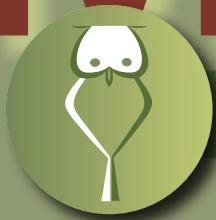


# Minerva<sup>f</sup>



Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Octobre 2013  
volume 12 ~ numéro 8

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

<b>EDITORIAL</b>	<b>Surdiagnostic</b> Barbara Michiels	92
<b>MINERVA</b>	<b>Score clinique pour exclure une coronaropathie en cas de douleurs thoraciques ?</b> Rudy Bruyninckx	93
	<b>Intervention psychosociale à composantes multiples en cas de maladie d'Alzheimer légère ?</b> Bram Vermeulen	95
	<b>Le magnésium contre les crampes</b> Barbara Michiels	97
	<b>Prévention primaire et secondaire de la coronaropathie : bêtabloquant ?</b> Paul De Cort	99
	<b>Épicondylite : infiltration de corticostéroïdes et/ou kinésithérapie ?</b> Erwin Van De Vijver	101
<b>CONCEPTS ET OUTILS EN EBM</b>	<b>Appariement sur les scores de propension</b> Tom Poelman	103
<b>GLOSSAIRE</b>		104



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

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

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



### Public cible

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

### Elaboration

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

### Rédaction

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

### Collaborateurs pour ce numéro de la revue Minerva

- Comité de rédaction  
Rédacteur en chef : Marc Lemiengre  
Adjoint au rédacteur en chef : Tom Poelman
- Membres de la rédaction : Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

### Conflits d'intérêt

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

### Secrétariat

MinervaF : Anne De Waele CAMG-UCL, Tour Pasteur  
B1.53.11, B-1200 Bruxelles  
02 764 53 44 [anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

Minerva secrétariat central : Brenda Dierickx UZ-6K3,  
De Pintelaan 185, B-9000 Gent  
09 332 24 55 [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

### Abonnements

En Belgique : abonnement gratuit via le site web ou s'adresser à la rédaction ([anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be))  
Hors Belgique : 50 euro par an au compte bancaire  
IBAN BE52 7370 1217 0109  
Abonnement électronique: alerte mensuelle par mail avec liens directs vers les articles : s'abonner via le site web.

### Conception graphique et mise en pages

Kris Soenen

### Imprimeur

Creative Printing bvba, Roeselare

### Editeur responsable

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### Financement

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



### Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine

Chaque numéro de Minerva reprend dans une liste explicative quelques termes importants employés dans ses textes. L'ensemble des termes est rassemblé dans un Glossaire, petit manuel de poche.

Commande du Glossaire (5 euro pour le manuel + 1,83 euro pour les frais d'envoi) : [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

### Formation médicale continue en ligne [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Minerva vous propose sur son site web des Modules de tests de lecture. Ces modules sont basés sur des textes publiés dans 1 ou 2 numéro(s) de la revue, textes également disponibles sur notre site. Une inscription, gratuite, en ligne, est demandée. La réalisation d'un test dans son intégralité ouvre, pour les internautes qui le désirent, le droit à des crédits-points (CP) d'accréditation.

## Surdiagnostic

### « Les gens bien portants sont des malades qui s'ignorent »<sup>1</sup>

Un commentaire récent publié par Minerva<sup>2,3</sup> conclut que « le bénéfice net de la mammographie de dépistage a, au mieux, un impact limité sur la mortalité par cancer du sein et n'a sans doute aucun impact sur les cancers du sein à un stade avancé. Et cela au prix de surdiagnostics de l'ordre de 30 % ». Le terme « surdiagnostic » se rencontre de plus en plus souvent, mais que signifie-t-il précisément ? En principe, le surdiagnostic est un inconvénient important de l'application de critères diagnostiques en médecine. Ce terme est également utilisé pour désigner de nouveaux diagnostics (l'invention de maladies - en anglais: disease mongering), dérivés le plus souvent de la promotion de nouveaux médicaments. Ce thème a déjà été abordé dans un éditorial<sup>4</sup>. Dans le présent éditorial, on entend par « surdiagnostic » les faux positifs parmi les résultats d'un test diagnostique<sup>5</sup>.

#### Vrais positifs et faux positifs

Pour commencer, rappelons en quoi consiste la différence entre « vrais » positifs et « faux » positifs<sup>6</sup>. Prenons l'exemple suivant : les tumeurs agressives du sein chez la femme, qui ne sont heureusement pas tellement fréquentes (0,1 %)<sup>3</sup>, entraînent un décès prématuré si elles sont découvertes trop tard. Les programmes de dépistage du cancer du sein entendent donc réaliser ce noble objectif de déceler et traiter à temps précisément ces tumeurs agressives et potentiellement mortelles. Il y a cinquante ans, ce n'était qu'en présence de signes cliniques d'une éventuelle tumeur que l'on avait recours aux examens techniques comme la mammographie. Lorsqu'on a réussi à réduire à un minimum les désavantages de la mammographie et à obtenir une meilleure résolution des images, ces techniques diagnostiques ont commencé à être utilisées dans la population saine également (c'est-à-dire pour le dépistage). La première conséquence a été l'augmentation du nombre de tumeurs découvertes (passant de 214 à 328/100 000), tandis que la proportion de tumeurs potentiellement fatales a ensuite diminué (le chiffre relatif passant de 48 % à 29 % ; parmi les tumeurs supplémentaires découvertes, à savoir 114/100 000, huit tumeurs fatales ont été évitées)<sup>3</sup>. Lors du dépistage dans une population saine, les vrais positifs n'ont pas la même issue que les vrais positifs obtenus lorsque le diagnostic est posé de manière classique. On ne parle plus de la même évolution de la maladie, et il ne s'agit peut-être pas de la même maladie. Généralement, les faux positifs, dont il est le plus question dans les programmes de dépistage, ne sont pas des tumeurs, mais des artefacts interprétés à tort comme étant des tumeurs. Néanmoins, dans la réalité, on considère comme vrais positifs à la fois les tumeurs fatales et celles qui ne le sont pas, notamment parce qu'on n'est pas encore à même de les distinguer les unes des autres lors du diagnostic initial. Si le résultat ne tient compte que des tumeurs fatales, celles qui ne le sont pas doivent passer de la rubrique « vrais positifs » à la rubrique « faux positifs » et être comptées parmi les artefacts, ce qui accroît d'autant le nombre de « surdiagnostics » (30 % chez Bleyer<sup>3</sup>, 52 % chez Jorgensen<sup>7</sup>). Le problème est que l'on applique à toute tumeur nouvellement découverte, quel que soit son pronostic, un traitement le plus souvent radical, comme la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie, même si, actuellement, leurs performances sont meilleures. En outre, on crée des problèmes, comme l'induction de l'anxiété, une augmentation du nombre de personnes « malades », l'utilisation d'examens complémentaires, comme les biopsies, et l'application de traitements ayant parfois de graves inconvénients et pouvant influencer la qualité de vie à long terme, et des dépenses nettement plus importantes pour les soins de santé. Les inconvénients du dépistage risquent

