Minerva

Evidence-Based Practice pour la première ligne

Sommaire novembre 2025 volume 24 n° 9

Analyses

- L'entraînement sensorimoteur et l'entraînement par vibration du corps entier peuvent-ils réduire l'incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie ?
  Ryan Tock 193
- La galantamine est-elle bénéfique pour les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de troubles cognitifs légers ?
  Emilie Levaux 197
- Douleur d'épaule : intérêt des mobilisations avec mouvement et exercices pour améliorer la douleur et la fonction ?
  Yoline Mesureur 202
- L'entrainement en résistance apporte-il réellement un plus pour lutter contre la fatigue liée au cancer ?
  Ryan Tock, Michel De Jonghe 207
- Une étude dite à long terme sur la prise d'atorvastatine sans apport réel nouveau
  Jean-Paul Sculier 212

L'entraînement sensorimoteur et l'entraînement par vibration du corps entier peuvent-ils réduire l'incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie ?

Référence
Streckmann F, Elter T, Lehmann HC, et al. Preventive effect of neuromuscular training on chemotherapy-induced neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2024;184:1046-53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.2354

Analyse de
Ryan Tock, MSc
Infirmières.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les adultes recevant de l'oxaliplatine ou des alcaloïdes de la pervenche, un programme d'entraînement neuromusculaire supervisé deux fois par semaine, comparé aux soins oncologiques habituels, réduit-il l'incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie ?

Contexte

« Bien que de nombreuses personnes atteintes de cancer se rétablissent généralement bien après le diagnostic et les traitements, un nombre significatif continue à souffrir de problèmes physiques, émotionnels et sociaux persistants. Ces effets à long terme, qu'ils soient liés directement au cancer ou à son traitement, peuvent entraîner des limitations fonctionnelles qui impactent la vie » (1-4). La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN) est aujourd'hui reconnue comme un effet indésirable majeur (5-8), à la fois dose-limitant et délétère pour la qualité de vie (9). Dans cette nouvelle analyse (10), Minerva s'intéresse à une étude traitant d'un entraînement neuromusculaire pour prévenir ou diminuer l'incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie.

Résumé

Population étudiée

- recrutement dans 4 centres : hôpital universitaire de Cologne, hôpital Saint Antonius Eschweiler, cabinet d'oncologie Sachsenring Cologne, cabinet d'oncologie interne et hématologie Cologne
- critères d'inclusion **:** adultes atteints de cancer (≥ 18 ans), chimiothérapie de première ligne à base d'oxaliplatine ou d'alcaloïdes de la pervenche, aptes mentalement et physiquement à donner un consentement écrit
- critères d'exclusion : neuropathie préexistante d'autre cause, traitements anticancéreux antérieurs, contre-indication aux vibrations du corps entier (métastases osseuses instables, thrombose aiguë jambe, prothèse de hanche), infarctus du myocarde/angor ou maladie cardiaque NYHA III–IV dans les 6 mois
- au total, 158 patients randomisés (55 avec entraînement sensorimoteur, 53 avec vibration corps entier, 50 avec traitement habituel) ; âge moyen de 49,1 ans (étendue 18–82) ; 93 hommes (58,9%) et 65 femmes (41,1%).

Protocole d'étude

Etude clinique randomisée multicentrique à 3 bras parallèles

- programme d'entraînement sensorimoteur (SMT) supervisé (SMT) (n = 55) : exercices d'équilibre sur surfaces instables avec progression individualisée
- entrainement par vibration du corps entier supervisé (*Whole-Body Vibration*
- ou WBV) (n = 53) : plateforme vibrante oscillante, fréquence et amplitude standardisées, exercices statiques/dynamiques
- comparateur : traitement habituel (TAU) (n = 50) : soins oncologiques standards sans programme structuré d'exercice

- le SMT et le WBV se déroulaient en séances de 15 à 30 minutes, 2 fois par semaine, sous la supervision par du personnel formé et en parallèle à la chimiothérapie.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie à la fin du traitement ; le diagnostic est basé sur :
  - batterie de tests cliniques : sensibilité aux vibrations, réflexes ostéotendineux profonds (Achille, rotulien, biceps), perception de la position du 1er et du 2e orteil, sens du toucher jambes/pieds, force du bas de la jambe (Conseil de Recherche Médicale)
  - présence définie si ≥ 2 des 3 paramètres principaux (réflexes, sensibilité vibratoire, perception de la position) pathologiques
  - confirmation par évaluations supplémentaires : perception du toucher, force musculaire, conduction nerveuse (nerfs tibial et sural) et questionnaire **FACT/GOG-Ntx** (score ≥ 2 = pathologique)
- critères de jugement secondaires :
  - symptômes subjectifs (échelle visuelle analogique : douleur, brûlure, engourdissement)
  - contrôle de l'équilibre (plateforme de force : bipodal yeux ouverts/fermés, unipodal)
  - niveaux d'activité physique (questionnaire d'activité physique de Fribourg, scores MET)
  - qualité de vie : FACT/GOG-Ntx, **EORTC QLQ-C30**
  - douleur neuropathique : questionnaire Pain-DETECT
  - paramètres cliniques : réductions de dose de chimiothérapie, interruptions de traitement, hospitalisations, rechute, mortalité
- le critère d'évaluation principal, l'incidence de la CIPN, et tous les critères d'évaluation secondaires qualitatifs ont été évalués par le **test exact de Fisher** dans chaque strate séparément, et par le **test de Mantel-Haenszel** (MH) entre les strates, afin de comparer les 3 sous-groupes ; des analyses en ITT et per protocole ont été réalisées.

Résultats

- les résultats du critère de jugement primaire montrent une incidence statistiquement plus faible de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN) avec l'entraînement sensorimoteur (SMT) et l'entraînement par vibrations (WBV) d'une part, par rapport aux soins habituels (TAU) d'autre part (*voir tableau 1*)

Tableau 1. Incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN) dans les groupes de traitement (SMT, WBV, TAU) avec comparaison entre SMT et WBV d'une part et TAU d'autre part ; selon les analyses en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP).

Analyse	Groupe	Effectif (n)	Incidence CIPN (%)	IC 95%	p-value vs TAU
ITT	TAU	34	70,6%	58,0–83,2	—
ITT	SMT	40	30,0%	17,9–42,1	0,001
ITT	WBV	34	41,2%	27,9–54,5	0,03
PP	TAU	30	73,3%	61,1–85,6	—
PP	SMT	28	28,6%	16,6–40,5	0,002
PP	WBV	24	37,5%	24,4–50,5	0,01

ITT : analyse en intention de traiter ; PP : analyse per protocole.

- les résultats des critères de jugement secondaires montrent :
  1. résultats statistiquement significatifs
     a. onctions neurosensorielles et motrices
        - sensibilité vibratoire : améliorée dans le groupe SMT (18/55 ; 32,7%) comparé au groupe TAU (25/50 ; 50,0%) (p = 0,02, test de Mantel-Haenszel)
        - sens du toucher : absence de déficit dans le groupe SMT (0/55) versus 4/50 (8,0%) dans TAU (p = 0,04)
        - force du membre inférieur : déficit observé chez 1/55 (1,8%) dans SMT contre 6/50 (12,0%) dans TAU (p = 0,04)
     b. réduction des doses de chimiothérapie

- moins de réductions de dose dans SMT (12/38 ; 31,6%) comparé à TAU (22/39 ; 56,4%) et WBV (21/39 ; 53,8%) (p = 0,04)

c. mortalité
- taux de mortalité significativement plus faible dans SMT (1/52 ; 1,9%) comparé à TAU (7/41 ; 17,1%) (p = 0,04)

d. symptômes neuropathiques subjectifs
- les auteurs rapportent une amélioration significative pour le groupe SMT versus le groupe contrôle, mais ne rapportent pas de chiffres exacts; dans le groupe SMT, il n'y a pas de symptômes de douleur ou de sensation de brûlure (0,00 ; IC à 95% 0,00-0,00) après chimiothérapie, comparé à avant chimiothérapie

e. contrôle postural
- amélioration du contrôle de l'équilibre en position bipédale avec yeux ouverts, yeux fermés, et en appui unipodal dans le groupe SMT
- maintien des bénéfices en position bipédale yeux fermés jusqu'à 3 mois après la fin du traitement dans les deux groupes d'intervention

2. résultats non statistiquement significatifs pour les critères qualité de vie, niveau d'activité physique, questionnaire FACT/GOG-Ntx, durée d'hospitalisation (inpatient/outpatient days) et récidive

3. sécurité : 7 évènements indésirables (dont 1 grave) ont été rapportés, sans lien établi avec les interventions.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que "conformément à notre hypothèse formulée a priori, cet essai clinique randomisé fournit une première preuve que des entraînements spécifiques, stimulant le système neuromusculaire (entraînement sensorimoteur et entraînement par vibration du corps entier), réduisent l'apparition de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie de 50% à 70%".

Financement de l'étude

L'étude a été financée par la Deutsche Krebshilfe (Ligue allemande contre le cancer) ; le financeur n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte, l'analyse ou l'interprétation des données, ni dans la rédaction ou la décision de soumettre le manuscrit.

Conflits d'intérêts des auteurs

Deux auteurs ont reçu des honoraires comme conférencier de la part de BMS (Bristol Myers Squibb), et AbbVie/Allergan en dehors du cadre de cette étude.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cet essai clinique randomisé multicentrique a été conduit dans quatre centres allemands, ce qui réduit le risque de biais lié à un centre unique pouvant compromettre l'extrapolabilité. Le calcul de la puissance est bien détaillé. La randomisation a été réalisée de manière claire et les évaluateurs étaient maintenus à l'aveugle de l'affectation des participants pour toutes les mesures cliniques et électrophysiologiques, limitant ainsi le biais d'évaluation. L'étude a utilisé des outils de mesure validés, tels que des tests cliniques standards, des examens de conduction nerveuse et des questionnaires reconnus (FACT/GOG-Ntx, EORTC QLQ-C30, Pain-DETECT). Le critère de jugement principal était défini de manière précise et objectivé par un ensemble cohérent de mesures cliniques et paracliniques. Les analyses ont été menées à la fois en intention de traiter et per protocole, ce qui renforce la robustesse méthodologique. Certaines limites méthodologiques doivent cependant être soulignées. La taille relativement modeste de l'échantillon élargit les intervalles de confiance et réduit la précision des estimations. L'aveuglement des participants et des intervenants n'était pas possible en raison de la nature de l'intervention, ce qui expose à un biais de performance. La pandémie de covid 19 a perturbé le déroulement de l'étude, entraînant des retards, un taux d'abandon accru et des données manquantes pour plusieurs patients. De plus, certains questionnaires utilisés pour évaluer la qualité de vie et la douleur ne sont pas spécifiques à la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, ce qui pourrait réduire la sensibilité de la mesure. Une adaptation préalable de ces outils, suivie de la vérification de leur

cohérence interne à l'aide du coefficient alpha de Cronbach, aurait permis de renforcer leur validité dans ce contexte et d'obtenir une analyse plus précise.

