteurs ont précédemment reçu un soutien financier de diverses firmes pharmaceutiques, dont les producteurs du tiotropium, salmétérol et fluticasone.*

Références

1. *www.goldcopd.com*
2. *National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE-guideline: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE, February 2004.*
3. *Revision des recommandations "GINA" sur l'asthme, et "GOLD" sur la BPCO. Folia Farmacotherapeutica 2007;34:1-6.*
4. *Sturtewagen JP, Chevalier P. Bronchodilatateurs : les anticholinergiques en premier choix dans la BPCO? MinervaF 2007;6(4):52-4.*
5. *Lemiengre M, van Driel M. Marketing de critères primaires et secondaires. [Editorial] MinervaF 2006;5(6):81.*
6. *van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. Chest 2006:129:509-17.*
7. *Smeele IJM, van Weel C, van Schayck CP, et al. NHG-Standaard COPD. Huisarts Wet 2007;50:362-79.*

Considérations sur la méthodologie

La puissance de l'étude avait été calculée pour 5% de sorties d'étude ; les sorties d'étude sont cependant particulièrement élevées : 39% des patients inclus interrompent le traitement évalué, notamment dans les deux groupes qui ne sont pas traités par corticostéroïdes inhalés. L'analyse faite en intention de traiter essaie de pallier ce problème, mais peut également biaiser les résultats. L'intention des auteurs était d'inclure dans l'étude des patients présentant une BPCO modérée et sévère[1]. En pratique, les patients inclus semblent présenter surtout une BPCO sévère. La proportion des patients inclus qui, selon les recommandations actuelles de GOLD et de NICE[1,2], devraient être traités avec des corticostéroïdes inhalés n'est pas claire. Même si la place des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO reste imprécise[1,3], ils sont recommandés pour les patients présentant une BPCO sévère à très sévère ainsi que des exacerbations fréquentes (d'après NICE : deux ou plus par an) dans les trois dernières années.

Le protocole de l'étude n'a pas prévu de comparaison entre le bras T + S et le bras T + S + F et est d'ailleurs de puissance insuffisante à cet effet. Il manque à cette étude un groupe placebo pur ; chaque patient reçoit, en effet, un traitement chronique actif. Les chercheurs partent apparemment de l'idée que le tiotropium peut être considéré comme un traitement de base. Ils ne tiennent pas compte des recommandations tant de GOLD que de NICE qui accordent une place aux bronchodilatateurs à longue durée d'action (tiotropium, salmétérol, formotérol) dans le traitement de la BPCO si les patients continuent à présenter de la dyspnée malgré l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs à courte durée d'action[1,2], et pour un confort d'utilisation plus grand.

Interprétation des résultats

Le tiotropium est considéré comme une alternative aux $ß_2$-mimétiques à longue durée d'action pour le traitement symptomatique des patients atteints de BPCO. Mais l'efficacité des $ß_2$-mimétiques est beaucoup mieux établie dans des études cliniques. D'autres études, à plus long terme, confirment que les $ß_2$-mimétiques, associés ou non avec des corticostéroïdes inhalés, sont plus efficaces qu'un placebo en termes d'amélioration de la fonction respiratoire et de certains paramètres cliniques. Une toxicité potentielle des $ß_2$-mimétiques et une efficacité supérieure potentielle des anticholinergiques ont suscité un intérêt pour le tiotropium qui est le seul anticholinergique à longue durée d'action[4]. Cette étude d'Aaron et coll. montre l'absence de différence pour le critère primaire. Il y a, pour le groupe T + S + F, une différence statistiquement significative pour les critères secondaires versus groupe T, mais il n'est pas possible de tirer des conclusions claires et bien étayées sur cette base[5].

Autres études

Une efficacité statistiquement plus importante de l'association de tiotropium avec du formotérol sur les paramètres de la fonction respiratoire n'est décrite que dans une seule petite étude (très) courte[6]. Cette recherche, en ouvert, en permutation, inclut 95 patients durant trois fois deux semaines et ne mentionne pas de critères de jugement cliniques. Malgré ces maigres preuves, ce traitement est souvent prescrit.

Pour la pratique

Les résultats de cette étude indépendante ne modifient en rien les guides de pratique validés actuels. Ceux-ci recommandent d'utiliser un anticholinergique ou un $ß_2$-mimétique à la demande. Les bronchodilatateurs à longue durée d'action sont à prendre en considération si le patient reste dyspnéique malgré le bronchodilatateur à courte durée d'action. Les corticostéroïdes inhalés peuvent être ajoutés à ce traitement chez les patients présentant une BPCO sévère à très sévère et de fréquentes exacerbations. Etant donné que les patients atteints de BPCO ne forment pas un groupe homogène, il est adéquat de considérer la réponse clinique à l'un ou l'autre de ces traitements comme un critère valide de choix[1,2].

Conclusion de Minerva

Cette étude incluant des patients présentant une BPCO modérée ou sévère et prenant tous du tiotropium, ne montre pas de plus-value de l'ajout d'un deuxième bronchodilatateur et d'un corticostéroïde inhalé sur le nombre d'exacerbations, mais un bénéfice pour des critères secondaires. Le taux de sorties d'étude est important, surtout dans les groupes ne recevant pas de corticostéroïdes inhalés. Les guides de pratique pour la BPCO actuels restent d'application : suivant les besoins du patient, un anticholinergique ou un $ß_2$-mimétique sera utilisé à partir du stade II de BPCO et un corticostéroïde inhalé à partir du stade III si des exacerbations fréquentes sont observées et ce dernier traitement ne sera poursuivi qu'en cas de réponse clinique favorable[7].

Noms de marque

Tiotropium: Spiriva®
Salmétérol: Serevent®
Salmétérol + fluticasone: Seretide®

En cas de SAOS léger, moins de somnolence avec une CPAP ?

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une délivrance d'air sous pression positive continue (CPAP) versus placebo sur la somnolence diurne de patients présentant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) léger à modéré ?

Analyse

D. Pevernagie
T. Poelman

Référence

Marshall NS, Barnes M, Travier N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:430-4.

Résumé de l'étude

Contexte

La délivrance d'air sous pression positive continue prévient l'obstruction des voies respiratoires durant le sommeil[1] et diminue la somnolence diurne chez des patients présentant un SAOS sévère (index apnées-hypopnées > 30/h)[2]. Dans les guides de pratique, la CPAP est considérée comme un traitement de premier choix en cas de SAOS modéré à sévère[3]. L'efficacité de la CPAP sur la somnolence diurne chez des patients présentant un SAOS léger à modéré (5/h < index d'apnées-hypopnées <30/h) n'avait pas encore été évaluée.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE (de 1994 à 2004)
- "connaissances personnelles des auteurs", RCTs antérieures, méta-analyses et synthèses (y compris celles de la Cochrane Collaboration).