de prendre le pas sur ses avantages. La plupart des études portant sur le dépistage du cancer du sein<sup>7,8</sup> ne font pas cette distinction et partent du principe que toutes les tumeurs détectées pourraient être fatales ; la proportion de faux positifs entraînant un surtraitement semble alors acceptable.

Dans le cancer de la prostate, ce problème a bien été reconnu ; les options stratégiques possibles comprennent le suivi vigilant et la temporisation<sup>9,10</sup>. Par ailleurs, le dépistage du cancer de la prostate n'est plus encouragé de manière générale, ce qui, pour certains médecins et certains patients, reste difficile à accepter<sup>11</sup>.

#### Pistes de réflexion

Si, par exemple, le dépistage de caillots de sang par microscopie était possible, on retrouverait des micro-embolies dans le sang de tout le monde<sup>5</sup>. Cela signifierait que nous devrions tous être mis sous anticoagulants, et plus personne ne serait encore déclaré en bonne santé. Nous vous laissons imaginer ce que cela signifierait pour la santé publique. Cet exemple peut paraître extrême et caricatural, mais nous nous dirigeons lentement vers un dépistage plus répandu et « meilleur ».

L'utilisation de nouveaux moyens diagnostiques technologiques hautement sensibles en absence de plaintes demande une attention très grande, surtout si ces techniques ne permettent pas de faire la distinction entre les pathologies potentiellement fatales et les autres. Sinon, il ne fait pas de doute que l'on s'achemine vers un abaissement du seuil de gravité pour l'instauration du traitement et donc vers un surdiagnostic, les inconvénients d'un traitement agressif prenant alors le pas sur les avantages de cette approche. Les critères de Wilson et Jungner sont donc toujours d'actualité ; ils mettent notamment l'accent sur la nécessité de la spécificité de la méthode de détection précoce pour justifier le dépistage<sup>12</sup>. Pourtant, il est très tentant de recourir aux nouveaux moyens de diagnostic, certainement lorsque la nouvelle méthode comporte la possibilité de détecter toutes les affections potentiellement graves, aspect prometteur dont les médias s'emparent avec avidité et qu'ils diffusent sans discernement. On a également assisté à une évolution de la société, qui, aujourd'hui, accorde beaucoup plus de confiance aux résultats techniques objectifs qu'au jugement clinique classique. On attend aujourd'hui du clinicien qu'il explique à ses patients ce que sont les « faux positifs », concept difficile à appréhender, sans que, pour autant, il ne les voie plus. Mais ne serait-il pas temps de s'engager dans une autre voie pour appliquer la prévention ? Ou bien les peurs vont-elles faire succomber la raison ?

Références voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

# Score clinique pour exclure une coronaropathie en cas de douleurs thoraciques ?

## Question clinique

Quelle est la précision diagnostique du score Marburg Heart Score chez les patients qui consultent leur médecin généraliste pour des douleurs thoraciques ?

**Référence** Haasenritter J, Bösner S, Vaucher P, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2012;62:e415-21.

**Analyse** Rudy Bruyninckx, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KULeuven

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Contexte

Une étude d'observation prospective a montré que la prévalence des douleurs thoraciques en médecine générale est de 0,7 à 2,7 %. Il s'agirait d'un symptôme de coronaropathie dans 12,8 à 14,6 % des cas<sup>1,2</sup>. Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est probable en présence de douleur rétrosternale oppressive, irradiante et persistante avec dyspnée, nausées/vomissements, pâleur, transpiration abondante, hypotension, bradycardie ; une référence immédiate du patient est alors recommandée<sup>3-6</sup>. Lorsque les plaintes sont moins nettes, il est cependant beaucoup plus difficile de poser un diagnostic et d'opter pour un traitement. Comme outil pour exclure une coronaropathie, Bösner et coll. ont développé un score clinique<sup>7</sup> à partir de 5 éléments tirés de l'anamnèse et de l'examen clinique. La validité externe de cette règle de prédiction clinique n'a pas encore été suffisamment montrée.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 939 patients âgés de plus de 35 ans (âge moyen de 59,5 (ET 13,9) ans) ayant consulté pour douleurs thoraciques un des 56 médecins généralistes de la région de Hesse (Allemagne) participants sur une période de 12 semaines ; 51,5 % étaient de sexe féminin ; 26,2 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire ; 50,2 % présentaient de l'hypertension ; 13,5 % présentaient un diabète sucré ; 40,5 % avaient une dyslipidémie ; 19,5 % étaient fumeurs
- critères d'exclusion : douleur thoracique due à un traumatisme, douleur thoracique depuis plus d'un mois ou ayant déjà fait l'objet d'examen complémentaires.