Évaluation des résultats

Les résultats de cette RCT montrent que la thérapie par vibration peut réduire la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN), ainsi que maintenir et améliorer les résultats subjectifs et objectifs, tels que la sensibilité aux vibrations, le sens du toucher, la force des membres inférieurs, la douleur, la sensation de brûlure et le contrôle de l'équilibre. De plus, les patients ont nécessité moins de réductions de dose et ont présenté une mortalité moindre et un niveau d'activité physique plus élevé. Cependant, l'absence de groupe placebo ou intervention simulée limite la capacité à attribuer les effets uniquement à l'intervention. Le taux d'abandon est de 22% dans le groupe intervention versus 32% dans le groupe soins habituels, ce qui ne remet pas en question l'adhésion des patients à ce type de prise en charge. Les choix des auteurs de limiter les traitements étudiés à l'oxaliplatine et aux alcaloïdes de la pervenche est cohérents : ils figurent parmi les substances les plus fréquemment utilisées dans le traitement du cancer, avec une incidence élevée de CIPN (70%-90%) (7). Il convient toutefois de noter que l'étude n'a pas intégré l'âge des participants comme variable d'ajustement ou de stratification. Or, plusieurs travaux ont montré que l'âge avancé est associé à un risque accru de neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (11-14), tant pour son incidence que pour sa persistance. Une taille d'échantillon plus importante aurait permis de réaliser des analyses par sous-groupes d'âge et d'examiner si ce facteur influençait l'effet observé des interventions.

Que disent les guides de pratique clinique ?

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande, dans ses directives de 2020, qu'aucun agent pharmacologique ne soit utilisé pour prévenir la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, et contre indique notamment l'acétyl L carnitine. Chez les patients présentant une neuropathie périphérique douloureuse, la duloxétine demeure le seul traitement pharmacologique recommandé, bien que son efficacité soit limitée, avec un bénéfice modeste et la possibilité d'effets indésirables. L'activité physique ou l'exercice ne sont pas, à ce jour, officiellement recommandés comme stratégie préventive ou curative, en raison de la faible qualité des preuves actuellement disponibles (15).

Conclusion de Minerva

Cette étude clinique randomisée multicentrique fournit une première preuve que des entraînements spécifiques, stimulant le système neuromusculaire (entraînement sensorimoteur et entraînement par vibration du corps entier), réduisent l'apparition de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie de 50% à 70%. Cette étude, de bonne qualité méthodologique, présente des résultats prometteurs qui soutiennent l'intérêt de mener des recherches complémentaires, idéalement avec des échantillons plus importants, afin de confirmer l'hypothèse formulée et de l'affiner, notamment par des analyses stratifiées selon l'âge des patients.

Références voir site web

La galantamine est-elle bénéfique pour les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de troubles cognitifs légers ?

Référence
Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4

Analyse de
Emilie Levaux, logopède
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les adultes atteints de démence due à la maladie d'Alzheimer ou à des troubles cognitifs légers, la galantamine, comparée à un placebo, améliore-t-elle la cognition, la fonction quotidienne et les symptômes comportementaux, tout en étant bien tolérée et sans augmenter la mortalité ?

Contexte

La démence, caractérisée par une régression progressive des habilités cognitives, est de plus en plus fréquente en raison du vieillissement global de la population (1,2). À peu près 2/3 des démences sont liées à la maladie d'Alzheimer. Notons que l'impact économique mondial de la démence était estimé à 1,3 milliard de dollars en 2020 (3). Actuellement, il n'est pas possible de guérir de la maladie d'Alzheimer. Cependant, des traitements pharmacologiques peuvent être administrés pour ralentir la progression. La galantamine en fait partie. Il s'agit d'un inhibiteur qui vise à réduire la dégradation de l'acétylcholine (4) tout en améliorant la sensibilité des ses récepteurs (5,6). Puisque la galantamine reste un des traitements de référence de la maladie d'Alzheimer, il est important d'analyser régulièrement les effets positifs et négatifs de celui-ci sur les patients. Au vu des nombreuses études réalisées lors des dernières décennies, cette méta-analyse (7) met à jour les conclusions de la revue Cochrane publiée en 2006 (8), qui indiquait des effets positifs de la galantamine sur le fonctionnement cognitif des patients Alzheimer ou souffrant de troubles cognitifs légers, entre 3 et 6 mois. Rappelons qu'une analyse précédente de Minerva (9), publiée en 2006, mettait en évidence que l'efficacité du traitement n'était pas suffisante pour le prescrire systématiquement en cas de démence (toutes confondues) (10).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique et méta-analyse.

Sources consultées

- Medline, CENTRAL, Embase, CINAHL, PyscINFO, LILACS, World Health Organization (WHO), ClinicalTrials.gov, Science Core Collection, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialised Register
- consultation manuelle des références bibliographiques et des informations à partir de documents de la FDA et de rapports d'essais non publiés
- recherche effectuée le 14 décembre 2022, aucune restriction linguistique.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion :
  - en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlées par placebo, avec une attribution de traitement randomisée et non biaisée au placebo ou à la galantamine
  - patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou ayant un trouble cognitif léger
  - précisant les critères de sélection
  - précisant les instruments de mesures utilisés
  - précisant la durée et de minimum 4 semaines

- au total, 21 études dont 11 extraites de la revue de 2005 ; les durées des études variaient de huit semaines à deux ans, et la durée la plus commune était de 24 semaines ; une étude nouvellement incluse a évalué les effets de la galantamine à deux ans, et une autre nouvellement incluse a impliqué des participants atteints de la maladie d'Alzheimer grave ; dix-neuf études avec 10 497 participants ont contribué à la méta-analyse.

Population étudiée

- patients souffrant d'un trouble cognitif léger
- patients souffrant de la maladie d'Alzheimer selon les critères de la NINCDS-ADRDA, de la DSM III R et de la DSM IV, en utilisant la MMSE
- au total, 10 990 participants ; âge moyen 74 ans (66 à 84 ans) ; 37% d'hommes.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
  - les fonctions cognitives ont principalement été évaluées par la **MMSE (Mini-Mental State Examination)** ou **l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale** ; différence minimale cliniquement importante (DMCI) = 2,6 à 4 points de changement)
  - capacités fonctionnelles : évaluées par la **DAD (Disability Assessment for Dementia scale)**
  - le fonctionnement global a été évalué par les échelles **CIBIC (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input - échelle sur l'impression clinique de changement du clinicien et de l'aidant principal**) ou **ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change)**
  - le fonctionnement au quotidien a été évalué par **l'ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living)** ou l'**IADL**
  - les symptômes comportementaux testés par l'échelle **NPI (Neuropsychiatric Inventory)**
  - les auteurs ont collecté des données propres aux effets indésirables, taux d'abandon et mortalité (en nombre ou en%)
- les données de dix-neuf études avec 10 497 participants ont contribué à la méta-analyse ; un modèle à effets fixes pour la synthèse méta-analytique et présenté les résultats sous forme de **rapports des cotes (OR- odds ratio) de Peto** ou différences de moyennes pondérées (DM) avec un intervalle de confiance à 95% (IC à 95%).

Résultats

1. La galantamine pour les formes légères à modérées dans la démence due à la maladie d'Alzheimer

- les résultats pour la galantamine administrée à raison de 8 à 12 mg deux fois par jour (galantamine totale 16 à 24 mg/jour) montrent qu'à six mois, la galantamine, comparée au placebo, améliore :
  - la fonction cognitive : DM de -2,86 avec IC à 95% de -3,29 à -2,43 ; 6 études, 3049 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré)
  - l'incapacité fonctionnelle : DM de 2,12 avec IC à 95% de 0,75 à 3,49 ; 3 études, 1275 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré)
  - la fonction comportementale : DM de -1,63 avec IC à 95% de -3,07 à -0,20 ; 2 études, 1043 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré).

La galantamine pourrait améliorer :

- la fonction globale à six mois : OR de 1,58 avec IC à 95% de 1,36 à 1,84 ; 6 études, 3002 participants (données probantes d'un niveau de faible confiance)
- les participants ayant reçu de la galantamine étaient plus susceptibles que les participants traités par placebo d'arrêter prématurément (22,7% par rapport à 17,2%) : OR de 1,41 avec IC à 95% de 1,19 à 1,68 ; 6 études, 3336 participants (données probantes d'un niveau de confiance élevé) et d'éprouver des nausées (20,9% par rapport à 8,4%) : OR de 2,89 avec IC à 95% de 2,40 à 3,49 ; 7 études, 3616 participants (données probantes d'un niveau de confiance élevé)
- la galantamine a réduit les taux de mortalité à six mois : 1,3% des participants dans les groupes galantamine étaient décédés contre 2,3% dans les groupes placebo : OR de 0,56 avec IC à 95% de 0,33 à 0,96 ; 6 études, 3493 participants (données probantes d'un niveau de confiance élevé).