Etudes sélectionnées

- études randomisées, contrôlées, d'une durée d'au moins un mois
- évaluant une CPAP titrée manuellement versus placebo (prise d'un comprimé oral placebo ou CPAP factice) ou versus traitement conservateur (avis pour une perte de poids, hygiène du sommeil, abstention d'alcool et de sédatifs)
- chez des patients avec un SAOS léger à modéré (5/h< index d'apnées-hypopnées<30/h)
- 296 études identifiées ; 7 incluses
- total de 418 patients (25 à 125 par étude)
- groupe contrôle : prise de comprimés (N=4) ; traitement conservateur (N=2); CPAP factice (N=1)
- durée d'étude : 3 à 24 semaines
- sorties d'étude : de 6 à 33%.

Population étudiée

- âge moyen : 44 à 54 ans
- 52 à 86% d'hommes
- BMI moyen : 29 à 33 kg/m²
- Epworth Sleepiness Scale (ESS) avant traitement : 10 à 14.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : efficacité moyenne de la CPAP sur la somnolence diurne versus placebo, évaluée par l'**Epworth Sleepiness Scale** (ESS), le **Maintenance of Wakefulness Test** (MWT) et le **Multiple Sleep Latency Test** (MSLT)
- en fonction de l'hétérogénéité, analyse en modèle d'effets fixes ou aléatoires.

Résultats

- CPAP versus placebo : amélioration significative de l'ESS de 1,2 points (IC à 95% de 0,5 à 1,9 ; p=0,001) (N=7)
- MWT significativement amélioré de 2,1 minutes (IC à 95% de 0,5 à 3,7 ; p=0,011) (N=2)
- diminution du MSLT de 0,2 minute (IC à 95% de -1,0 à 0,6 ; p=0,74) (N=4).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la CPAP diminue la somnolence subjective et augmente la vigilance objective chez des patients présentant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil léger à modéré. L'efficacité sur la somnolence est cliniquement peu pertinente.

Financement : *Massey University et Sleep Wake Research Centre*

Conflits d'intérêt : *Aucun n'est déclaré.*

Références

1. *Sullivan CE, Issa FC, Bethon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981;1:862-5.*
2. *Patel SR, White DP, Malhotra A, et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. Arch Intern Med 2003;163:565-71.*
3. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea in adults. SIGN 2003. http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/73/index.html*
4. *Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3.*
5. *Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Arch Intern Med 2007;167:757-64.*
6. *Lam B, Sam K, Mok WY, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. Thorax 2007;62:354-9.*
7. *Syndrome d'apnées obstructives du sommeil : attention à la somnolence diurne. Rev Prescr 2007;27:201-6.*
8. *Stradling J. Obstructive sleep apnoea. BMJ 2007;335:313-4.*

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ne consultent qu'une seule banque de données (MEDLINE) pour leur recherche systématique dans la littérature et ont, complémentairement, recours à leurs « connaissances personnelles », sans préciser en quoi elles consistent. Un biais de citation est donc possible. Il faut souligner que deux chercheurs sont les premiers auteurs de trois publications incluses (sur un total de sept). Suivant les auteurs, le funnel plot (non publié) ne montre pas de biais de publication, mais cette méthode n'est pas fiable quand il y a peu d'études (sept dans ce cas). La qualité méthodologique des études est modérée (score de Jadad 3/5). Seule une étude compare la CPAP avec une CPAP factice (n'améliorant pas, au niveau polysomnographique, les troubles respiratoires durant le sommeil). La pression de la CPAP devant être régulièrement adaptée, une évaluation en double aveugle n'est également pas possible dans ce cas. Plus de la moitié des études est en permutation. Une analyse secondaire des études soit en permutation soit en parallèle montre cependant une efficacité de la CPAP dans les deux cas. Aucune étude ne protocole une période de lavage, ce qui entraîne un risque d'effet résiduel. Le taux de sorties d'étude est, dans certaines recherches, supérieur à 30%, ce qui limite également la validité des résultats.

Interprétation des résultats

Les chercheurs ont utilisé, comme critère d'inclusion, un index d'apnées-hypopnées (AHI) > 5 et <30. Cet index ne possède qu'une faible valeur prédictive de la sévérité de la somnolence diurne et des autres symptômes associés à un syndrome d'apnées du sommeil[4]. Le score ESS moyen étant de 10 à 14 pour les patients inclus, nous pouvons en conclure que ceux-ci présentent un syndrome d'apnées du sommeil léger. L'amélioration subjective du sommeil, mesurée par l'ESS est parallèle à l'amélioration objective de ce critère, mesurée par le MWT, mais il n'en est pas de même pour le MSLT. C'est surtout la tendance à tomber endormi à des moments inappropriés (mesurée par le MWT) qui est gênante et diminuer cette propension est cliniquement plus pertinent que d'augmenter le temps de latence du sommeil (MSLT) quand il est permis de s'assoupir. La pertinence de l'ampleur d'effet pour le MWT pose question. Il est dommage que cette étude n'évalue pas les complications cliniques de ce syndrome, mais leur durée est trop courte pour se faire et, d'autre part, nos connaissances quant à ces complications restent imprécises. Si ce syndrome semble, à court terme, altérer les performances cognitives et augmenter le risque d'accidents liés à la somnolence, un risque accru d'hypertension artérielle n'est pas clairement établi, pas plus qu'un lien avec une surmortalité ; un lien avec les maladies cardio-vasculaires est controversé. Un risque plus élevé d'insuffisance respiratoire diurne et d'hypertension artérielle pulmonaire est cependant présent chez les patients cumulant BPCO et SAOS[7].

La nomenclature belge autorise un remboursement de la CPAP pour les patients présentant un SAOS avec un AHI > 20.

Autres études

Une récente synthèse Cochrane (36 RCTs incluant un total de 1 718 patients)[4] effectue une analyse en sous-groupes qui ne montre aucune différence entre les études incluant des formes léères, modérées ou sévères de ce SAOS ; par contre, elle montre une différence entre études en permutation et recherches en groupe parallèles : l'efficacité de la CPAP paraît plus importante dans les études en groupes parallèles de patients avec un score ESS>14. Une telle efficacité n'est pas observée dans les études avec permutation. Pas davantage de lien entre AHI initial et réponse à la CPAP. Les trois études avec groupes parallèles montrent une amélioration en faveur de la CPAP pour le fonctionnement physique et la qualité de vie évaluée au questionnaire SF-36. Les études évaluant l'effet sur la pression artérielle montrent une diminution de cette pression sous CPAP. Une méta-analyse récente y ajoute que l'efficacité est d'autant plus grande que l'AHI augmente[5]. La pertinence clinique de ces résultats reste imprécise, les études se déroulant sur moins de douze mois. Une supériorité de la CPAP sur des médicaments en termes d'amélioration de la somnolence ou d'autres critères des SAOS reste à préciser[4,6]. La plupart des études observent moins de sorties avec la CPAP[4].