### Protocole d'étude

- étude diagnostique transversale
- les médecins généralistes ont déterminé le score **Marburg Heart Score (MHS)** (= test-index) chez tous les patients
- après 6 semaines et après 6 mois, le personnel infirmier de l'étude a téléphoné à tous les patients et à tous les médecins généralistes concernant l'évolution de la douleur, les examens complémentaires réalisés, les traitements reçus, médicaments comme hospitalisations, et les rapports du spécialiste ou de l'hôpital
- sur la base de ces données, une équipe d'experts (comportant au moins un médecin généraliste) a déterminé si la douleur thoracique était due à une coronaropathie (= test de référence).

### Mesure des résultats

- sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, aire sous la courbe ROC (AUC) du score MHS pour le diagnostic d'une coronaropathie
- analyse de sensibilité des résultats non concluants.

### Résultats

- parmi les 939 patients recrutés, 853 entraient en ligne de compte pour le calcul du score MHS (test-index), 59 ont refusé de participer, 15 avaient des douleurs thoraciques dues à un traumatisme, 12 n'ont pas pu être suivis (le patient et/ou le médecin traitant n'ayant pu être contacté par téléphone)
- le score MHS n'a pas pu être calculé chez 9 patients ; le diagnostic final (= test de référence) était non concluant chez 12 patients

- parmi les 832 patients chez qui le score MHS était connu et chez qui le diagnostic était également concluant, 92 (11 %) avaient une coronaropathie, et, parmi eux, 12 (1,4 %) avaient un syndrome coronarien aigu
- 10 patients ayant un score MHS < 3 avaient quand même une coronaropathie (faux négatifs), et, parmi eux, 4 avaient un syndrome coronarien aigu
- 270 patients ayant un score MHS ≥ 3 n'avaient en fait pas de coronaropathie (faux positifs) ; parmi eux, 28 (10,4 %) avaient été envoyés aux urgences, et 67 (24,8 %) avaient été adressés à un spécialiste
- avec une valeur seuil de 3, l'AUC pour le score MHS était de 0,84 (IC à 95 % de 0,80 à 0,88), la sensibilité était de 89,1 % (IC à 95 % de 81,1 à 94,0), la spécificité était de 63,5 % (IC à 95 % de 60,0 à 66,9), la valeur prédictive positive était de 23,3 % (IC à 95 % de 19,2 à 28,0), la valeur prédictive négative était de 97,9 % (IC à 95 % de 96,2 à 98,9), le rapport de vraisemblance positif était de 2,44 (IC à 95 % de 2,17 à 2,75), et le rapport de vraisemblance négatif était de 0,17 (IC à 95 % de 0,10 à 0,31).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le score MHS peut être recommandé pour la pratique clinique en raison de sa précision diagnostique, de la possibilité de le généraliser et de son confort d'utilisation.

Financement de l'étude Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche.

Conflits d'intérêt des auteurs aucun.

### Considérations sur la méthodologie

Sur le plan méthodologique, cette étude diagnostique est de bonne qualité. Les médecins participants ont déterminé le score MHS, qui est le test-index, chez tous les patients qui se présentaient consécutivement avec des douleurs thoraciques. Une équipe d'experts a ensuite déterminé si les patients avaient ou non une coronaropathie en s'appuyant sur les données des examens et les traitements, renseignements obtenus lors d'entretiens téléphoniques menés par des assistants de recherche auprès des patients eux-mêmes et auprès de leur médecin de famille. Au besoin, les spécialistes et les hôpitaux ont été contactés directement. Ce type de test de référence « différé » est accepté pour ce type d'examen en médecine générale en cas de maladie de faible prévalence et lorsque le gold standard (comme la coronarographie) est trop invasif ou n'est pas disponible<sup>8</sup>. Vu la méthode suivie, les experts de l'équipe n'étaient donc pas en insu pour le test-index. Les chercheurs justifient ce choix en affirmant que s'ils n'avaient pas eu accès aux données de base, il y aurait eu trop de classifications erronées et de diagnostics non concluants pour que les résultats soient fiables. Le nombre de patients sortis de l'étude (n = 12), de ceux chez qui le score MHS n'était pas possible (n = 9) et de ceux chez qui le diagnostic final n'était pas concluant (n = 12) est clairement mentionné et était relativement faible (seulement 3,5 %). Les patients sortis de l'étude ont été exclus et on ne sait pas bien combien, parmi eux, avaient un syndrome coronarien aigu. Les patients chez qui le score MHS n'a pas pu être déterminé n'ont pas été pris en compte pour l'analyse, mais le suivi a tout de même été effectué. Un seul patient avait une coronaropathie. La précision diagnostique ne s'est presque pas modifiée en tenant compte d'une analyse de sensibilité intégrant les 12 diagnostics non concluants.

### Interprétation des résultats

Dans une étude transversale chez des patients présentant des douleurs thoraciques, 5 éléments issus de l'anamnèse et de l'examen clinique ont été sélectionnés au moyen d'une analyse à variables multiples par régression logistique pour constituer la base du score MHS<sup>7</sup>. Avec une valeur seuil de 3, l'AUC pour le score MHS est de 0,87 (IC à 95 % de 0,83 à 0,91). La validation externe a été réalisée avec les données cliniques rétrospectives d'une population suisse composée de 672 patients âgés de 16 ans et plus qui avaient consulté 58 médecins généralistes pour des douleurs thoraciques. Dans cette population, l'AUC était de 0,90 (IC à 95 % de 0,87 à 0,93)<sup>7</sup>. La fiabilité de cette étude de validation est limitée par le fait que, pour déterminer l'item « Le patient pense que les douleurs thoraciques ont une origine cardiaque » du score MHS, la question posée était différente, à savoir « Les douleurs thoraciques vous inquiètent-elles ? ». La présente étude de validation externe, dont la qualité méthodologique est bonne (*voir plus haut*), confirme bien la précision du score MHS. L'AUC de 0,84 (IC à 95 % de 0,80 à 0,88) diffère peu de celle de l'étude de dérivation et de la première étude de validation<sup>7</sup>.