2. La galantamine pour les troubles cognitifs modérés

- les résultats, évalués à deux ans, de deux études ayant administré aux participants de la galantamine à raison de 8 à 12 mg deux fois par jour (galantamine totale 16 mg à 24 mg/jour) montre que, comparée au placebo, la galantamine pourrait :
  - ne pas améliorer la fonction cognitive : DM de -0,21 avec IC à 95% de -0,78 à 0,37 ; 2 études, 1901 participants (données probantes d'un niveau de confiance faible)
  - ne pas améliorer les activités de la vie quotidienne : DM de 0,30 avec IC à 95% de -0,26 à 0,86 ; 2 études, 1901 participants (données probantes d'un niveau de confiance faible)
- les participants qui ont reçu de la galantamine étaient probablement plus susceptibles d'arrêter prématurément que les participants traités par placebo (40,7% par rapport à 28,6%) : OR de 1,71 avec IC à 95% de 1,42 à 2,05 ; 2 études, 2057 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré) ; et d'avoir des nausées (29,4% par rapport à 10,7%) : OR de 3,49 avec IC à 95% de 2,75 à 4,44 ; 2 études, 2057 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré)
- la galantamine pourrait ne pas réduire les taux de mortalité à 24 mois par rapport au placebo (0,5% par rapport à 0,1%) : OR de 5,03 avec IC à 95% de 0,87 à 29,10 ; 2 études, 2057 participants (données probantes d'un niveau de confiance faible).

Conclusion des auteurs

Comparativement au placebo, la galantamine (administrée à une dose totale de 16 mg à 24 mg/jour) ralentit le déclin des fonctions cognitives, des capacités fonctionnelles et du comportement à six mois chez les personnes atteintes de démence due à la maladie d'Alzheimer. La galantamine ralentit probablement également le déclin des fonctions globales à six mois. Les changements observés sur le plan cognitif, évalués à l'aide de l'échelle ADAS-cog, étaient cliniquement significatifs. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les principales préoccupations associées à l'utilisation de la galantamine chez les personnes atteintes de démence, ce qui peut limiter sa tolérance. Bien que les taux de mortalité soient généralement faibles, les participants des groupes galantamine présentaient un risque de décès réduit par rapport à ceux des groupes placebo. Aucune preuve ne soutient l'utilisation de la galantamine chez les personnes présentant un trouble cognitif léger.

Financement de l'étude

Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group.

Conflit d'intérêts des auteurs

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

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette méta-analyse synthétise plusieurs essais randomisés contrôlés dont la plupart sont menés en double aveugle. Les outils de mesure/échelles choisis sont pertinents et reconnus. De plus, le risque de biais liés aux études sélectionnées a été évalué par l'outil de la Cochrane RoB 1. Toutes les études présentaient un risque de biais faible à incertain pour la randomisation, la dissimulation de l'allocation et la mise en aveugle. Quatre études présentaient un risque de biais élevé en raison de l'attrition et deux en raison de la présentation sélective des critères de jugement. Pour diminuer l'impact possible sur les résultats du biais d'attrition en raison de nombreux abandons en cours d'étude, les auteurs ont utilisé la méthode d'imputation des données manquantes via le LOCF (Last Observation Carried Forward), fait une analyse en intention de traiter (ITT) et réalisé une méta-régression pour analyser l'impact du taux d'abandon sur les résultats cognitifs. Cependant, les études sélectionnées présentaient de grandes hétérogénéités que ce soit en termes de population (âge, sexe, avancée de la maladie), de dosage de la galantamine, de nombre de prises par jour (1, 2 ou 3) ou de durée (8 semaines à 2 ans). De plus, certains effets secondaires pourraient avoir été sous-déclarés ou sous-évalués, ce qui pourrait biaiser le rapport bénéfice-risque. Enfin, les auteurs précisent que 16 RCTs présentes dans la méta-analyse ont été financées par le laboratoire Jansen/Johnson & Johnson, qui a d'ailleurs commercialisé ce médicament (jusqu'à la fin de septembre 2025) sous le nom de « Reminyl® ».

Évaluation des résultats

Les résultats de cette méta-analyse montrent que, chez les patients atteints de démence légère à modérée due à la maladie d'Alzheimer, la galantamine administrée à des doses de 16 à 24 mg/j ralentit modérément le déclin cognitif, fonctionnel et comportemental à six mois, mais sans bénéfice démontré chez les patients présentant un trouble cognitif léger. En ce qui concerne les caractéristiques de la population, il s'agissait principalement de patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée. Très peu d'études concernaient les troubles cognitifs légers et la maladie d'Alzheimer de stade avancé, ce qui limite la transposabilité des résultats. Bien que les critères de jugement retenus soient standardisés et validés (ADAS-Cog, MMSE, DAD, NPI, etc.), ils reflètent principalement des dimensions quantitatives du fonctionnement cognitif ou comportemental, sans toujours correspondre aux priorités cliniques du patient, du soignant ou des aidants proches, telles que le maintien de l'autonomie, la qualité de vie ou la charge pour les aidants. Cette dissociation entre les indicateurs d'efficacité mesurés et les attentes du terrain limite la portée pratique des résultats pour la décision thérapeutique. Pour ce qui est de la durée du traitement, la plupart des études se limitaient entre 6 et 12 mois, ce qui peut être insuffisant pour évaluer les effets à long terme dans une maladie chronique comme la maladie d'Alzheimer.

En comparaison avec les recherches antérieures (10), les résultats de cette revue sont cohérents avec les méta-analyses précédentes, qui montrent un bénéfice cognitif modeste de la galantamine. Les auteurs suggèrent que la galantamine atteint un seuil d'efficacité cliniquement pertinent sur le plan cognitif. Toutefois, cette affirmation mérite d'être nuancée : les résultats rapportés ne permettent pas de conclure avec certitude à une amélioration dépassant le seuil minimal requis pour être considérée comme cliniquement pertinente. Il est par ailleurs confirmé que la galantamine n'a pas d'effet démontré sur le ralentissement de la progression des troubles cognitifs légers vers la maladie d'Alzheimer. Bien que cette revue Cochrane 2024 rapporte les effets indésirables les plus fréquents (les troubles gastro-intestinaux expliquant un taux d'abandons élevé), elle ne mentionne pas certains effets potentiellement graves ou spécifiques associés à la galantamine, tels que troubles du rythme cardiaque, vertiges, céphalées, tremblements, agitation, confusion, anxiété, troubles du sommeil, convulsions ou réactions cutanées sévères (11). Cette omission est surprenante au regard des données de pharmacovigilance disponibles et pourrait limiter l'appréciation complète du rapport bénéfice/risque en pratique clinique. Notons aussi que la tolérance est moins bonne que celle du placebo. Ces résultats sont également cohérents avec les conclusions de Minerva (9,10,12,13), qui soulignaient une efficacité limitée et une tolérance problématique des inhibiteurs de la cholinestérase dans les démences. L'extrapolation des résultats au contexte belge est possible, étant donné que la galantamine est disponible en Belgique et remboursée selon certains critères. Cependant, la fréquence des effets secondaires demandera un suivi médical fréquent, pour ré-évaluer la balance bénéfice/risque.

Que disent les guides de pratique clinique ?

En 2009, le KCE (14) considère les inhibiteurs de cholinestérase (dont la galantamine) comme nécessaires en raison de la gravité de la maladie, malgré les effets secondaires. De même en Angleterre, le NICE recommande en 2018 (15) l'usage de ces inhibiteurs en cas de maladie d'Alzheimer légère à modérée, à condition de respecter certains critères de prescription. La HAS quant à elle, en 2016, écrivait que vu « l'absence de pertinence clinique des effets symptomatiques de ces médicaments ; l'absence de démonstration d'efficacité sur les troubles du comportement, la qualité de vie, le délai d'entrée en institution, la mortalité, l'évolution de la maladie, la charge de la maladie sur les aidants ; de leur profil de tolérance ; du risque élevé d'interactions médicamenteuses chez les sujets âgés ; les inhibiteurs des cholinestérases n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique » (16).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane, de bonne qualité méthodologique, montre que la galantamine, versus placebo, ralentit le déclin cognitif, fonctionnel et comportemental à six mois des personnes atteintes de démence due à la maladie d'Alzheimer. Cependant, ce médicament est difficilement toléré (effets indésirables fréquents) et aucun bénéfice n'est démontré pour les troubles cognitifs légers. Il est toutefois important de noter que les RCTs incluses dans cette analyse étaient très hétérogènes en termes de population ou de méthodologie. De plus, 16 d'entre-elles ont été financées par le laboratoire Jansen/Johnson & Johnson qui commercialise la galantamine.

Références

1. Li X, Feng X, Sun X,. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. Frontiers in Aging Neuroscience 2022;14:937486. DOI: 10.3389/fnagi.2022.937486
2. Alzheimers Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2021;17:327-406. DOI: 10.1002/alz.12328
3. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer report 2021: journey through the diagnosis of dementia. Available from: https://www.alzint.org/what-we-do/research/world-alzheimer-report/
4. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. Ann Pharmacother 2007;41:1411-26. DOI: 10.1345/aph.1H658
5. Albuquerque EX, Santos MD, Alkondon M, et al. Modulation of nicotinic receptor activity in the central nervous system: a novel approach to the treatment of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2001;15 Suppl 1:S19-25. DOI: 10.1097/00002093-200108001-00004
6. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. Drugs Aging 2004;21:453-78. DOI: 10.2165/00002512-200421070-00004
7. Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4
8. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3
9. Michiels B. Inhibiteurs des cholinestérases : preuves scientifiques ? MinervaF 2006;5(6):94-6
10. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005;331:321-7. DOI: 10.1136/bmj.331.7512.321
11. Répertoire commenté des médicaments. Médicaments de la maladie d'Alzheimer. CBIP octobre 2025. Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=18697&trade_family=22996
12. Michiels B. Traitement médicamenteux de la démence. MinervaF 2008;10:146-7.
13. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med 2008;148:379-97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
14. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. Health Technology Assessment. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2009. KCE reports 111B (D/2009/10.273/28).
15. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline (NG97) 20/6/2018.
16. Haute Autorité de Santé. REMINYL (galantamine), inhibiteur de l'acétylcholinestérase. HAS, 2016.

Douleur d'épaule : intérêt des mobilisations avec mouvement et exercices pour améliorer la douleur et la fonction ?