Conclusion de Minerva

Cette étude chez des patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil (SAOS) léger à modéré conclut que, versus placebo, la délivrance d'air sous pression positive continue (CPAP) diminue la perception subjective de somnolence diurne. Les études incluses sont cependant de courte durée et l'efficacité montrée est cliniquement peu pertinente. Les risques pour la santé des formes légères à modérées de SAOS sont mal connus et la CPAP est un traitement contraignant. Nous ne disposons donc pas actuellement des preuves nécessaires pour recommander la CPAP en cas de SAOS léger à modéré. Ces conclusions ne concernent pas les patients présentant une forme sévère de SAOS.

Varénicline et cytisine pour arrêter de fumer

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de la varénicline et de la cytisine pour arrêter de fumer ?

Analyse
A. De Sutter

Référence
Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.

Résumé de l'étude

Contexte

La cytisine et la varénicline sont des agonistes partiels des récepteurs nicotiniques, c'est-à-dire que ces substances provoquent la libération de dopamine (comme la nicotine) avec diminution des signes de sevrage en cas d'arrêt du tabagisme (effet agoniste). Par leur activité antagoniste, elles entraînent une diminution de la satisfaction liée au tabagisme. Ce sont donc des facilitateurs théoriques de l'arrêt du tabac.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL et des auteurs de rapports d'étude.

Etudes sélectionnées

- études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, d'une durée d'au moins 6 mois
- 6 études varénicline versus placebo, dont 3 avec un bras bupropion
- 1 étude avec la cytisine
- population d'étude : de 370 à 1 200 sujets.

Population étudiée

- sujets adultes jeunes (âge moyen de 40 à 50 ans)
- en bonne santé (morbidité physique ou psychiatrique = exclusion)
- avec un tabagisme moyen >20 cigarettes par jour
- disposés à arrêter de fumer
- groupes comparables.

Mesure des résultats

Critère primaire : arrêt du tabagisme avec preuve biochimique (mesure du taux de CO dans l'air expiré) au moins six mois après le début du traitement.

Résultats

- 4 études varénicline versus placebo évaluant le taux d'arrêt à un an : OR sommé varénicline versus placebo à 3,22 (IC à 95% de 2,43 à 4,27) ; OR sommé varénicline versus bupropion à 1,66 (IC à 95% de 1,28 à 2,16)
- 2 études non incluses : 1 étude sur la sécurité, 1 étude sur les rechutes
- effet indésirable le plus fréquent : nausées transitoires
- 1 étude cytisine versus placebo : OR à 24 mois de 1,77 (IC à 95% de 1,30 à 2,40).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la varénicline, versus placebo, triple environ la chance d'un arrêt confirmé du tabac. Les données disponibles montrent une efficacité supérieure à celle du bupropion. Pas de donnée disponible quant à une activité préventive des rechutes pour la varénicline. Une supériorité de celle-ci sur les substituts nicotiniques n'est pas évaluée. Les données actuelles (une étude) sont insuffisantes pour montrer une efficacité de la cytisine.

Financement : *cette méta-analyse n'a pas été financée par l'industrie pharmaceutique ni par un autre groupe d'intérêts.*

Conflits d'intérêt : *les auteurs déclarent n'avoir aucun lien ni avec l'industrie pharmaceutique ni avec un autre groupe d'intérêts.*

Références

1. *Coleman T. ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support. BMJ 2004;328:397-9.*
2. *Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004, Issue 3.*
3. *Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 1.*
4. *Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 2003;326:1167-70.*
5. *Varénicline. Sevrage tabagique: pas mieux que la nicotine. Rev Prescr 2006;26:645-8.*
6. *Williams KE, Reeves KR, Billing Jr CB, et al. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. Curr Med Res Opin 2007;23:793-801.*
7. *Etter JF. Cytisine for smoking cessation: a literature review and meta-analysis. Arch Intern Med 2006;166:1553-9.*

Considérations sur la méthodologie

La méta-analyse sur la varénicline inclut quatre études : un total de 1 082 participants reçoit de la varénicline pour 941 mis sous placebo. Ces études sont de bonne qualité méthodologique : en double aveugle avec randomisation correcte, suivi suffisant et arrêt du tabagisme confirmé par une mesure du CO dans l'air expiré. Le taux de sorties d'étude est plus important dans le groupe placebo que dans le groupe varénicline. Toutes les analyses sont faites en intention de traiter. Une analyse de sensibilité prenant en compte ce taux de sorties d'étude montre que la varénicline reste supérieure au placebo.

Un avantage pour la varénicline ?

Persister dans son arrêt du tabac semble fort difficile. Malgré un accompagnement intensif, parmi des personnes fortement motivées, seule une seule sur treize maintiendra son arrêt[1]. Les aides médicamenteuses étaient, à ce jour, limitées aux substituts nicotiniques et au bupropion. Ces deux produits sont d'une efficacité semblable avec un doublement environ de l'arrêt du tabagisme versus placebo[2,3]. D'autres médicaments efficaces sont les bienvenus. Grâce à la varénicline 21,4% des participants arrêtent de fumer, pour 8% de ceux sous placebo. Avec les substituts nicotiniques, le pourcentage moyen est de 16,9% versus 8% avec un placebo (OR 1,59; IC à 95% de 1,15 à 2,19)[2], avec le bupropion de 19% versus 10,2% pour le placebo (OR 1,94; IC à 95% de 1,72 à 2,19)[3]. La varénicline paraît donc supérieure ; les limites de l'intervalle de confiance des OR restent dans le champ de la validité. Cette différence n'est pas sans importance au vu du nombre important de fumeurs. L'interprétation de ces résultats doit cependant rester prudente. Toutes les études évaluant la varénicline sont financées par son producteur (Pfizer) et des synthèses méthodiques récentes indiquent combien, malgré une méthodologie d'étude correcte, des résultats sont souvent davantage en faveur du médicament du fabricant quand c'est lui qui finance l'étude plutôt qu'une autre instance[4].

Effets indésirables

Des nausées légères ou modérées sont principalement déclarées ; d'autres effets indésirables liés à la varénicline sont la constipation, des troubles du sommeil, des céphalées et des rêves anormaux[5]. Ces effets s'amenuisent généralement en cours de traitement. Les effets indésirables augmentent en cas de consommation simultanée de nicotine, problème survenant si le patient fume malgré tout. La varénicline est contre-indiquée durant la grossesse et la prudence est de mise en cas d'insuffisance rénale. En raison d'une légère incidence d'affections cardiaques lors de l'utilisation de varénicline, la FDA avertit qu'une cardiotoxicité ne peut être exclue[5]. Des effets indésirables sont également observés avec le bupropion et les substituts nicotiniques. A l'heure actuelle, il n'est pas possible de déterminer si la varénicline est d'utilisation plus sûre ; des données post commercialisation, concernant davantage de sujets et sur une durée plus longue, sont nécessaires. La vigilance reste, entretemps, de mise.