Cette étude a été menée dans un contexte de médecine générale. L'incidence du syndrome coronarien aigu est à peu près la même que celle qui est observée dans la pratique du médecin généraliste en Belgique. La proportion de patients envoyés aux urgences ou adressés à un spécialiste est, elle aussi, comparable à celle d'une étude belge<sup>9</sup> dans laquelle 14,8 % des patients chez qui une coronaropathie était suspectée ont été envoyés aux urgences (10,4 % dans cette étude-ci) et 25,8 % ont

été référés non en urgence (24,8 % dans cette étude-ci). De ce fait, les résultats peuvent probablement être extrapolés à la pratique de médecine générale en Belgique.

La faible force probante du score MHS, à savoir 2,5, est clairement un obstacle à son utilisation pour démontrer une coronaropathie en médecine générale. En effet, il s'est avéré que 270 patients avec un score  $\geq 3$  n'avaient en fait pas de coronaropathie (faux positifs). Chez les patients qui ont consulté le médecin généraliste pour des douleurs thoraciques aspécifiques (la prévalence de la coronaropathie étant faible), cette règle de prédiction peut cependant être utile pour exclure une coronaropathie.

La valeur prédictive négative était en effet de 97,9 %, et la force excluante de 6. Dix patients avec un score MHS < 3 avaient quand même une coronaropathie (faux négatifs), et, parmi eux, quatre avaient un syndrome coronarien aigu. Toutefois, aucun de ces dix patients n'est décédé au cours du suivi.

### Conclusion de Minerva

Cette étude diagnostique transversale, correctement menée sur le plan méthodologique, nous permet de conclure que le score MHS (Marburg Heart Score) est un instrument valide pour exclure en médecine générale une coronaropathie chez les patients adultes présentant des douleurs thoraciques aspécifiques.

### Pour la pratique

Tant le guide de pratique du NHC que le guide de pratique du CKS<sup>3,4</sup> préconisent l'exclusion d'emblée d'un syndrome coronarien aigu en s'appuyant sur l'anamnèse et l'examen clinique. Le score MHS peut aider à exclure en médecine générale une coronaropathie chez les patients présentant des douleurs thoraciques aspécifiques. Ce score facile à manier pourrait donc être un outil à ajouter aux recommandations existantes.

### Références

- Verdon F, Herzig L, Burnand B, et al. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Medical Weekly* 2008;138:340-7.
- Bösner S, Becker A, Haasenritter J, et al. Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract* 2009;15:141-6.
- Rutten F, Bakx C, Bruins Slot M, et al. NHC-Standaard Acut coronair syndroom (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:564-70.
- NICE-CKS. Angina. Last revised in May 2012.
- Clayes M, Vandekerchove Y, Bossaert L, et al. Richtlijnen over het beleid van acute thoracale pijn. *Tijdschr Geneesk* 2002;58:91-7.
- Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force of the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23:1153-76.
- Bösner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295-300.
- Knottnerus J, Muris J. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. In: Knottnerus J, Buntinx F (eds.). *The evidence based of clinical diagnosis: theory and methods of diagnostic research*. 2nd edn. Oxford, Hoboken NJ: Wiley-Blackwell Publishers/BMJ Books, 2009: 42/63.
- Bruyninckx R, Van den Bruel A, Aertgeerts B, et al. Why does the general practitioner refer patients with chest pain not-urgently to the special or urgently to the emergency department? Influence of the certainty of the initial diagnosis. *Acta Cardiol* 2009;64:259-65.



# Intervention psychosociale à composantes multiples en cas de maladie d'Alzheimer légère ?

## Question clinique

Quelle est, après douze mois, l'efficacité d'une intervention psychosociale à composantes multiples chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer à un stade léger ainsi que chez le principal aidant naturel, par comparaison avec un suivi structuré seul en termes de qualité de vie, de symptômes dépressifs et de troubles de la mémoire pour le patient ?

**Référence** Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomized Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ* 2012;345:e4693.

**Analyse** Bram Vermeulen, Lucas – Centrum voor Zorgonderzoek en consultancy KU Leuven

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Contexte

Une prise en charge au domicile des personnes âgées atteintes de démence est possible grâce à leur entourage, mais elle est souvent associée à un risque accru de problèmes de santé somatiques et psychiatriques<sup>1</sup>. Plusieurs études ont montré un effet positif des interventions psychosociales chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère ainsi que chez leurs aidants naturels<sup>2-4</sup>. Les résultats sont cependant souvent contradictoires et la qualité des études n'est pas toujours optimale. En outre, il n'y a pas encore eu suffisamment de recherche pour déterminer si une intervention précoce adaptée, sous forme de counseling, d'éducation et de soutien au patient atteint de maladie d'Alzheimer à un stade léger aussi bien qu'à son aidant naturel, offre une protection contre les symptômes dépressifs, apporte une amélioration de la qualité de vie et stabilise les fonctions cognitives du patient.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 330 dyades (couples constitués d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer à un stade léger vivant à domicile et de son principal aidant naturel) recrutées en première ligne de soins et dans de cliniques de la mémoire dans 5 districts danois ; âge moyen de 76 (ET 7) ans pour les patients et de 66 (ET 12) ans pour les intervenants ; % de sexe masculin respectivement de 45 % et 33 %
- critères d'inclusion : âge  $\geq 50$  ans ; diagnostic connu depuis 12 mois de démence d'Alzheimer selon les critères DSM-IV et **NINCDS-ADRDA** ; score **MMSE**  $\geq 20$  ; acceptation du principal aidant naturel à participer à l'étude
- critères d'exclusion : comorbidité psychiatrique ou somatique grave rendant impossible la participation à l'intervention ; participation à une autre étude interventionnelle ; patient institutionnalisé.