Référence
Baeske R, Hall T, Dall'Olmo RR, Silva MF. In people with shoulder pain, mobilisation with movement and exercise improves function and pain more than sham mobilisation with movement and exercise: a randomised trial. J Physiother 2024;70:288-93. DOI: 10.1016/j.jphys.2024.08.009

Analyse de
Yoline Mesureur, kinésithérapeute
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez des patients avec douleur d'épaule, est-ce que les mobilisations avec mouvements avec exercices sont plus efficaces que des mobilisations avec mouvement placebo avec exercices pour améliorer la douleur et la fonction ?

Contexte

Les douleurs d'épaule sont des plaintes musculosquelettiques courantes, avec une prévalence allant de 10,8 à 55,2% sur un an dans la population générale et touchant plus souvent les femmes (1). Dans le cadre des douleurs d'épaule, on y fait plus souvent référence comme « douleurs d'épaule liée à la coiffe des rotateurs » caractérisées par de la douleur, un déficit dans les mouvements et la fonction de l'épaule (2). Le débat sur les mécanismes sous-jacents reste d'actualité, mais également l'incertitude sur les bénéfices de la chirurgie (2). Les traitements des douleurs liées à la coiffe des rotateurs ont déjà été abordés par Minerva en 2022 (3), concluant que la chirurgie effectuée après 3 mois ne donnait pas de résultat supérieur au traitement non chirurgical dans la majorité des pathologies de la coiffe incluses dans l'étude (4). Le traitement conservateur reste le traitement de première intention et la thérapie manuelle est soit recommandée seule, soit combinée avec d'autres modalités de traitement tel que l'éducation et les exercices (5,6). Les mouvements avec mobilisation (MWM) sont une technique de thérapie manuelle dans laquelle le thérapeute exerce un glide articulaire maintenu pendant que le patient effectue activement un mouvement identifié au préalable comme problématique (restreint ou douloureux) (7). Il est actuellement compliqué d'avoir des preuves d'un niveau élevé concernant l'effet des MWM sur les épaules douloureuses de par une grande hétérogénéité des interventions et les nombreux biais présents dans les études (8).

Résumé

Population étudiée

- recrutement au travers d'un laboratoire de kinésithérapie et cabinet privé au Brésil, de septembre 2020 à octobre 2023
- critères d'inclusion :
  - patients âgés de 18 à 65 ans
  - douleur unilatérale et atraumatique ≥ 6 semaines
  - douleur lors de mouvements actifs de l'épaule
  - orientation par un spécialiste de l'épaule avec un diagnostic de lésions de la coiffe des rotateurs (tendinite ou tendinose), syndrome de conflit sous-acromial, bursite ou douleur sous-acromiale
  - douleur provoquée par au moins 3 tests : test de Hawkins-Kennedy, test de Neer, test de l'arc douloureux, test de l'empty/full can et test de rotation externe contre résistance
- critères d'exclusion :
  - capsulite rétractile, rupture de la coiffe ou du biceps, fibromyalgie ou autres conditions inflammatoires, arthrose gléno-humérale, cancer, dépression
  - douleur provoquée par les mouvements de nuque, signes radiculaires
  - antécédents de luxation d'épaule, de chirurgie ou fracture de la nuque/épaule.
  - pas de traitement reçu endéans les 3 mois précédents et pas de corticostéroïdes endéans les 6 mois précédents

- au total, 70 patients randomisés ; âge moyen 48 ans (écart-type : 10) ; 21 femmes/14 hommes dans le groupe expérimental et 22 femmes/13 hommes dans le groupe contrôle ; durée moyenne des symptômes : expérimental : 10 mois / contrôle : 9 mois.

Protocole de l'étude

- essai contrôlé randomisé à deux branches 35/35 (9) avec assesseurs en aveugle
- tous les patients bénéficient d'un programme d'exercices (groupe intervention et groupe contrôle) selon protocole publié (10) :
    - majorité des exercices effectués dans les 2 groupes : rotation interne/rotation externe (RI/RE) de l'épaule, coup de poing en avant et ramer, rétraction scapulaire, élévation avec co-contraction des RI ou RE + en couché latéral : flexion de l'épaule et RE + couché dorsal : protraction de l'épaule
    - 2 à 3 sets de 10 à 15 répétitions d'exercices avec élastique et haltères + 3 répétitions de 15 secs des exercices d'étirement après les exercices de renforcement ; adaptions de la progression des exercices en fonction des symptômes (score max de douleur à 5/10 pendant les exercices, si pas de symptômes alors un score de 6/10 sur l'échelle de Borg est appliqué)
- groupe d'intervention :
    - participants et kinésithérapeutes choisissaient un mouvement fonctionnel pertinent et essayaient jusqu'à quatre mouvements avec mobilisation (MWM) sur des articulations différentes (cervicale, thoracique, suprascapulaire, gléno-humérale et acromio-claviculaire) ; MWM testés en position debout, assise ou couchée ; choix du MWM qui améliorait le plus l'amplitude du mouvement actif
    - selon le protocole publié : un set de 6 à 10 répétitions après le choix du MWM
    - à partir de la deuxième séance : 2 à 3 sets de 10 répétitions du MWM avec un intervalle de 60 secondes entre les sets
- groupe contrôle :
    - participants et kinésithérapeutes choisissent un mouvement fonctionnel pertinent et un mouvement avec mobilisation (MWM) placebo ; même démarche pour les sets et répétitions que dans le groupe intervention.

Mesure des résultats

- critères de jugement principaux :
    - auto-évaluation au début de l'étude (semaine 0), à la fin du traitement (semaine 5) et au cours du suivi (semaine 9)
    - **Shoulder Pain and Disability Index (SPADI)**
    - **échelle numérique d'évaluation de la douleur** allant de 0 (meilleur) à 10 (pire) (Numerical Pain Rating Scale) ; score rapporté pour la douleur au repos, en nocturne et pendant le mouvement au cours de 24 dernières heures (10) ; réduction du niveau de d+ de 1,1 à 2,2 points ou une réduction de 32 à 34% considérée comme cliniquement significative d'après la littérature
- critères de jugement secondaires :
    - auto-efficacité auto-évaluée et rapportée aux semaines 0, 5 et 9 ; les domaines de la douleur et de la fonction physique de la version brésilienne validée de l'échelle d'auto-efficacité pour la douleur chronique
    - amplitude des mouvements actifs mesurés aux semaines 0 et 5 : flexion, abduction, RE et main dans le dos ; évalué par un assesseur aveugle, mesure prise à l'apparition de la douleur avec un inclinomètre
    - perception subjective de l'amélioration aux semaines 5 et 9 avec le **Global Rating scale of change (GROC)**
    - seuil de pression-douleur analysé dans une publication secondaire (comme planifié dans le protocole)
- les résultats sont exprimés en moyennes avec écart-type, et les effets observés entre groupes sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95%, ce qui permet d'estimer la précision des résultats
- chaque effet a été comparé à un seuil minimal d'efficacité jugée cliniquement pertinente, défini à partir de la littérature scientifique pour chaque critère (douleur, handicap, auto-efficacité, mobilité)

- pour les résultats binaires (oui/non), l'effet est exprimé en termes de différence de risque, également accompagné d'un intervalle de confiance à 95%
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- critères de jugement principaux :
  - douleur et de la fonction physique : plus grande amélioration de la fonction dans le groupe expérimental comparé au groupe contrôle à S5 (différence moyenne entre les deux groupes de 15 points avec IC à 95% de 7 à 24) et au suivi à S9 (différence moyenne de 9 points avec IC à 95% de 1 à 17)
  - douleur subjective :
    - au repos : réduction progressive dans les deux groupes à S5 et S9 ; les IC ne permettent pas de conclure à une différence significative entre les deux groupes
    - la nuit : réduction progressive dans les deux groupes à S5 et S9 ; la réduction était plus importante dans le groupe expérimental avec la différence moyenne entre les deux groupes dépassant le seuil jugé cliniquement pertinent aux deux points de mesures ; à S5 les IC confirment que l'effet est cliniquement pertinent en faveur du groupe expérimental, à S9 l'incertitude reste importante
    - pendant le mouvement : réduction progressive dans les deux groupes à S5 et S9 ; réduction moyenne plus importante dans le groupe expérimental et la différence moyenne entre les deux groupes dépasse le seuil cliniquement pertinent à S5 et S9 ; les IC confirment l'effet bénéfique de l'intervention expérimental, mais laissent une incertitude quant à la pertinence clinique de cet effet

Tableau 1. Effets de la mobilisation avec mouvement (MWM) sur la douleur et la fonction chez des patients souffrant de douleur d'épaule : comparaison intra- et intergroupes à 5 et 9 semaines.

Critères de jugement	**Différence intra-groupe**				**Différence inter-groupe**	
	S5 vs S0		S9 vs S0		S5 vs S0	S9 vs S0
	Intervention	Contrôle	Intervention	Contrôle	Intervention vs Contrôle	Intervention vs Contrôle
Douleur	-38 (13)	-23 (21)	-40 (14)	-31 (19)	-15 (-24 à -7)	-9 (-17 à -1)
Douleur subjective au repos	-1,6 (1,6)	-1,2 (1,6)	-2,0 (1,4)	-1,3 (2,3)	-0,4 (-1,2 à 0,3)	-0,7 (-1,6 à 0,2)
Douleur subjective la nuit	-4,1 (1,7)	-2,0 (2,5)	-4,4 (1,6)	-2,5 (2,6)	-2,1 (-3,1 à -1,1)	-1,9 (-2,9 à -0,8)
Douleur subjective au mouvement	-4,0 (1,7)	-2,5 (2,2)	-4,6 (1,5)	-3,2 (2,4)	-1,5 (-2,5 à -0,6)	-1,3 (-2,3 à -0,3)

- critères de jugement secondaires :
  - à S5 et S9 l'effet de l'intervention expérimentale sur l'auto-efficacité liée à la douleur et sur l'auto-efficacité liée à la fonction était incertain
  - amélioration de l'amplitude de mouvement sans douleur supérieure dans le groupe expérimental à S5 dans toutes les directions ; les IC confirment que l'intervention est bénéfique, mais incluent des valeurs inférieures aux seuils de bénéfice minimal ; l'effet n'atteint donc pas toujours le niveau minimal considéré comme cliniquement significatif
    - flexion : 16 degrés avec IC à 95% de 1 à 30 (expérimental - contrôle)
    - abduction : 23 degrés avec IC à 95% de 6 à 40 (expérimental - contrôle)
    - RE : 11 degrés avec IC à 95% de 4 à 17 (expérimental - contrôle)
    - main dans le dos : 20 degrés avec IC à 95% de 8 à 32 (expérimental - contrôle)

    - perception subjective de l'amélioration : lorsque le pourcentage de score ≥5 étaient comparés entre groupes, l'effet de l'intervention expérimentale était flou ; lorsque le pourcentage de score >7 étaient comparés entre groupes, l'effet de l'intervention expérimentale était « bénéfique » à S9 (différence de risque (DR) de 0,18 avec IC à 95% de 0,04 à 0,34
- des effets indésirables ont été rapportés dans les deux groupes, avec une fréquence similaire : 10 cas dans le groupe expérimental et 14 dans le groupe contrôle ; seuls deux effets indésirables (tous deux dans le groupe contrôle) ont duré plus de 24 heures ; aucun des effets rapportés n'a eu d'impact sur les activités domestiques ou professionnelles des participants.