Autres études

Une nouvelle étude, relativement limitée (251 participants), en double aveugle, contrôlée versus placebo, évalue la sécurité de la varénicline sur un an de suivi. Les effets indésirables sont les nausées (40%), les rêves anormaux (22,7%) et les troubles du sommeil (19,1%). Ils n'ont cependant pas, pour la plupart des participants, motivé un arrêt du traitement. Dans cette étude également, davantage de participants arrêtent leur traitement dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo : après sept jours, 37,7% sous varénicline versus 7,9% sous placebo[6]. Concernant la cytisine : en 2006, une méta-analyse, sur base de dix études (se déroulant dans les années 1967 à 2005 en Bulgarie, Allemagne, Pologne et Russie) a montré son efficacité dans l'arrêt du tabac. Seules quatre de ces études sont contrôlées et elles sont toutes de piètre qualité[7].

Pour la pratique

Fumer représente une sévère menace pour la santé et tout médicament augmentant les chances d'arrêt, même dans une mesure limitée, peut représenter une contribution dans la réussite de cet arrêt pour des milliers de personnes. La condition est cependant l'efficacité et une sécurité suffisante de ce produit. Les résultats des premières études avec la varénicline sont prometteurs, mais le nombre d'études reste trop limité pour préciser sa place dans l'arsenal des moyens pharmacothérapeutiques destinés à l'arrêt du tabagisme. Il est nécessaire de pouvoir disposer de plus d'études, financées de manière indépendante, pour déterminer la valeur de ce médicament, études comparant ce médicament au coût manifestement plus élevé (3,18 € par jour) aux thérapies existantes moins onéreuses (à titre de comparaison : le bupropion 300 mg/jour coûte 1,96 € et le patch nicotinique le plus dosé 2,38 €).

Conclusion de Minerva

Les auteurs concluent que la varénicline, versus placebo, triple environ la chance d'un arrêt confirmé du tabac. Les données disponibles montrent une efficacité supérieure à celle du bupropion. Pas de donnée disponible quant à une activité préventive des rechutes pour la varénicline. Une supériorité de celle-ci sur les substituts nicotiniques n'est pas évaluée. Les données actuelles (une étude) sont insuffisantes pour montrer une efficacité de la cytisine.

Diminuer l'homocystéinémie pour réduire le risque de thromboembolie veineuse ?

Question clinique

Un traitement faisant diminuer l'homocystéinémie modifie-t-il le risque de présenter un incident thromboembolique veineux symptomatique chez des personnes à risque cardio-vasculaire élevé ?

Analyse
P. Chevalier

Référence

Ray JG, Kearon C, Yi Q, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:761-7.

Résumé de l'étude

Contexte

Des études d'observation ont montré un risque accru de thromboembolie veineuse en cas d'hyperhomocystéinémie. L'administration de suppléments d'acide folique et de vitamines B_6 et B_{12} réduit l'homocystéinémie, mais il n'est pas prouvé qu'elle diminue concomitamment le risque thromboembolique.

Population étudiée

- 5 522 patients âgés d'au moins 55 ans (âge moyen de 69 ans), 28% de femmes
- avec pathologie vasculaire (coronarienne, cérébro-vasculaire ou périphérique) ou diabète
- et au moins un autre facteur de risque cardio-vasculaire
- quel que soit le taux initial d'homocystéinémie (mesuré dans 60% des cas en début d'étude et dans 12% des cas en fin d'étude)
- habitants de régions avec ou sans supplémentation systématique en folates dans la nourriture
- exclusion : prise individuelle d'un supplément d'acide folique >0,2 mg par jour.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
- administration d'un comprimé quotidien associant acide folique 2,5 mg, vitamine B_6 50 mg et vitamine B_{12} 1 mg (n=2 758) versus placebo (n=2 764)
- durée moyenne dans l'étude : 5 ans
- analyse en intention de traiter.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la survenue d'une thromboembolie veineuse symptomatique, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire (ou des deux) cliniquement apparente avec confirmation par imagerie ou initiation d'un traitement anticoagulant en cas de diagnostic incertain.

Résultats

- taux de sorties d'étude : < 1%
- homocystéinémie : diminuée en fin d'étude dans le groupe traité (moins 2,2 micromol/L) et augmenté dans le groupe placebo (plus 0,80 micromol/L)
- 44 événements thromboemboliques dans chaque groupe ; incidence de 0,35 par 100 années-patients ; **HR** 1,01 ; IC à 95% de 0,66 à 1,53 ; p=0,97
- analyses en sous-groupes : pas de bénéfice, même dans le **quartile** avec homocystéinémie la plus élevée
- pas d'effet indésirable sérieux.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une diminution de l'homocystéinémie par une supplémentation en acide folique et en vitamines B_6 et B_{12} ne réduit pas le risque de thromboembolie veineuse symptomatique.

Financement : *Canadian Institutes of Health Research and Jamieson Laboratories, sans intervention dans l'étude.*

Conflits d'intérêt : *aucun n'est déclaré.*

Références

1. *Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006;354:1567-77.*
2. *den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Blood 2007;109:139-44.*
3. *Shekelle P. Lowering homocysteine with folic acid and B vitamins did not prevent vascular events after myocardial infarction. Evid Based Med 2006;11:105.*
4. *Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;296:2720-6.*
5. *Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 2007;369:1876-82.*

Considérations sur la méthodologie

Cette étude bénéficie d'un protocole correctement établi, randomisé, contrôlé, en double aveugle, multicentrique. Il s'agit d'une publication secondaire de l'étude HOPE[1] concernant le bénéfice d'un traitement médicamenteux visant à faire diminuer l'homocystéinémie, en termes de décès d'origine cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les auteurs signalent eux-mêmes plusieurs limites pour leur recherche. Les événements thromboemboliques (ETE) ne font pas l'objet d'une adjudication centrale. Le premier enregistrement des ETE n'a lieu que 18 mois après l'enrôlement. L'existence de précédents épisodes d'ETE n'est pas connue. Il faut y ajouter une limite conceptuelle. Un taux élevé d'homocystéinémie est associé à un risque accru de thromboembolie (ou d'événement cardio-vasculaire artériel) ; un seuil précis pour une augmentation de risque substantielle n'est pas déterminé. L'intervention thérapeutique évaluée ici se déroule quelle que soit l'homocystéinémie initiale (non mesurée chez tous les participants). L'intervention vise bien à diminuer l'homocystéinémie. Une diminution, par intervention thérapeutique, de toute valeur d'homocystéinémie, sans tenir compte d'un taux initial élevé lié à une augmentation de risque, peut-elle apporter une réponse au clinicien ? La puissance de l'étude n'est pas établie en fonction du risque de TVP qui n'est qu'un critère secondaire. Un nombre peu important, surtout en fin d'étude, de dosages d'homocystéinémie sont réalisés.