### Protocole d'étude

- étude clinique randomisée, en simple aveugle, multicentrique
- groupe intervention (n = 163 dyades) : intervention à composantes multiples, adaptée à chaque dyade, exécutée pendant 8 à 12 mois et constituée des éléments suivants :
- jusqu'à 7 séances individuelles de counseling centrées sur les stratégies d'adaptation et la responsabilisation du patient (2 séances avec le patient et l'aidant naturel, 2 séances avec chacun d'entre eux séparément et 1 séance avec le patient, l'aidant naturel et la famille)
- 5 séances éducatives en groupe avec les patients et les aidants naturels séparément : informations de base sur la maladie et ses conséquences données de manière interactive
- soutien complémentaire par des contacts téléphoniques toutes les 3 à 4 semaines et tenue d'un journal
- groupe témoin (n = 167 dyades) : uniquement suivi structuré (aux mois 6 et 12) avec informations générales et conseils
- suivi après 6 et 12 mois.

### Mesure des résultats

- critères de jugement primaires pour le patient : changement du score **MMSE**, du score **CSDD** et du score **EQ-EVA**
- critères de jugement primaires pour l'aidant naturel : changement du score **GDS** et du score **EQ-EVA**

- critères de jugement secondaires : quality of life scale for Alzheimer's disease ; EQ-EVA (évaluation par le patient) ; neuropsychiatric inventory questionnaire ; Alzheimer's disease cooperative study activities of daily living scale
- analyse en intention de traiter
- correction pour la **multiplicité des tests**.

### Résultats

- 54 dyades sont sorties de l'étude : 32 du groupe intervention contre 22 du groupe témoin
- dans le groupe intervention, l'intervention a été complète pour 118 dyades (72 %)
- critères de jugement primaires et secondaires : pas de différence statistiquement significative entre le groupe intervention et le groupe témoin que ce soit à 6 mois ou à 12 mois
- score **CSDD** : petite différence non significative en faveur du groupe intervention ( $p = 0,015$ ).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'après 12 mois, une intervention à composantes multiples partiellement adaptée, sous forme de counseling, d'éducation et de soutien, pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger et pour le principal aidant naturel, après correction pour la multiplicité des tests, est sans effet significatif versus un suivi structuré seul. Un petit effet positif observé pour le critère de jugement primaire non corrigé concernant les symptômes dépressifs des patients nécessite une recherche plus approfondie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une dépression comme comorbidité.

**Financement de l'étude** National Board of Social Services at the Danish Ministry of Social Affairs; Danish Ministry of Health; Danish Health Foundation.

**Conflits d'intérêt des auteurs** aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré.

### Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette RCT<sup>5</sup> satisfait à toutes les exigences méthodologiques de la Cochrane Collaboration. La taille de l'échantillon est calculée « a priori ». La randomisation des patients entre les différents groupes d'étude est effectuée en aveugle (secret d'attribution). Étant donné la nature de l'intervention, seuls les évaluateurs sont restés en insu de l'intervention dans le déroulement ultérieur de l'étude. Les critères d'inclusion sont présentés de manière rigoureuse et permettent d'exclure les patients chez qui le diagnostic de maladie d'Alzheimer est douteux. En raison du manque d'études précédentes correctes évaluant cette intervention chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stade léger, il n'existait pas de consensus préalable concernant le critère de jugement primaire à choisir. Les auteurs considèrent donc leur étude comme exploratoire, et ils ont défini trois critères de jugement primaires chez le patient et deux chez l'aidant naturel. Ils ont corrigé les résultats pour la multiplicité des tests. Une correction a également été effectuée pour l'inégalité entre les deux groupes quant au nombre de sorties d'étude.

### Interprétation des résultats

Étant donné la nature chronique de la maladie d'Alzheimer et ses conséquences, les avantages à long terme des interventions efficaces à un stade précoce devraient être très importants, tant pour le patient que pour l'aidant naturel. Se rendre dans un centre de recherche afin d'obtenir un counseling, et assister à des séances pédagogiques représente un seuil trop élevé pour certains patients. En conséquence, il est justifié d'intégrer aussi le soutien psychosocial dans l'offre plus large des services à domicile<sup>6</sup>.

Cette étude n'a pas pu apporter de résultats significatifs d'une intervention à composantes multiples sous forme de counseling, d'informations et de soutien, que ce soit sur le plan de la prévention des symptômes dépressifs ou de la détérioration de la qualité de vie des patients et de leurs aidants naturels ou sur le plan du déclin cognitif des patients. Nous pouvons émettre les hypothèses suivantes. Tout d'abord, l'inclusion n'a pas été basée sur l'éventuelle demande d'aide du patient ou de son aidant naturel. Les auteurs suggèrent que l'intervention aurait bien pu avoir un effet positif si les critères d'inclusion avaient stipulé la « présence de problèmes psychosociaux ». En outre, le « suivi structuré » dans le groupe témoin est peut-être déjà un type d'intervention qui masque l'effet d'un soutien psychosocial ajouté. Il est également possible que la puissance de l'étude était insuffisante pour montrer une efficacité après une période de suivi relativement courte, à savoir 6 et 12 mois. Une diminution du score de dépression a bien été observée chez le patient, mais elle n'était pas significative. Étant donné la forte comorbidité existant entre la maladie d'Alzheimer et la dépression<sup>7</sup>, susceptible par elle-même d'accélérer le déclin cognitif<sup>8</sup>, ce résultat pourrait être considéré comme pertinent et invite à poursuivre la recherche.

Enfin, les auteurs signalent que les études quantitatives ne permettent pas de déterminer parfaitement la plus-value que représentent les interventions psychosociales, par exemple sur le plan du « partage des expériences avec les pairs ». Une étude qualitative<sup>9</sup> menée auprès des participants à cette intervention a montré que tant les patients que leurs aidants naturels apprennent à s'adapter aux difficultés causées par la maladie grâce à un soutien précoce individualisé.