Conclusion des auteurs
L'ajout de MWM à l'exercice physique a amélioré le fonctionnement, la douleur et l'amplitude de mouvement active chez les personnes souffrant de douleurs à l'épaule. Ces bénéfices n'étaient pas dus à l'effet placebo. Chez les personnes souffrant de douleur chronique de l'épaule liée à la coiffe des rotateurs sans traumatisme, l'ajout de MWM à un programme d'exercices semble favoriser une amélioration plus rapide de la fonction, une plus grande réduction de la douleur et une meilleure récupération de l'amplitude de mouvement actif indolore, comparativement à une MWM simulée associée à des exercices.

Financement de l'étude
L'étude a été réalisée avec l'accord éthique d'une université. Cette recherche n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique d'agences de financement des secteurs publics, commerciaux ou à but non lucratif. Aucune précision n'est donnée concernant d'éventuelles autres sources de financement.

Conflit d'intérêts des auteurs
Un des auteurs était auparavant membre accrédité de la Mulligan Concept Teachers Association et a déjà perçu des honoraires pour l'enseignement de cours sur les MWM.

Discussion

Évaluation de la méthodologie
Cette RCT a été rapportée conformément aux guidelines CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials). Un protocole préétabli a été publié en 2020 et un calcul de puissance a été effectué pour avoir une taille d'échantillon suffisante permettant de détecter des changements (alpha = 0,05 ; puissance = 80% ; effet minimal = 10 points SPADI ; SD = 13,5). L'échantillon prévu (n = 70) a été recruté. Les statisticiens ne connaissaient pas l'allocation des patients, et l'aveuglement des participants peut être considéré comme réussi étant donné que des proportions similaires pensaient avoir reçu l'intervention (58% dans le groupe expérimental et 54% dans le groupe contrôle). Un autre point positif de cette étude est que l'intervention contrôle comprend un MWM placebo, mais malheureusement sa description n'est pas explicitement détaillée dans le protocole de l'étude. Un point qui n'a pas été pris en compte est la prise d'antidouleur par les participants, qui pourrait donc être un potentiel facteur confondant dans les résultats. Les résultats ont été analysés en ITT, ce qui préserve l'équilibre de la randomisation, réduit les biais dus à l'exclusion des patients ou au non-respect du protocole, et fournit une estimation plus réaliste de l'efficacité du traitement dans des conditions réelles d'utilisation. Il n'y a pas eu de mention dans l'analyse statistique d'une correction pour comparaison multiple, augmentant la probabilité qu'un des résultats soit significatif par hasard.
Les conflits d'intérêt déclarés peuvent poser question : d'après les informations disponibles publiquement, un auteur est toujours un membre accrédité de la MCTA. L'article mentionne cependant « formerly accredited ».

Évaluation des résultats
Cette étude compare les effets de la combinaison des MWM et d'un programme d'exercice par rapport à un MWM placebo avec programme d'exercice chez des patients souffrant de douleur d'épaule d'origine atraumatique ≥ 6 sem. Chaque effet a été comparé à un seuil minimal d'efficacité cliniquement significative, tel que défini dans la littérature scientifique pour chaque critère (douleur, limitation, auto-efficacité, mobilité). Les résultats mettent en avant un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement pertinent sur la douleur et le fonctionnement (SPADI) des MWM aux 2 moments et pour la douleur la nuit et lors du mouvement à

S5 et S9, ainsi qu'une amélioration statistiquement significative des MWM sur l'amplitude de mouvement des patients à S5.
Néanmoins il faut noter que certains résultats avaient des IC à 95% larges, associant les conclusions à une grande incertitude. Le choix d'un suivi jusqu'à 9 semaines permet d'évaluer si les MWM ont un effet sur le court/moyen terme, mais ne permet pas d'évaluer leur impact sur le long terme, or la résolution des douleurs d'épaules nécessite généralement plus de deux mois, et selon certaines études, seulement la moitié des nouveaux cas est rétablie après six mois (11). On note également qu'aucune analyse des résultats en fonction de sous-groupe n'a été faite tel que l'âge ou le sexe, ne permettant pas de savoir si ces derniers ont influencé l'effet de l'intervention. Les MWM avaient déjà été soulevés comme potentiel outil, par Dias & al. en 2023, pour réduire la douleur et améliorer l'amplitude de mouvement d'épaule chez des patients souffrants de douleur d'épaule, mais les conclusions de cette méta-analyse sont limités par l'absence de RCTs de haute qualité, soulignant la nécessité d'étude qui précise les MWM appliqué en détail (12). La tolérance de l'intervention semble acceptable (33% des patients signalent des effets indésirables) : les effets indésirables étaient transitoires et sans impact fonctionnel. Bien que leur nature ne soit pas précisée, leur faible durée et l'absence de conséquences sur les activités quotidiennes renforcent la sécurité clinique des MWM dans ce contexte. Toutefois, l'absence de suivi à long terme ne permet pas d'évaluer la sécurité prolongée de cette approche.

Que disent les guides de pratique clinique
Aucun guide clinique sur Ebpracticenet ne mentionne l'utilisation des mouvements avec mobilisation (MWM) pour les douleurs d'épaule. D'après une revue systématique des guides cliniques sur différentes pathologies d'épaule, il est recommandé pour les tendinopathies de la coiffe d'intégrer l'éducation du patient et des exercices de renforcement (13). La thérapie manuelle est recommandée par deux guides cliniques et pourrait être recommandée par trois guides cliniques pour les tendinopathies de la coiffe (13). Au niveau des douleurs sous-acromiales, la kinésithérapie est recommandée avec des exercices ; la thérapie manuelle et les MWM ne sont cependant pas mentionnés (14). La thérapie manuelle reste recommandée dans la prise en charge en combinaison avec les exercices et l'éducation du patient (5). Les MWM ne sont pas explicitement mentionnés dans les guides cliniques.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane, de bonne qualité méthodologique, montre que la galantamine, versus placebo, ralentit le déclin cognitif, fonctionnel et comportemental à six mois des personnes atteintes de démence due à la maladie d'Alzheimer. Cependant, ce médicament est difficilement toléré (effets indésirables fréquents) et aucun bénéfice n'est démontré pour les troubles cognitifs légers. Il est toutefois important de noter que les RCTs incluses dans cette analyse étaient très hétérogènes en termes de population ou de méthodologie. De plus, 16 d'entre-elles ont été financées par le laboratoire Jansen/Johnson & Johnson qui commercialise la galantamine.

Références voir site web

L'entrainement en résistance apporte-il réellement un plus pour lutter contre la fatigue liée au cancer ?

Référence
Ernst M, Wagner C, Oeser A, et al. Resistance training for fatigue in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD015518

Analyse de
Ryan Tock, MSc Infirmières; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez des adultes atteints de cancer, un programme d'entraînement en résistance, comparé à l'absence d'entraînement (ou à une intervention minimalement active), réduit-il la fatigue liée au cancer ?

Contexte

En Belgique, l'incidence des cancers est en augmentation quasi constante depuis de nombreuses années (1). Comme rapporté précédemment par Minerva (2,3) : "la fatigue liée au cancer est définie comme une sensation subjective caractérisée par un sentiment envahissant et persistant de fatigue non soulagé par le sommeil ou le repos et pouvant affecter négativement un individu au point de vue bien-être émotionnel, physique et mental." Elle peut survenir avant, pendant ou après les traitements, persister plusieurs années et altérer fortement la qualité de vie, les activités quotidiennes et la santé mentale (4). Son origine est multifactorielle, impliquant des mécanismes inflammatoires, neuroendocriniens et psychosociaux (5,6), et elle reste souvent sous-diagnostiquée et non traitée (6). Une méta-analyse en réseau analysée dans Minerva (7,8) a montré que la combinaison d'exercices aérobiques et de résistance est l'approche la plus efficace pour réduire la fatigue liée au cancer, tant pendant qu'après les traitements. Le yoga et l'activité physique régulière sont également bénéfiques. Toutefois, cette revue soulignait les limites méthodologiques des études existantes et n'apportait pas de preuves nouvelles. La revue systématique Cochrane analysée ici (9) porte spécifiquement sur l'efficacité de programmes d'entraînement en résistance pour la prise en charge de cette fatigue.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse.

Sources consultées

- CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL (EBSCO), PsycINFO (Ovid), PEDro, LILACS, SportDiscus (EBSCO) - dernière recherche : octobre 2023
- registres : ClinicalTrials.gov, OMS ICTRP
- recherches complémentaires : mises à jour de revues Cochrane antérieures.