Résultats

Cette étude ne concerne pas spécifiquement une population à risque thromboembolique augmenté (thromboembolie récidivante par exemple) ni une population présentant une hyperhomocystéinémie. Les auteurs réalisent une analyse par quartile de valeurs d'homocystéinémie et n'observent pas de résultat favorable dans le quartile le plus élevé (dont la limite est à un seuil inférieur à celui généralement considéré comme justifiant un traitement préventif de thromboembolie veineuse, le percentile 95). A noter, dans le groupe placebo, une incidence moindre de thromboembolie dans le quartile d'homocystéinémie la plus élevée par rapport aux trois autres quartiles de ce groupe (pas d'analyse statistique mentionnée). La pauvreté des enseignements cliniques de cette publication illustre les limites de l'intérêt d'une publication secondaire.

Autres études

Une seule autre étude, la recherche VITRO[2] évalue l'efficacité d'un traitement visant à diminuer l'homocystéinémie en cas de premier épisode de thrombose veineuse proximale non provoquée ou d'embolie pulmonaire. Elle ne montre également pas de bénéfice de ce traitement, même en cas de taux élevés d'homocystéinémie.

La publication primaire, de Lonn, concernant cette même recherche[1] ne montrait pas de réduction du risque de survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs (décès, infarctus du myocarde) chez ces sujets à risque élevé[3]. Une méta-analyse (16 958 patients), qui reprenait cette étude de Lonn[4], ne montrait également pas de bénéfice d'une supplémentation en acide folique sur la survenue d'incidents cardio-vasculaires ou sur la mortalité totale chez des sujets présentant une pathologie cardiovasculaire ou rénale initiale, avec, entre autres un risque relatif de survenue d'AVC de 0,96 (IC à 95% de 0,88 à 1,04).

Une méta-analyse (16 841 patients) plus récente[5] montre, par contre, une réduction de risque de survenue d'accident vasculaire cérébral en cas d'administration d'acide folique mais à la limite de la signification statistique (RR 0,82 ; IC à 95% de 0,68 à 1,00 ; p=0,045) donc sans pertinence clinique certaine.

Conclusion de Minerva

Cette publication secondaire de l'étude HOPE montre qu'une supplémentation en acide folique, vitamines B_6 et B_{12}, tout en diminuant l'homocystéinémie chez un échantillon de patients chez lesquels elle est mesurée, ne réduit pas le risque de survenue d'une thromboembolie veineuse chez des sujets à risque cardio-vasculaire élevé. D'autres études et méta-analyses confirment l'absence de bénéfice cardio-vasculaire apporté par ce traitement.

Vitamine B_6, B_{12} ou acide folique : efficace sur les capacités cognitives ?

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une supplémentation en vitamine B_6, B_{12} ou en acide folique sur les capacités cognitives de personnes âgées atteintes ou non d'un déficit cognitif et dont le status vitaminique est soit inconnu, soit normal, soit bas ?

Analyse
G. Laekeman

Référence

Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B_6, B_{12} and folic acid supplementation and cognitive function. A systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:21-30.

Résumé de l'étude

Contexte

Une homocystéinémie élevée et des taux plasmatiques en acide folique et en vitamines B_6 et B_{12} diminués ont été mis en lien avec une moindre performance cognitive.

Méthodologie

Synthèse méthodique

Sources consultées

- MEDLINE et Commonwealth Agricultural Bureau (CAB) (jusqu'au 17 août 2006)
- publications d'experts et références des articles, synthèses et méta-analyses sélectionnées.

Etudes sélectionnées

- études randomisées, contrôlées, publiées dans des journaux avec revue par les pairs
- critères d'inclusion : adultes, mention claire des doses et formes d'administration des vitamines B_6 et B_{12} et d'acide folique, résultats sur les capacités cognitives, publications en anglais
- exclusion : études avec multivitamines, études concernant des patients avec retard mental, encéphalopathie, neuropathie périphérique, démence vasculaire ou mixte
- 14 RCTs incluses : évaluant la vitamine B_6 (N=3; n=145), la vitamine B_{12} (N=6; n=210), l'acide folique (N=3; n=39), une association (N=6; n=472)
- population variant de 7 à 128 participants dans les groupes avec vitamine.

Population étudiée

- âge moyen des participants : 73 à 83 ans
- fonctions cognitives : normales dans 7 études, normales à perturbées dans 1 étude, perturbées dans 2 études ; 2 autres études concernant la démence et 1 la démence sévère
- 1 étude inclut des patients avec des troubles circulatoires ischémiques
- taux bas de vitamine B_{12} dans 2 études ; taux bas d'acide folique dans 1 étude ; taux normal d'acide folique dans une étude.

Mesure des résultats

L'évaluation porte sur tous les résultats pertinents en termes de capacités cognitives.

Résultats

- pas de méta-analyse (en raison d'une hétérogénéité clinique trop importante)
- 3 études (sur 3) avec la vitamine B_6 et 6 études (sur 6) avec la vitamine B_{12} ne montrent pas d'efficacité significative sur les capacités cognitives, sauf 1 étude pour chacune des deux vitamines pour un seul des critères parmi ceux évalués dans l'étude
- 1 étude (sur 3) avec l'acide folique montre une amélioration des capacités cognitives chez des personnes présentant des troubles cognitifs et un taux plasmatique d'acide folique bas
- 6 études (sur 6) avec associations de vitamines B ne montrent pas d'efficacité sur les capacités cognitives (*tableau : voir site web*).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent au manque de preuve d'un effet favorable d'une supplémentation en vitamine B_6 ou B_{12} ou en acide folique sur l'évolution des capacités cognitives chez des patients avec de telles capacités initialement normales ou déficientes.

Financement : *National Institutes of Health (E.-U.)*

Conflits d'intérêt : *aucun n'est mentionné.*

Références

1. *Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. Ann Intern Med 2007;146:1-9.*
2. *Durga J, van Boxtel MP, Schouten EC, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet 2007;369:208-16.*

Considérations sur la méthodologie

Commençons par les points forts de cette publication. Le processus de sélection peut être considéré comme sévère : sur les 6914 études identifiées, seules 14 sont retenues pour la discussion (avec dix-huit comparaisons). Ce sont des études randomisées et contrôlées. Les auteurs optent pour en rester à une synthèse méthodique sans faire de méta-analyse. Ils n'ont, en effet, pas le choix : l'hétérogénéité clinique des études est trop importante. Celle-ci se situe dans différents domaines. L'importance du déficit cognitif s'étend sur un continuum, avec des grades allant de normal à démence. Le status vitaminique des patients n'est, en général, pas connu. Les doses de vitamines administrées, leur voie d'administration et la durée du traitement varient fortement. Les critères de jugement ne sont pas comparables. L'importance numérique variable des populations d'étude pourrait faire l'objet d'une pondération mais celle-ci a peu de sens pour toutes les raisons précédemment énumérées.