### Conclusion de Minerva

Cette étude de bonne qualité méthodologique, montre qu'une intervention psychosociale à composantes multiples, par comparaison avec un suivi structuré seul, chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade léger et chez le principal aidant naturel, après 12 mois, ne conduit pas à de meilleurs résultats sur le plan de la dépression, de la qualité de vie et des fonctions cognitives chez le patient. Il est nécessaire de poursuivre la recherche sur les interventions psychosociales efficaces à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer, tant pour les patients que pour les aidants naturels.

### Pour la pratique

Pour la prise en charge du patient atteint de démence, le guide de pratique du NHC recommande le recours à des interventions psychosociales intensives à composantes multiples orientées sur les besoins du patient et de l'aidant naturel<sup>10</sup>. Pour le patient, les interventions psychosociales, éventuellement combinées, sont de préférence adaptées au diagnostic et aux besoins en soins, comme par exemple un accompagnement individuel, des exercices cognitifs et des interventions comportementales. Dans ce domaine, il est également utile que le patient, soutenu par son aidant naturel, soit stimulé à effectuer des activités physiques attrayantes. En ce qui concerne l'aidant naturel, les interventions psychosociales, éventuellement combinées, sont de préférence adaptées aux soins requis, comme par exemple des informations, de la thérapie comportementale cognitive et/ou un accompagnement (prise en charge du cas). L'ergothérapie peut également apporter à l'intervenant de proximité une formation complémentaire pour la résolution de problèmes pour aider le patient. La présente étude montre qu'une intervention psychosociale à composantes multiples évaluée à 12 mois n'est pas source d'avantages pour l'intervenant de proximité et le patient atteint de maladie d'Alzheimer à un stade léger. Dans l'attente d'une recherche complémentaire, il peut être utile pour la pratique clinique, dans ce contexte, de travailler de manière adaptée et individualisée avec différentes formes de soutien psychosocial lorsqu'une demande d'aide ou un besoin d'aide sont clairement présents.

### Références

1. Ulstein ID, Sandvik L, Wyller TB, et al. A one-year randomized controlled psychosocial intervention study among family carers of dementia patients—effects on patients and carers. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:469-75.
2. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:657-64.
3. Thompson CA, Spilbury K, Hall J, et al. Systematic review of information and support interventions for caregivers of people with dementia. *BMC Geriatr* 2007;7:18.
4. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-78.
5. Waldemar G, Waldorff FB, Buss DV, et al. The Danish Alzheimer Intervention Study: rationale, study design and baseline characteristics of the cohort. *Neuroepidemiology* 2010;36:52-61.
6. Spruytte N, Vermeulen B, De Groof M, et al. *Thuisbegeleiding demencie Foton*. Leuven: LUCAS, 2009.
7. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-38.
8. Starkstein SE, Mizrahi R, Power, BD. Depression in Alzheimer's disease: Phenomenology, clinical correlates and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008;20:382-88.
9. Sorensen LV, Waldorff FB, Waldemar G. Early counselling and support for patients with mild Alzheimer's disease and their caregivers: a qualitative study on outcome. *Aging Ment Health* 2008;12:444-50.
10. Moll van Charante E, Perry M, Vernooij-Dassen MJF, et al. NHC-Standaard Demencie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:306-17.

## Question clinique

Chez les personnes présentant des crampes, quelle est l'efficacité de suppléments de magnésium versus absence de traitement, placebo ou autre traitement ?

**Référence** Carrison SR, Allan GM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9.

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

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Contexte

Une crampe musculaire est une contraction musculaire soudaine, involontaire, douloureuse et palpable qui dure de quelques secondes à plusieurs minutes<sup>1-3</sup>. Elle ne doit pas être confondue avec le syndrome des jambes sans repos. Dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et autres maladies du motoneurone, les crampes s'expliquent par une dysfonction du motoneurone périphérique et de son axone. Les crampes peuvent aussi être provoquées par des troubles électrolytiques (hyponatrémie), une déshydratation et un œdème des membres inférieurs ou encore par des médicaments comme les diurétiques<sup>1,2</sup>. Généralement, les crampes ne relèvent pas d'une pathologie. Chez la personne âgée et chez la femme enceinte, les crampes surviennent principalement au repos (la nuit) dans les jambes, et, chez les sportifs, après un effort musculaire intense<sup>1,2</sup>. Des suppléments de magnésium sont fréquemment prescrits pour les crampes, mais, à ce jour, aucune évaluation systématique portant sur leur efficacité n'a encore été menée.

## Résumé de l'étude

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyses

#### Sources consultées

- Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL Plus, AMED, SPORTDiscus jusqu'en septembre-octobre 2011
- les références dans les études trouvées
- des études non publiées suite au contact avec les auteurs, les firmes pharmaceutiques et la FDA et par le biais de l'International Clinical Trials Registry Platform.

#### Études sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs comparant les sels de magnésium (administrés par voie orale ou par voie parentérale) avec un placebo, l'absence de traitement ou un autre traitement chez des personnes de tout âge souffrant de crampes, quelle que soit l'affection sous-jacente
- critères d'exclusion : magnésium en association avec d'autres minéraux ou d'autres substances actives
- inclusion finale de 7 RCTs dont 2 études en permutation (n = 118) ; 40 à 84 participants par étude ; comparaison avec un placebo dans 6 études et avec une absence de traitement dans 1 étude ; 1 étude portant sur l'administration de magnésium par voie intraveineuse.

#### Population étudiée

- 406 personnes, la plupart étant recrutées dans des services de première ligne ou dans des services de maternité : 3 études chez des femmes enceintes (n = 202) et 4 études chez des personnes âgées (âge moyen : 65 ans ; 63 % de sexe féminin) présentant des crampes idiopathiques (nocturnes) (n = 204).