Études sélectionnées

- essais contrôlés randomisés (RCTs)
- intervention : programme structuré d'entraînement en résistance (≥ 5 séances) avec instruction en présence au départ ; initiée avant, pendant ou après thérapie anticancéreuse initié dans des hôpitaux/universités, d'autres installations d'exercice, à domicile (supervisé, mixte ou auto-administré)
- comparateur : absence d'entraînement/soins usuels ou comparateur minimalement actif (p. ex. étirements/relaxation/éducation)
- taille : exclusion si < 20 participants par groupe
- critères de jugement : fatigue liée au cancer ou qualité de vie
- au total, 21 RCTs ont été incluses ; dans 14 études, l'entraînement de résistance a commencé pendant le traitement du cancer (chirurgie, chimio-/radiothérapie, greffe, thérapie de privation

androgénique), et dans 7 études après celui-ci ; aucune étude n'a évalué une initiation de l'entraînement avant le traitement ; la majorité des travaux rapportaient uniquement des effets à court terme.

Population étudiée

- critères d'inclusion : adultes (≥ 18 ans) avec cancer (tous types/stades)
- critère d'exclusion : soins palliatifs de fin de vie / phase terminale
- au total, 2221 participants sont répertoriés ; les personnes incluses présentaient une grande diversité de types de cancer, notamment le cancer du sein, de la prostate, les hémopathies malignes, les cancers endométrial, nasopharyngé, pancréatique, pulmonaire et gynécologique ; la répartition par sexe variait selon les études : les femmes étaient majoritairement représentées dans les essais portant sur le cancer du sein, tandis que les hommes étaient principalement inclus dans les études sur le cancer de la prostate ; plusieurs études incluaient des populations mixtes ; l'âge moyen des participants se situait entre 44,7 et 71,9 ans, avec une médiane avoisinant 60 ans ; les participants étaient atteints de cancers de stade 0 à IV, selon les critères spécifiques de chaque étude ; concernant les traitements anticancéreux reçus, ceux-ci comprenaient la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie (notamment la suppression androgénique dans le cancer de la prostate), ainsi que la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Mesures des résultats

- critères de jugement primaires :
  - fatigue liée au cancer mesurée avec des échelles validées :
    - **Évaluation Fonctionnelle de la Thérapie des Maladies Chroniques** – **Fatigue** (**FACIT-F** ; 0 - 52, ↑=mieux ; différence minimale cliniquement importante ≈ 3)
    - **Inventaire Multidimensionnel de la Fatigue** (**MFI** ; 20 - 100, ↑=pire ; différence minimale importante ≈ 11,5)
    - **Échelle de Fatigue de Chalder** (0 - 33, ↑=pire ; différence minimale importante ≈ 2,3)
    - **Échelle de Fatigue du Cancer de Schwartz** ; **Questionnaire d'Évaluation de la Fatigue (Glaus)** ; **PROMIS Fatigue 8a (scores T)**
  - fenêtres temporelles : court terme (≤ 12 sem), moyen terme (> 12 sem à < 6 mois), long terme (≥ 6 mois)
  - résultats exprimés en différences moyennes (DM) (échelles identiques) ou différences moyennes standardisées (DMS) (échelles différentes) + reconversion sur FACIT-F si pertinent
- critères de jugement secondaires :
  - qualité de vie : **EORTC QLQ-C30** (0 - 100, ↑ = mieux ; différence minimale importante ≈ 10) ; FACT-An (0 - 188, ↑ = mieux ; différence minimale importante ≈ 7)
  - dépression ; **Échelle de Dépression Gériatrique abrégée** (0 - 15, ↑ = pire) ; **CES-D** (0 – 60, ↑ = pire)
  - anxiété**: STAI** (20 -80, ↑ = pire)
  - évènements indésirables : ≥ 1 évènement (lié/non lié à l'étude), recueil hétérogène
  - statistiques : analyses par fenêtres temporelles ; modèles à effets aléatoires ; I^2/χ^2 pour hétérogénéité.

Résultats

- résultats des critères de jugement primaires (fatigue liée au cancer) ; entraînement de résistance pendant le traitement anticancéreux versus absence d'entraînement pour les personnes atteintes de cancer :

Entraînement de résistance	**Temps après l'intervention**	**Effet (estimation) (IC à 95%)**	**Interprétation**	**Certitude (GRADE)**
Pendant thérapie	≤ 12 semaines	DM (FACIT-Fatigue) 3,90 (de 1,30 à 6,51)	Bénéfice ; ≈ MCID 3 atteint	Modérée

Entraînement de résistance	**Temps après l'intervention**	**Effet (estimation) (IC à 95%)**	**Interprétation**	**Certitude (GRADE)**
Pendant thérapie	> 12 sem à < 6 mois	DM (Inventaire Multidimensionnel de la Fatigue) -8,33 (de -18,34 à +1,68)	Effet incertain	Très faible
Pendant thérapie	≥ 6 mois	DM (FACIT-Fatigue) -0,70 (-4,16 à 2,76)	Pas d'effet clair	Très faible
Après thérapie	≤ 12 semaines	DM (Échelle de Fatigue de Chalder) -0,27 ; (de -2,11 à 1,57) (SMD −0,05 ; −0,39 à 0,29)	Pas d'effet clair	Très faible

DM = différence moyenne ; MCID = Minimal Clinically Important Différence.

- résultats des critères de jugement secondaires :

Critère de jugement	**Période**	**Mesure / échelle**	**Estimation (avec IC à 95%)**	**Interprétation**	**Certitude**
Qualité de vie	Pendant, ≤ 12 sem	DM (EORTC QLQ-C30)	4,93 (2,01 à 7,85)	Petit bénéfice possible	Faible
Qualité de vie	Pendant, > 12 sem à < 6 mois	DM (EORTC QLQ-C30)	6,48 (-4,64 à 17,60)	Incertain	Très faible
Qualité de vie	Pendant, ≥ 6 mois	DM (FACT-An)	0,50 (-8,46 à 9,46)	Pas d'effet clair	Très faible
Qualité de vie	Après, ≤ 12 sem	DM (EORTC QLQ-C30)	3,87 (-1,22 à 8,97)	Petit bénéfice possible / incertain	Faible
Dépression	Pendant, ≤ 12 sem	DMS	-0,05 (-0,31 à 0,22)	Peu/pas de différence	Modérée
Dépression	Pendant, ≥ 6 mois	DMS	-0,21 (-0,43 à 0,01)	Peu/pas de différence	Faible
Anxiété	Pendant, ≤ 12 sem	DMS	-0,16 (-0,47 à 0,15)	Peu/pas de différence	Faible
Anxiété	Pendant, ≥ 6 mois	DM	-0,20 (-2,41 à 2,01)	Peu/pas de différence	Faible

DM : différence moyenne ; DMS : différence moyenne standardisée ; Pendant : intervention pratiquée pendant le traitement anticancéreux ; Après : intervention pratiquée après le traitement anticancéreux.

Conclusion des auteurs

Cet étude démontre des effets bénéfiques de l'entraînement en résistance pendant la thérapie anticancéreuse comparé à l'absence d'entraînement sur la fatigue liée au cancer à court terme et la qualité de vie chez les personnes atteintes de cancer. L'entraînement en résistance après la thérapie anticancéreuse pourrait également avoir un petit effet bénéfique sur la qualité de vie à court terme. Les données sur les effets à moyen et à long terme sont rares. Afin de faciliter la synthèse des données probantes au-delà d'un rapport narratif des données, les investigateurs des programmes d'entraînement à la résistance devraient rapporter les évènements indésirables de manière plus cohérente et plus complète pour tous les bras d'étude, y compris les groupes témoins.

Financement de l'étude

Financement interne par la Faculté de Médecine et Hôpital Universitaire de Cologne (Cochrane Haematology, Institute of Public Health) et financement **externe** du Ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche (Allemagne).

Conflit d'intérêts des auteurs
Certains auteurs ont déclaré des liens d'intérêt, notamment des financements de la part d'organismes publics ou privés, des collaborations avec l'industrie pharmaceutique ou des honoraires pour des conférences ; d'autres ont indiqué n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie
Sur le plan méthodologique, la revue est solide : protocole a priori, recherche exhaustive (bases + registres), double sélection/extraction, essais contrôlés randomisés uniquement, évaluation du risque de biais (outil Cochrane RoB1) et de la certitude (GRADE), analyses par fenêtres temporelles, sous-groupes et sensibilités, harmonisation des échelles (différence moyenne standardisée avec reconversion sur FACIT-F (pendant traitement) et CFS (après traitement)), et dépistage d'un biais de publication (entonnoir + Egger) : pas d'asymétrie détectée (p = 0,93). Malgré cela, plusieurs limites majeures subsistent. D'abord, l'impossibilité d'aveuglement expose l'ensemble des essais à un risque élevé de biais de performance et de détection. Ensuite, l'hétérogénéité clinique et méthodologique est importante (types de cancer, intensité et supervision des programmes, contextes d'intervention, échelles de mesure) ; I^2 = 77% pour la fatigue à court terme, disparue après exclusion d'un outlier cependant. Des risques liés à la sélection (allocation concealment parfois incertaine) ou à l'attrition (quelques études avec > 30% de données manquantes) sont à relever. Certaines études atypiques exercent une influence disproportionnée sur l'estimation globale et sur l'hétérogénéité. Les données au-delà de 12 semaines restent rares. Plusieurs estimations reposent sur une seule petite étude, ce qui accroît l'imprécision. Enfin, le rapport des évènements indésirables est très hétérogène, ce qui empêche une méta-analyse de sécurité robuste et conduit à une certitude très faible des preuves (GRADE).