Abordons les points faibles. La qualité des mentions concernant la méthodologie dans chacune des études est quelque peu mitée. L'insu manque parfois, avec, dans ce cas, une comparaison par rapport aux valeurs initiales. Le nombre de patients recevant une vitamine B dans les différentes études est parfois particulièrement faible (minimum 7 sujets, maximum 249). Le nombre d'instruments utilisés pour l'évaluation des capacités cognitives est ingérable : plus de 35 items différents sont évalués. La durée du traitement est d'un maximum de deux ans, mais souvent moins, ce qui est trop court pour mesurer des modifications durables, par exemple avec les MMSE et ADAS-Cog. D'autre part, une mesure des capacités cognitives à court terme (semaines) chez des sujets « sains » peut être utile, mais il s'agit dans ce cas des capacités de mémorisation et non de démence. La pratique de ces tests de mémoire doit tenir compte de l'effet d'apprentissage possible.

Pertinence des résultats

Les auteurs évaluent la représentativité des populations incluses. Ils estiment que celle-ci n'est représentative que dans deux des quatorze études ; une généralisation ultérieure des résultats est donc difficile. L'hétérogénéité clinique présente parmi ces études ne permet également pas d'extraire un message pratique de cette synthèse méthodique. En outre, la moitié des tests cognitifs sont favorables à l'intervention placebo plutôt qu'à l'administration de suppléments vitaminiques. Pour le clinicien, il est important de savoir lesquels, au sein de tous ces tests, évaluent le mieux les capacités de la vie quotidienne, sociales, d'autonomie, etc.

Autres études

La même revue publie, quasi en même temps, les résultats d'une étude effectuée par un groupe hollandais évaluant l'intérêt de l'administration quotidienne de 800 µg d'acide folique sur l'audition[1]. Tous les patients (n=819, âge moyen de 60 ans) ont une fonction auditive initiale normale. L'évaluation de l'audition est une intéressante approche, un déficit de celle-ci conduisant souvent à un isolement social et entraînant aussi, à tort, une évaluation péjorative des performances cognitives. L'acide folique protège les patients inclus dans cette étude contre une détérioration de l'audition, mieux que ne le fait un placebo (p=0,02). Cette efficacité se limite aux sons de basse fréquence, ce qui peut quand même faire une différence.
Une autre étude récemment publiée, FACIT[2] (Folic Acid and Carotid Intima-media Thicknesstrial), évalue l'efficacité de l'acide folique sur l'évolution de l'athérosclérose. La population d'étude (n=818) se compose d'hommes et de femmes de 60 ans d'âge moyen (50 à 70), présentant une homocystéinémie entre 13 et 26 µmol/L. Ils reçoivent 800 µg d'acide folique quotidiennement, ou un placebo, durant trois ans. Les résultats sur le critère de jugement primaire susnommé ne sont pas publiés. Par contre, l'efficacité de l'administration d'acide folique sur les capacités cognitives (critère secondaire) fait l'objet de la référence citée. La rapidité du traitement de l'information (p<0,016) et le fonctionnement cognitif global (critère composite ; p<0,033) sont significativement améliorés. Il n'y a pas de différence entre acide folique et placebo en ce qui concerne la mémorisation, les capacités sensorimotrices et la rapidité d'exécution de tâches complexes. Ces observations motivent une recherche ultérieure adoptant les capacités cognitives comme critère primaire. Nous ne savons pas si ces résultats modifieraient ceux de la synthèse méthodique ici présentée.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique du faible total d'études disponibles ne peut montrer d'effet favorable de l'administration de suppléments de vitamines B_6 ou B_{12} ou d'acide folique sur les capacités cognitives de personnes âgées présentant initialement de telles capacités normales ou diminuées. La plupart des études sont petites et de courte durée. Aucune donnée quant à un effet sur l'évolution vers une démence. La prescription systématique de ces vitamines, chez des personnes âgées, à visée préventive de détérioration cognitive ou de démence ne peut donc être recommandée.

Aspirine pour la prévention cardio-vasculaire : à quelle dose ?

Question clinique

Quelles sont les relations entre dose d'aspirine et efficacité d'une part, dose d'aspirine et sécurité d'autre part, en prévention cardiovasculaire à long terme ?

Analyse
P. Chevalier

Référence
Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.

Résumé de l'étude

Contexte

Une précédente méta-analyse (recherche en septembre 1997) montrait, chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, un pouvoir antiagrégant cliniquement pertinent d'une dose de 75 à 100 mg d'aspirine avec un moindre risque d'effets indésirables qu'avec des doses plus élevées[1]. En prévention primaire (absence de pathologie cardio-vasculaire), un bénéfice est observé tant chez les femmes (moins d'AVC) que chez les hommes (moins d'infarctus du myocarde) mais il est accompagné d'une incidence comparable de saignements sévères[2] ; le bénéfice global est donc douteux.

Méthodologie

Synthèse méthodique

Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE (jusqu'en février 2007)
- listes de références des articles pertinents.

Etudes sélectionnées

- publications revues par les pairs, études cliniques ou cliniques randomisées, synthèses
- dans le domaine des pathologies cardio-vasculaires
- avec critères de jugement cliniques en fonction de la dose d'aspirine utilisée
- total initial potentiel de 2 415 publications ; 113 évaluées ; 11 études (8 RCTs et 3 études d'observation) retenues
- études : durée de 3 mois à 2,6 ans.

Population étudiée

- caractéristiques (hormis diagnostic d'inclusion) des sujets non précisées
- tous en prévention cardio-vasculaire secondaire : post AIT ou AVC, post infarctus, artérite périphérique opérée ou non, post syndrome coronarien aigu
- études prospectives : environ 10 000 sujets, avec des doses d'aspirine administrées variant de 30 mg à 1 300 mg par jour
- données rétrospectives (études d'observation) : 42 203 sujets au total, mais seules les données des groupes placebo (mais sous aspirine) sont prises en considération.

Mesure des résultats

Critère de jugement : celui repris dans l'étude originale : soit critère composite d'événements cardio-vasculaires sévères (infarctus du myocarde, AVC, AIT) soit décès soit ensemble des deux critères.