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : différence quant à la diminution procentuelle du nombre de crampes par semaine après quatre semaines par rapport au début de l'étude
- critères de jugement secondaires :
  - ~ différence quant à la diminution procentuelle du nombre de crampes par semaine après douze semaines par rapport au début de l'étude
  - ~ différence quant au pourcentage de participants chez qui la diminution du nombre de crampes par semaine est d'au moins 25 % après 4 et 12 semaines
  - ~ différence quant au nombre de crampes par semaine après 4 et 12 semaines
  - ~ intensité des crampes (douleur) sur une échelle à 3 points (1 = légère à 3 = importante) après 4 et 12 semaines

- ~ durée des crampes sur une échelle à 3 points (1 = moins d'une minute à 3 = plus de cinq minutes) après quatre et douze semaines
- ~ sorties d'étude en raison d'effets indésirables
- ~ nombre de participants qui présentent des effets indésirables mineurs (tels que de la diarrhée) et de ceux qui présentent des effets indésirables majeurs (tels que décès, hospitalisation, nécessité d'un traitement médical).

### Résultats

- critère primaire : pas de différence entre les 2 groupes ; pas de différence pour le pourcentage de participants chez qui la diminution du nombre de crampes par semaine est d'au moins 25 % par rapport au début de l'étude, tant après quatre semaines (N = 2 ; n = 83) qu'après douze semaines (N = 1 ; n = 43) ; pas de différence quant au nombre de crampes par semaine après quatre semaines (N = 4) et après douze semaines (N = 1) ; pas de différence quant à l'intensité et la durée des crampes après 4 et 12 semaines
- pour les crampes de la femme enceinte : méta-analyse impossible ; dans une seule étude, pas de différence entre la prise de magnésium et l'absence de traitement quant à l'amélioration des crampes sur une échelle à 3 points ; dans 1 des 2 études comparant l'administration de magnésium à un placebo, diminution du nombre et de l'intensité des crampes sur base des évaluations subjectives effectuées par les participantes
- nombre de sorties d'étude : aucune différence entre magnésium et placebo
- pas de différence magnésium versus placebo pour les effets indésirables mineurs et le nombre de participants avec effets indésirables majeurs.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il est improbable que les suppléments de magnésium aient un effet prophylactique cliniquement pertinent sur les crampes idiopathiques chez la personne âgée. Dans le cas des crampes chez la femme enceinte, les résultats sont contradictoires, et une recherche plus approfondie reste donc nécessaire. Aucune RCT évaluant le magnésium administré en cas de crampes provoquées par une activité sportive ou dues à une affection neurologique (comme la SLA ou les autres maladies du motoneurone) n'a été identifiée.

**Financement de l'étude** Canadian Institutes of Health Research - Doctoral Research Award in the Area of Research on Aging, Canada

**Conflits d'intérêt des auteurs** 2 auteurs de cette synthèse Cochrane sont également les auteurs d'une étude contrôlée randomisée qui a été incluse.



## Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique a été menée conformément aux règles strictes de la Collaboration Cochrane. Deux auteurs ont, indépendamment l'un de l'autre, sélectionné les études, évalué le risque de biais (évaluation de la qualité méthodologique) et extrait des données. Il n'a pas été possible d'obtenir un funnel plot car le nombre d'études incluses était trop faible. Les auteurs ont exploré plusieurs autres sources pour retrouver des études non publiées. Ils ont également essayé de contacter tous les auteurs des études incluses et ont ainsi obtenu les données des patients individuels pour 3 études. Sur le plan méthodologique, les études étaient de qualité inégale. Certaines études n'ont pas suffisamment rendu compte de la méthode de randomisation et d'insu ou bien n'ont donné que les résultats favorables. La description du placebo utilisé est généralement incomplète. Il faut également souligner que le nombre de participants était faible dans toutes les études (n = 43 à 84). La synthèse méthodique ne comportait pas de critère d'inclusion concernant un nombre minimum de patients par bras d'étude. Enfin, les critères de jugement utilisés étaient fort variés et subjectifs, et ce certainement dans les études portant sur les crampes de la femme enceinte ; la comparaison et la sommation ne sont donc pas possibles.

## Interprétation des résultats

Malgré de larges critères d'inclusion, cette synthèse méthodique révèle qu'il y a bien peu d'études valides évaluant l'efficacité du magnésium en cas de crampes musculaires. Ce n'est que pour les crampes de la femme enceinte et seulement dans une seule étude qu'un effet statistiquement significatif du magnésium a été observé comparativement à un placebo. Ce résultat n'était toutefois pas pertinent sur le plan clinique. Il est peu probable que des études futures ayant une puissance plus importante montrent un résultat cliniquement pertinent dans cette population. Il est intéressant de relever combien l'effet placebo a été important dans toutes ces études, la proportion de participants chez qui les crampes ont diminué de 25 % après quatre semaines pouvant atteindre 66 %. L'effet placebo important s'explique peut-être par le fait que le placebo utilisé n'était pas inerte. La composition du placebo n'est pas toujours clairement décrite, mais il se peut qu'il contienne une substance potentiellement active, comme du bicarbonate de sodium ou du dextrose. De ce fait, la différence avec les sels de magnésium s'estompe. L'effet placebo permet peut-être aussi d'expliquer pourquoi, dans la pratique clinique, nous nous faisons l'idée que les suppléments de magnésium prescrits ont une efficacité<sup>4</sup>.

Étant donné l'hétérogénéité clinique importante entre les différentes études, tant en ce qui concerne les affections sous-jacentes que la nature, le dosage et le mode d'administration des sels de magnésium utilisés, on ignore si ceux-ci pourraient effectivement être utiles pour un sous-groupe restreint. Il faut aussi souligner qu'il n'est pas recommandé de prélever du sang pour un dépistage systématique de la déficience en magnésium<sup>5,6</sup>. On n'a d'ailleurs pas montré un lien entre l'apparition des crampes et des troubles électrolytiques<sup>7</sup>.

Mentionnons finalement qu'aucun effet indésirable notable n'a été observé. Le nombre de participants est toutefois trop faible, et la période de suivi, trop courte (4 à 12 semaines) pour pouvoir se prononcer valablement dans ce domaine.