Évaluation des résultats
Chez les personnes atteintes de cancer, l'entraînement en résistance pendant le traitement semble réduire la fatigue à court terme et pourrait légèrement améliorer la qualité de vie. En revanche, les effets à moyen et long terme restent incertains, faute de données suffisantes. Après la fin des traitements, l'entraînement en résistance pourrait avoir un effet modeste ou nul sur la qualité de vie à court terme, et il n'existe pas de preuve convaincante d'un bénéfice sur la fatigue, la dépression ou l'anxiété. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Les participants étaient des adultes atteints de différents cancers, principalement du sein et de la prostate, en cours ou après traitement. Cette population est globalement comparable à celle rencontrée en première ligne, mais les patients très fragiles ou en soins palliatifs étaient exclus, ce qui limite la transposabilité aux situations de grande vulnérabilité. Les programmes de résistance étaient structurés, la supervision était la règle, qu'elle soit totale (N = 12) ou partielle (N = 6), et réalisés en centre ou à domicile avec encadrement initial. Ces modalités sont faisables en Belgique si un encadrement kinésithérapeutique ou en centre est disponible, mais leur mise en œuvre en soins primaires sans ressources spécialisées peut être difficile. Aucun essai n'a évalué la résistance avant le traitement, ce qui empêche toute conclusion sur ce moment d'intervention. Le groupe contrôle recevait généralement les soins habituels, parfois avec une activité minimale (relaxation, étirements). Ce comparateur reflète assez bien la réalité clinique, où l'absence d'exercice structuré est fréquente. La fatigue liée au cancer et la qualité de vie sont des critères pertinents pour les patients et pour la pratique. Les mesures étaient basées sur des questionnaires validés, ce qui renforce la fiabilité des résultats. Les évènements indésirables rapportés sont rares et généralement bénins, mais les données sont incomplètes et hétérogènes, ce qui empêche de conclure avec certitude sur la sécurité. Globalement, la balance semble favorable pour des patients motivés, sous réserve d'un encadrement adapté et d'une évaluation préalable des contre-indications.

Que disent les guides de pratique clinique ?
Dans ses Clinical Practice Guidelines 2020, l'ESMO stipule que l'activité physique - et en particulier un entraînement en résistance d'intensité modérée - doit être proposée aux patients non-cachectiques pour atténuer la fatigue liée au cancer et améliorer la qualité de vie ; elle s'aligne sur des repères pratiques de 150 minutes/semaine d'aérobie et 2 jours/semaine de renforcement, et précise de cibler les grands groupes musculaires au moins 2 à 3 fois/semaine, y compris au moyen de programmes à domicile (p. ex. marche + exercices de résistance). Chez les personnes âgées (≥ 65 ans), l'ESMO recommande également une activité associant aérobie et résistance pour le contrôle de la fatigue (10).

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique avec méta-analyse de la Cochrane montre des effets bénéfiques de l'entraînement en résistance pendant la thérapie anticancéreuse comparés à l'absence d'entraînement sur la fatigue liée au cancer à court terme et sur la qualité de vie chez les personnes atteintes de cancer. L'entraînement en résistance après la thérapie anticancéreuse peut également avoir un petit effet bénéfique sur la qualité de vie à court terme. Cette revue systématique avec méta-analyse montre que les données disponibles restent insuffisantes pour formuler des conclusions solides et définitives. Elle appelle à des essais de plus grande envergure, avec des échantillons élargis, des durées de suivi plus longues, et une harmonisation des échelles et critères d'évaluation (notamment de la fatigue et de la qualité de vie). Elle souligne aussi l'intérêt d'un recueil plus standardisé des évènements indésirables afin de permettre une synthèse de sécurité robuste.

Références

1. Belgian Cancer Registry. The Belgian Cancer Registry (BCR) publishes new figures: 20 years of cancer statistics in Belgium, and now? Published 31/05/2024. (Accessed 8/08/2025.)
2. Chevalier P. Exercices et fatigue liée au cancer. MinervaF 2009;8(4):52.
3. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD006145.pub2
4. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, et al. Fatigue and psychological distress - - exploring the relationship in women treated for breast cancer. Eur J Cancer 2004;40:1689-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.03.021
5. Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. Cancer 2014;120:425-32. DOI: 10.1002/cncr.28434
6. O'Higgins CM, Brady B, O'Connor B, et al. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. Support Care Cancer 2018;26:3353-64. DOI: 10.1007/s00520-018-4318-7
7. Sculier J.P. Pas de nouvel élément probant sur l'efficacité de certains exercices physiques pour soulager la fatigue liée au cancer. MinervaF 2024;23(3):49-51.
8. Dong B, Qi Y, Lin L, et al. Which exercise approaches work for relieving cancer-related fatigue? A network meta-analysis. J Orthop Sports Phys Ther 2023;53:343-52. DOI: 10.2519/jospt.2023.11251
9. Ernst M, Wagner C, Oeser A, et al. Resistance training for fatigue in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD015518
10. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, et al. Cancer-related fatigue: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol 2020;31:713-23. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.016

Une étude dite à long terme sur la prise d'atorvastatine sans apport réel nouveau

Référence
Sever PS, Rostamian S, Whiteley W, et al. Long-term benefits of atorvastatin on the incidence of cardiovascular events: the ASCOT-Legacy 20-year follow-up. Heart 2025;111:769-75. DOI: 10.1136/heartjnl-2024-325104

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

Question clinique

Quels sont les effets potentiels à long terme du traitement par atorvastatine et l'association entre les taux de cholestérol atteints pendant l'essai et les résultats cardiovasculaires à long terme, dans une population de patients britanniques hypertendus et avec une cholestérolémie < 6,5 mmol/l inclus dans l'essai anglo-scandinave ASCOT ?

Contexte

En 2007, Minerva a commenté une méta-analyse (1) montrant que, chez des patients sans pathologie cardiovasculaire connue, un traitement par statines peut contribuer à réduire le risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire, mais non la mortalité (2). En 2012, dans une autre méta-analyse, un autre synopsis de Minerva (3) décrit qu'un traitement par statines diminue, chez des patients à risque cardiovasculaire faible, le risque d'évènements coronariens et d'AVC ainsi que la mortalité globale, sans diminuer la mortalité liée à un infarctus du myocarde ou par AVC (4). L'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) (5) est un essai prospectif randomisé contrôlé qui a évalué deux stratégies différentes de réduction de la pression artérielle chez 19 342 sujets hypertendus présentant trois facteurs de risque supplémentaires de maladie cardiovasculaire. Selon un plan factoriel, un sous-groupe de participants (n = 10 305) présentant un taux de cholestérol total inférieur à 6,5 mmol/l a été randomisé en double aveugle pour recevoir soit 10 mg d'atorvastatine (groupe « hypolipidémiant » ou LLA), soit un placebo. Dans le groupe ASCOT « LLA », l'atorvastatine, comparée au placebo, a significativement réduit l'incidence de plusieurs paramètres cardiovasculaires majeurs, notamment l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC), sur une période de suivi moyenne de 3,3 ans. De nouvelles analyses de la partie britannique de l'essai ont été menées environ 20 ans après la randomisation initiale et 17 ans après la clôture de l'étude LLA, en intégrant des données sur les évènements non mortels et la mortalité provenant du NHS England et de Public Health Scotland (6).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : cholestérolémie < 6,5 mmol/l (< 251,35 mg/d), hypertension artérielle ; âge de 40 à 79 ans au moment de la randomisation ; au moins trois facteurs de risque supplémentaires de maladie cardiovasculaire
- critères d'exclusion : aucun antécédent de maladie coronarienne (MC), d'angine traitée, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) dans les 3 mois précédant la randomisation
- au total, 4605 patients du contingent britannique de l'étude ASCOT qui avaient été randomisés entre février 1998 et mai 2000 ; âge moyen de 28 ans (écart type 8) ; BMI moyen de 33,4 kg/m² (5,0) ; 88% de sexe masculin ; taux moyen de cholestérol total au départ 5,5 mmol/l (écart-type 0,8 ; antécédents de diabète (27%) (212,7 mg/dl (ET 30,94), d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'AIT (10%) ou d'autres maladies vasculaires (22%).

Protocole d'étude

- essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, multicentrique, contrôlé par placebo, avec randomisation 1/1 entre :

    - administration d'atorvastatine 10 mg/j per os
    - placebo
- à la fin de l'essai, tous les participants se sont vu proposer 10 mg d'atorvastatine. Environ deux tiers des participants de chaque groupe de l'essai ont pris de l'atorvastatine pendant les deux années suivantes, après quoi les profils lipidiques étaient identiques dans les deux groupes.

Critères de jugement

- critère de jugement primaire : comparer le délai de survenue des évènements cardiovasculaires suivants entre les patients recevant de l'atorvastatine et ceux recevant un placebo : infarctus du myocarde non mortel et cardiopathie congénitale mortelle, évènements coronariens totaux (définis comme infarctus du myocarde (IDM) non mortel, cardiopathie congénitale mortelle, insuffisance cardiaque (IC) non mortelle et mortelle et développement d'une angine de poitrine), accident vasculaire cérébral mortel et non mortel, IC mortelle et non mortelle, évènements cardiovasculaires totaux, mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues
- critères de jugement secondaires : évaluer les taux de cholestérol pendant l'essai pour identifier les facteurs prédictifs de l'effet de la statine.

Résultats

- analyse globale à long terme de la population britannique (après un suivi médian de 17 ans (IQR 9-19), avec un suivi maximal de 21 ans) : réduction significative dans le bras atorvastatine des IDM non mortels et des évènements coronariens mortels (HR de 0,81 avec IC à 95% de 0,69 à 0,94 ; p = 0,006), du nombre total d'évènements coronariens (HR de 0,88 avec IC à 95% de 0,80 à 0,98 ; p = 0,017) et de la mortalité CV (HR de 0,86 avec IC à 95% de 0,74 à 0,99 ; p = 0,048) ; pas de réduction significative observée pour l'IC, les AVC, le nombre total d'évènements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues
- analyse de l'inclusion à la fin de la période de LLA (3,3 ans) au sein de la population britannique : diminution significative des IDM non mortels et des évènements coronariens mortels (HR de 0,62 avec IC à 95% de 0,41 à 0,93 ; p = 0,021), du nombre total d'évènements coronariens (HR de 0,73 avec IC à 95% de 0,56 à 0,97 ; p = 0,029) et du nombre total d'évènements et d'interventions cardiovasculaires (HR de 0,73 avec IC à 95% de 0,60 à 0,90 ; p = 0,003) ; il n'y a pas de différence en termes d'AVC, de mortalité CV et de mortalité globale
- analyse des résultats post-essai (15 ans) parmi la population britannique ayant survécu à l'essai ASCOT : aucune réduction significative du nombre total d'évènements coronariens (HR de 0,89 avec IC à 95% de 0,80 à 1,00 ; p = 0,053) et de la mortalité CV (HR de 0,86 avec IC à 95% de 0,73 à 1,02 ; p = 0,075)
- analyse entre la diminution du taux moyen de cholestérol LDL sur 6 mois à partir du moment de l'attribution jusqu'à la fin de l'étude ASCOT LLA et les résultats cardiovasculaires à long terme chez les participants ayant reçu de l'atorvastatine dans l'essai : chaque unité de diminution du LDL était associée à des HR ajustés pour les IDM non mortels et les évènements coronariens mortels (0,69 avec IC à 95% de 0,57 à 0,85 ; p < 0,001), le nombre total d'évènements coronariens (0,70 avec IC à 95% de 0,61 à 0,79 ; p < 0,001), l'IC non mortelle et mortelle (0,68 avec IC à 95% de 0,57 à 0,81 ; p < 0,001), l'AVC non mortel et mortel (0,74 avec IC à 95% de 0,59 à 0,92 ; p = 0,006), le nombre total d'évènements et d'interventions cardiovasculaires (0,74 avec IC à 95% de 0,66 à 0,81 ; p < 0,001), la mortalité cardiovasculaire (0,66 avec IC à 95% de 0,55 à 0,81 ; p < 0,001) et mortalité toutes causes confondues (0,81 avec IC à 95% de 0,71 à 0,90 ; p < 0,001).