Résultats

- pas de méta-analyse
- juxtaposition des résultats des différentes études
- études prospectives toutes (sauf une) reprises dans une précédente méta-analyse qui montrait une efficacité aussi importante pour des doses d'aspirine comprises entre 75 et 150 mg que pour des doses plus élevées
- étude prospective complémentaire incluse dans cette synthèse : plus grande efficacité de doses de 81 à 325 mg versus doses plus élevées
- données rétrospectives : tendance à une meilleure efficacité des dosages moins élevés (< 150 mg) ou efficacité préventive significativement inférieure de doses de 200-325 mg/j
- effets indésirables : reprise des résultats d'une autre méta-analyse[3] : incidence de saignement sévère de 1,56% (IC à 95% de 1,2 à 1,9%) sous aspirine 100 mg/j versus 2,29% (IC à 95% de 1,9 à 7,0%) sous aspirine 200 mg/j (p<0,001 pour la différence).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les données cliniques disponibles n'apportent pas d'argument en faveur d'une administration de doses d'aspirine supérieures à 75-81 mg par jour dans le cadre de la prévention de pathologies cardio-vasculaires. Des dosages plus importants n'apportent pas de plus-value préventive mais augmentent le risque de saignements gastro-intestinaux.

Financement : *non mentionné.*

Conflits d'intérêt : *tous les auteurs, sauf le premier, mentionnent avoir reçu des dédommagements d'une ou de plusieurs firmes pharmaceutiques pour des recherches, consultances et/ou lectures.*

Références

1. *Boland B. Traitements antiagrégants et prévention cardiovasculaire. MinervaF 2003;2(7):110-4.*
2. *Sturtewagen JP. Aspirine en prévention primaire : des différences entre hommes et femmes ? MinervaF 2006;5(5):69-71.*
3. *Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol 2005;95:1218-22.*
4. *Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke, in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.*
5. *Bogaert M, Malotaux JM. Répertoire Commenté des Médicaments. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2007.*

Considérations sur la méthodologie

Le point de vue des auteurs de cette synthèse méthodique sans méta-analyse est davantage de confronter les habitudes de prescription (nord américaines) d'aspirine en prévention cardio-vasculaire aux données d'efficacité/sécurité des différentes doses. La synthèse méthodique apporte peu d'éléments autres que ceux mentionnés dans la méta-analyse rigoureuse de l'Antitrombotic Trialists' Collaboration[4] : une étude prospective supplémentaire confirmant les précédents résultats et une analyse rétrospective des groupes placebo de 3 nouvelles études (durée moyenne d'observation de 6 mois à un an) n'apportant que des hypothèses concernant la relation efficacité/dose. Pour les effets indésirables, principalement le risque d'hémorragie sévère, les auteurs font largement appel à d'autres études que celles incluses dans la synthèse méthodique, sans le mentionner dans leur résumé ni dans leur conclusion. La fourchette de doses de 75 à 81 mg qu'ils fixent n'est pas issue des études mais dictée par la réalité de prescription aux E.-U. La durée des études reprises dans cette synthèse (3 mois à 2,6 ans) est limitée pour ce traitement a priori « à vie ».

Doses et forme d'aspirine utilisées en prévention cardio-vasculaire

Les auteurs de cet article mentionnent qu'aux Etats-Unis, les doses habituellement prescrites sont de 81 mg (60% des prescripteurs) ou de 325 mg par jour (35% des prescripteurs). En Belgique, la dose mentionnée dans la notice d'une présentation d'aspirine (en vente libre) reprenant comme indication la prévention cardio-vasculaire est de160 mg à 320 mg par jour en prévention secondaire et de 80 à 320 mg par jour en prévention primaire. Le répertoire commenté des médicaments[5] recommande, en prévention, une dose de 75 à 160 mg par jour. Pour la forme d'aspirine citée plus haut, la présentation à 160 mg est trois fois plus vendue que celle à 80 mg (pour le même nombre de comprimés par boîte). Une correction de la notice comme une modification des habitudes de prescription semblent donc, au vu des résultats de cette synthèse méthodique, souhaitables.

Pour la pratique

Cette synthèse méthodique apporte peu d'éléments neufs par rapport à ce qui a déjà été publié dans Minerva. Les résultats ne concernent pas la prévention primaire ni des traitements aigus (obtention rapide d'une activité antiagrégante nécessaire). A partir d'un seuil de 75 mg/jour, des doses plus faibles sont aussi efficaces (et peut-être même plus efficaces dans certains cas) que des doses plus fortes (>325 mg/jour). Des doses inférieures à 100 mg comportent moins de risque d'hémorragies sévères que des doses supérieures à 200 mg/jour.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique montre l'absence d'intérêt d'administrer une dose quotidienne d'aspirine supérieure à 75 - 100 mg par jour en traitement préventif continu des événements cardio-vasculaires et des décès chez des sujets à haut risque cardio-vasculaire. Elle confirme et précise de précédentes méta-analyses et synthèses : une dose supérieure n'est pas plus efficace et expose davantage à un risque d'hémorragie sévère. Elle ne concerne que la prévention secondaire. En prévention cardio-vasculaire primaire, l'aspirine augmente le risque de saignement de manière comparable au bénéfice cardio-vasculaire préventif apporté.

Cette rubrique de Minerva vous propose un bref résumé de nouvelles études concernant des sujets précédemment traités dans Minerva. Le comité de rédaction estime que l'information nouvelle ne nécessite pas une analyse développée de la publication tout en justifiant une mise au courant de nos lecteurs, en recadrant ces nouvelles données dans la précédente évaluation publiée par nos soins.

Vaccin anti-HPV et lésions du col utérin

P. Chevalier

Un premier article évaluant l'efficacité d'un vaccin bivalent contre le HPV sérotypes 16 et 18[1] a été analysé dans Minerva[2], avec, comme conclusion, une efficacité de ce vaccin en termes de prévention des infections à HPV, mais aussi à une absence de conclusion possible sur l'incidence de cancer du col. Plusieurs études ont suivi[3, 4, 6, 8, 9], soit avec ce même vaccin bivalent (HPV 16 et 18), soit avec un vaccin tétravalent (HPV 16 et 18 mais aussi HPV 6 et 11 impliqués dans les verrues génitales et certaines néoplasies de bas grade). Les caractéristiques de ces différentes études sont reprises dans un tableau figurant sur notre site web. Ce tableau inclut deux synthèses[5,7] reprenant d'autres études citées plus haut. Il mentionne particulièrement les observations au niveau des lésions cervicales (critère primaire ou secondaire selon les publications).

L'efficacité de ces deux vaccins se précise en termes de prévention des lésions cervicales CIN 1 à CIN 3 et d'adénocarcinome in situ. Ces nouvelles études concernent, respectivement, de 552 à 18 644 femmes, initialement infectées ou non. Il n'y a pas de preuve claire d'un effet protecteur en cas d'infection préalable à la vaccination.

Si l'efficacité de ces deux vaccins en termes cytologiques se précise donc, d'importantes questions (déjà soulevées dans Minerva) demeurent : quelle est la meilleure stratégie de vaccination à adopter, pour quels groupes cibles, en veillant à ne pas nuire au dépistage du cancer du col qui reste indispensable ? Les conséquences pour une contamination par d'autres sérotypes de HPV, la durée d'efficacité protectrice du vaccin et le rapport coût/efficacité restent également à déterminer.