Conclusion des auteurs

Ces observations apportent des preuves supplémentaires des effets à long terme des statines et ont des implications pour l'introduction précoce des statines afin de prévenir les évènements cardiovasculaires et la mortalité.

Financement de l'étude

Par la firme pharmaceutique Pfizer et l'Imperial College London.

Conflit d'intérêts des auteurs
Aucun conflit d'intérêts déclaré pour le présent travail mais de très nombreux avec l'industrie dont le sponsor dans la publication initiale.

Discussion

Évaluation de la méthodologie
Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée sur une partie de la population d'une étude randomisée. Cette analyse n'a pas été planifiée dans le protocole initial. Les auteurs ont mis à jour les données des patients non par un suivi clinique mais par la consultation des banques de données électroniques du NHS England and Public Health Scotland. La partie scandinave de l'étude n'a pas pu être mise à jour faute d'accès à un système électronique équivalent. Le recours aux données électroniques par le peu de données pertinentes disponibles pose problème. Par exemple, lors de l'essai initial, tous les évènements non mortels ont été évalués par un comité indépendant. Cependant, les données issues des dossiers hospitaliers électroniques des évènements post-essai n'étaient pas disponibles pour l'évaluation. Les issues non mortelles identifiées à l'aide des codes de la Classification internationale des maladies, dixième révision, présentent des limites ; si, pour les auteurs, les données de mortalité évaluées corroborent les résultats de l'évaluation combinée des issues mortelles et non mortelles, cela reste un biais potentiel.
Dans la présente étude, un nombre important et une variété de résultats ont été analysés. Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité ; une certaine inflation de l'erreur globale de type 1 a pu se produire. Cette multiplicité de tests pourrait expliquer la différence « significative » en termes de mortalité CV ($p = 0,048$) pour l'analyse globale alors qu'elle ne l'est pas pour la période de l'essai ($p = 0,45$), ni pour celle après l'essai ($p = 0,075$). Cette approche biaise très fort toute conclusion pragmatique.

Évaluation des résultats
Pour interpréter correctement les résultats de cette étude, le lecteur doit garder à l'esprit que l'étude ASCOT-LLA a été publiée en 2003 et ouverte à la randomisation en 1998 ; les recommandations actuelles concernant les statines réduction du LDL-C n'étaient pas d'application à l'époque. L'analyse à long terme de la partie britannique de l'étude ASCOT-LLA n'apporte guère de renseignements nouveaux utiles à la pratique quotidienne, la question de l'effet à long terme de la statine étant biaisée par la prise d'hypolipémiants des participants du bras placebo. En effet, après la clôture de l'étude, tous les patients ont été autorisés à prendre de l'atorvastatine. Deux ans après la clôture de l'essai (2004), période durant laquelle environ deux tiers des participants de chaque groupe prenaient de l'atorvastatine, les taux de lipides étaient identiques dans les deux groupes (cholestérol LDL : 2,4 mmol/l) (92,8 mg/dl). Une enquête menée 9 ans plus tard (2011-2012) a montré que 72,6% des personnes précédemment traitées par l'atorvastatine prenaient une statine, contre 70,2% des personnes précédemment traitées par le placebo. Les taux de cholestérol LDL avaient alors atteint 3,4 mmol/l (131,5 mg/dl), mais restaient similaires entre les patients précédemment traités par atorvastatine et ceux recevant un placebo. Les auteurs disposaient toutefois de données limitées sur les mesures du cholestérol et le traitement des lipides provenant des échantillons à ce moment-là.
À cause de la méthodologie utilisée, à savoir la consultation de données électroniques du NHS, on n'a pas d'information sur des données importantes pour le risque cardio-vasculaire à long terme comme la consommation de tabac, les habitudes alimentaires (consommation d'huile d'olive notamment), les traitements hypotenseurs administrés et leur effet, l'évolution du poids, etc. Le seul renseignement important apporté par l'étude est le maintien de la différence en faveur de la statine entre les deux bras randomisés, du moins pour certains objectifs (dont l'IDM et la mortalité cardiovasculaire) et pas d'autres (dont l'AVC et la mortalité globale). Les auteurs ne rapportent pas le bénéfice à long terme en nombre de sujets à traiter (NST) comme souhaité particulièrement pour les études préventives (7). La conférence de consensus de l'INAMI (8) avait fait les calculs pour la publication de 2003 : il fallait traiter 294 patients pour éviter par an un IDM non mortel ou un maladie cardiovasculaire mortelle (critère principal) et 500 pour éviter par an un AVC mortel et non mortel.
Il est dommage de n'avoir aucune donnée concernant les effets indésirables à long terme de l'atorvastatine et les arrêts de traitement qu'ils ont induits. C'est une donnée importante pour que le praticien puisse guider son patient. Avec un suivi très long, c'est une occasion manquée due très vraisemblablement à la méthodologie utilisée avec le recours aux données électroniques qui sont trop superficielles pour traiter de telles questions.

À noter qu'une autre analyse de la partie britannique de l'étude (9) avait été réalisée, comme rapportée dans la conférence de consensus de l'INAMI (8) « après une période médiane de 11 ans après la randomisation initiale et de 8 ans après la fin de la phase LLA, pendant laquelle la plupart des patients des deux groupes de traitement prenaient des statines, la mortalité toutes causes confondues (n = 520 sous placebo et n = 460 sous atorvastatine) est restée significativement inférieure chez les patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine (HR de 0,86 avec IC à 95% de 0,76 à 0,98 ; p = 0,02). La mortalité cardiovasculaire était inférieure, mais la différence n'était pas significative (HR de 0,89 avec IC à 95% de 0,72 à 1,11 ; p = 0,32), et la mortalité non cardiovasculaire était significativement moins élevée (HR de 0,85 avec IC à 95% de 0,73 à 0,99 ; p = 0,03) chez les patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine. Cette diminution a été attribuée à une réduction des décès dus à une infection ou à une maladie respiratoire », ce qui peut poser question sur le mécanisme d'action de la statine.

Que disent les guides de pratique clinique ?

La conférence de consensus de l'INAMI en 2014 (8) recommande un traitement par statine pour tous les patients avec antécédents cardiovasculaire (excepté un AVC hémorragique). Une statine est également recommandée pour les patients sans antécédents, mais à risque élevé. Il est important que le médecin traitant détermine un risque individuel et l'explique à son patient en termes de nombre de sujets à traiter pour éviter un évènement. Dans tous les cas, les mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place et évaluées régulièrement avec le patient. Ces modifications de style de vie nécessaires ne sont en aucun cas remplacées par une statine. Pour l'ESC (Société européenne de cardiologie) (10), il est recommandé en cas d'hypercholestérolémie de prescrire une statine à haute intensité jusqu'à la dose maximale tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour le niveau de risque spécifique. En prévention primaire, chez les patients à très haut risque, mais sans hypercholestérolémie familiale, si l'objectif de LDL-C n'est pas atteint à la dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimibe, une association avec un inhibiteur de la PCSK9 peut être envisagée. L'US Preventive Services Task Force (11) recommande aux cliniciens de prescrire une statine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes âgés de 40 à 75 ans présentant un ou plusieurs facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (c.-à-d. dyslipidémie, diabète, hypertension ou tabagisme) et un risque de maladie cardiovasculaire estimé à 10 ans à 10% ou plus.

Conclusion de Minerva

Ces observations apportent des preuves supplémentaires des effets à long terme des statines et ont des implications pour l'introduction précoce des statines afin de prévenir les évènements cardiovasculaires et la mortalité dans une population de patients britanniques hypertendus et avec une cholestérolémie < 6,5 mmol/l (< 251,35 mg/dl). Ces données ne changent pas les recommandations de la conférence de consensus de l'INAMI qui avaient inclus dans ces travaux les résultats de l'étude ASCOT.

Références

1. Lemiengre M. Prévention primaire de la morbi-mortalité cardio-vasculaire avec les statines. MinervaF 2007;6(5):76-8.
2. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:2307-13. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2307
3. De Weirdt S, Lemiengre M. Utilité des statines chez des sujets à risque cardiovasculaire peu élevé. MinervaF 2012;11(4):43-4.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E1189-202. DOI: 10.1503/cmaj.101280
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0

6. Sever PS, Rostamian S, Whiteley W, et al. Long-term benefits of atorvastatin on the incidence of cardiovascular events: the ASCOT-Legacy 20-year follow-up. Heart 2025;111:769-75. DOI: 10.1136/heartjnl-2024-325104
7. Chevalier P. Nombre de sujets à traiter. MinervaF 2009;8(2):24.
8. INAMI. L'usage rationnel des hypolipidémiants. Réunion de consensus - 22/05/2014. conclusions. Rapport du jury. Texte long. Disponible sur: https://www.inami.fgov.be/fr/publications/reunions-de-consensus-rapports-du-jury
9. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. Eur Heart J 2011;32:2525-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr333
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
11. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2022;328:746-53. DOI: 10.1001/jama.2022.13044