Références

1– Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-55.
2– Verhoeven V, Baay M. Vaccination HPV en prévention du cancer du col. MinervaF 2007;6(2):20-2.
3– Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007;356:1928-43.
4– FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-27.
5– Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions : a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1693-702.
6– Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271-8.
7– Ault KA; FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007; 369:1861-8.
8– Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006;107:18-27.
9– Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2007;369:2161-70.

Dépistage de l'anévrisme abdominal

P. Chevalier

Un anévrisme de l'aorte abdominale peut être mis en évidence chez 5 à 10% des hommes âgés de 65 à 79 ans. Nous avions précédemment analysé dans Minerva[1] une étude (MASS)[2] concernant un dépistage de cet anévrisme chez l'homme âgé de 65 à 74 ans « en bonne santé ». Malgré l'observation d'une diminution de la mortalité liée à l'anévrisme de l'aorte abdominale grâce à ce dépistage, il ne pouvait être recommandé en raison du manque de réponse positive à tous les **critères de Wilson et Jungner**, notamment par absence de la diminution de la mortalité totale. Une méta-analyse récente[3] somme les résultats de 4 études, dont l'étude précitée, soit un total de 127 891 hommes et 9 432 femmes (une seule étude). De trois à cinq ans après le dépistage, aucune différence n'est observée en termes de mortalité totale entre groupe dépisté et groupe non dépisté, aussi bien pour les hommes que pour les femmes. La mortalité liée à l'anévrisme de l'aorte abdominale et l'incidence de rupture d'anévrisme sont diminuées pour l'homme mais non pour la femme. Le taux d'actes chirurgicaux est significativement augmenté en cas de dépistage chez l'homme et non rapporté pour la femme, avec un rapport coût-efficacité jugé favorable par les auteurs mais aussi à mieux expertiser encore, selon eux.

Cette méta-analyse n'apporte donc pas d'élément réellement neuf par rapport à la précédente publication dans Minerva sur ce sujet. Les conclusions restent donc semblables : pas de preuves suffisantes pour un dépistage de masse, suivant les critères généralement admis pour ce dépistage.

Références

1– Bruyninckx R. Dépistage de l'anévrisme abdominal. MinervaF 2004;3:14-6.
2– Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men : a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1531-9.
3– Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 2.

Analyse de sensibilité (Eng: sensitivity analysis)

Une analyse de sensibilité évalue dans quelle mesure le résultat d'une étude est influencé par une modification de la méthode, des valeurs, des variables ou des caractéristiques de départ. Différents scenarii sont donc construits en fonction de ces éléments, ce qui permet d'identifier les variables qui influencent le plus les résultats.

Analyse en intention de traiter (Eng: intention to treat)

Suivant le principe de l'analyse en intention de traiter, aucune modification n'est possible, dans une étude d'intervention, après répartition dans les groupes étudiés. Ce qui signifie que tous les sujets répartis dans un groupe sont concernés par l'analyse, sans tenir compte de l'observance du traitement ou de la fidélité à l'entièreté de l'étude.

Biais de citation (Eng: citation bias)

Erreur systématique (parfois également appelée biais de sélection) induite dans une synthèse méthodique de la littérature lorsque les auteurs de celle-ci ont limité leur recherche à une seule base de données indexées, avec non inclusion d'autres études non reprises dans cette base de données.

Critères de Wilson et Jungner (OMS, 1968)

1. Pertinence : la maladie à mettre en évidence doit appartenir aux problèmes de santé importants.
2. Traitabilité : la maladie doit être traitable au moyen d'une méthode thérapeutique généralement admise.
3. Disponibilité des moyens : les moyens disponibles pour poser le diagnostic doivent être suffisants.
4. Identification : un stade latent identifiable doit exister pour justifier la volonté de recherche.
5. Evolution naturelle : l'évolution naturelle de la maladie à mettre en évidence doit être connue.
6. Qui est malade ? Il doit exister un consensus sur les critères de maladie.
7. Méthode de détection : une bonne méthode de détection doit exister.
8. Acceptabilité : la méthode de détection doit être acceptable pour la population.
9. Coût-bénéfice : les coûts doivent être proportionnels aux bénéfices.
10. Continuité : le processus de détection doit être continu.

(Référence : Wilson JMC, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968)

Différence Moyenne Standardisée - DMS (Eng: standardised mean difference - SMD)

Quand des variables continues sont évaluées sur des échelles différentes selon les études, leur moyenne peut être comparée grâce à une standardisation. Celle-ci est obtenue en divisant la différence entre les moyennes observées dans le groupe intervention et le groupe contrôle par la déviation standard estimée à l'intérieur de ces groupes.

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Mesure subjective de la somnolence diurne. Dans huit situations de la vie quotidienne (par exemple durant le travail, dans les embouteillages, après le repas), le patient note quand il s'assoupit ou non avec un score de 0 (je ne m'assoupis jamais) à 3 (je m'assoupis toujours). Le score total varie de 0 (pas de somnolence) à 24 (somnolence extrême). Un score normal se situe aux environs de 6 (2-10).

Etude prospective

Un protocole d'étude est dit prospectif si, dès le départ de l'étude, un groupe de personnes déterminé est suivi afin d'y repérer l'apparition d'une maladie ou d'un autre événement.

Etude rétrospective

Protocole d'étude prenant en considération, pour l'analyse, des données survenues dans le passé. A partir d'un groupe de personnes présentant une maladie ou un facteur de risque déterminé, l'existence de facteurs de prédisposition dans le passé est examinée.

Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

Mesure objective de la vigilance diurne (capacité de résister au sommeil). Les patients reçoivent l'instruction de rester éveillés en restant allongés pendant quarante minutes dans une pièce obscure. La latence moyenne d'endormissement est mesurée de manière électrophysiologique. La moyenne de 4 à 5 séances réparties sur une journée est ensuite calculée et atteint normalement 18,9 minutes.

Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

Mesure objective de la somnolence (propension à tomber endormi). Les patients sont autorisés à dormir en demeurant durant vingt minutes allongés dans une pièce sombre. La latence moyenne d'endormissement est mesurée de manière électrophysiologique. La moyenne de 4 à 5 séances réparties sur une journée est ensuite calculée et atteint normalement 13,4 minutes.

Quartile

Les valeurs mesurées d'une variable peuvent être classées selon leur fréquence. Chaque quartile représente 25% des observations.

Rapport de cotes (Eng: odds ratio - OR)

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

Rapport de hasards (Eng: hazard ratio - HR)

Désigne le risque relatif de survenue d'un résultat dans une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox.

Revue par les pairs (Eng: peer review)

Analyse mutuelle, critique, par des collègues exerçant la même profession, de prises en charge cliniques, de différents aspects de la pratique médicale, d'études, de protocoles, d'articles et de résumés soumis à publication dans des revues ou des congrès.