## Autres études

La quinine est pour le moment le seul médicament dont l'efficacité ait été quelque peu prouvée dans le traitement des crampes idiopathiques, mais il est déconseillé de l'utiliser de manière prolongée à cause de ses effets indésirables potentiellement graves<sup>1,3,8,9</sup>. Une synthèse méthodique Cochrane est également arrivée à la conclusion que le niveau de preuve des traitements non pharmacologiques des crampes chez l'adulte est peu élevé<sup>10</sup>. Sur la base de la littérature disponible, la conclusion de Clinical Evidence<sup>1</sup> est que l'efficacité des antalgiques, des antiépileptiques, des sels de magnésium, de la vitamine E, des étirements et des bas élastiques n'est pas montrée pour le traitement des crampes. Il n'existe pas davantage de preuves de l'effet des sels de calcium, du chlorure de sodium, des multivitamines et des autres minéraux sur les crampes de la femme enceinte.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de bonne qualité méthodologique, avec méta-analyse d'un nombre limité d'études, n'a pas permis de montrer une efficacité de l'utilisation prophylactique des sels de magnésium dans les crampes idiopathiques. Les faits probants concernant un effet favorable des sels de magnésium ne sont pas suffisants et sont contradictoires chez les femmes enceintes, et ils sont absents chez les sportifs.

## Pour la pratique

Lorsque les crampes sont provoquées par exemple par des diurétiques ou des laxatifs ou par la déshydratation, il va de soi que le traitement recommandé consiste à en éliminer la cause. Le premier moyen pour lutter contre une crampe, recommandé par l'EBMPracticeNet est l'étirement passif du muscle contracté. Dans les cas graves, l'ajout de sulfate de quinine (niveau de preuve B) et du diazépam ou du méprobamate (niveau de preuve indéterminé accoutumance possible). Pendant les premières semaines du traitement, il faut suivre le patient pour une évaluation de l'efficacité et des effets secondaires<sup>2</sup>. NICE recommande dans ses Clinical Knowledge Summaries d'effectuer des étirements musculaires et de veiller à ce que, la nuit, les pieds ne soient pas tendus trop longtemps. Aucune preuve n'est disponible pour ces éléments. L'administration systématique de quinine n'est pas recommandée sauf pour une courte période lorsque la qualité de vie est affectée<sup>3</sup>. Aux U.S.A. la prescription de quinine est cependant interdite pour le traitement des crampes musculaires depuis 1995 ; en juillet 2010, la FDA a lancé un nouvel avertissement contre son utilisation en raison d'effets indésirables importants, parfois létaux (troubles du rythme, hématologiques ou de coagulation<sup>8,11</sup>). La synthèse méthodique dont il a été question plus haut montre que les sels de magnésium ne jouent aucun rôle dans le traitement médicamenteux des crampes idiopathiques.

Références voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

## Question clinique

Quelle est l'efficacité des bêtabloquants sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaire chez les patients avec antécédent d'infarctus du myocarde, chez les patients atteints de coronaropathie sans antécédent d'infarctus du myocarde et chez ceux qui présentent uniquement des facteurs de risques de coronaropathie ?

**Référence** Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al.  $\beta$ -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.

**Analyse** Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Contexte

Les bêtabloquants cardiosélectifs constituent le traitement d'entretien de premier choix pour les patients souffrant d'angor stable<sup>1</sup>. Cette recommandation se fonde principalement sur d'anciennes études menées chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde<sup>2</sup> et sur l'extrapolation des résultats favorables des bêtabloquants dans les études portant sur l'insuffisance cardiaque<sup>3</sup>. La recommandation qui préconise également l'administration de bêtabloquants chez les patients présentant un risque élevé de coronaropathie s'appuie sur ces mêmes données.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- recrutement entre décembre 2003 et juin 2004 dans le cadre d'une étude d'observation internationale (44 pays) portant sur l'athéromatose (REACH)<sup>4</sup> de 68 000 patients âgés de 45 ans ou plus atteints de maladie cérébro-vasculaire, de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique documentée ou ayant au moins 3 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire
- inclusion de 44 708 patients pour lesquels la prise ou non de bêtabloquants est connue ; après appariement sur les scores de propension (voir *Concepts et outils en Evidence-Based Medicine*, p. 103) âge moyen de 68 à 69 ans, IMC de 27 à 28, 50 à 75 % d'hommes, 9 à 10 % de fumeurs, 73 à 96 % d'hypertension, 69 à 74 % d'hypercholestérolémie, 37 à 52 % de diabète, 40 à 62 % d'angor stable, 9 à 18 % d'antécédents d'AIT, 11 à 30 % d'antécédents d'AVC et 7 à 22 % d'antécédents d'insuffisance cardiaque.

### Protocole d'étude

- étude d'observation de cohortes, prospective
- avec 3 cohortes : antécédents d'infarctus du myocarde aigu (IMA) (n = 14 043 dont 67 % prennent un bêtabloquant) ; antécédents de coronaropathie (angioplastie coronaire transluminale percutanée, pontage aorto-coronarien ou preuve d'ischémie myocardique) sans infarctus du myocarde (n = 12 012 dont 57 % prennent un bêtabloquant) ; absence de coronaropathie mais présence d'au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire (n = 18 653 dont 26 % prennent un bêtabloquant)
- suivi médian de 44 mois (IQR 35 à 45 mois).

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite: mortalité cardiovasculaire + infarctus du myocarde non fatal + AVC non fatal
- critère de jugement secondaire : critère de jugement primaire + hospitalisation pour événement athéromatose ou intervention de revascularisation (coronaire, cérébrale, périphérique)
- critères de jugement tertiaires : mortalité globale, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, hospitalisation
- analyse en intention de traiter de la population après appariement sur les scores de propension

### Résultats

- 21 860 patients repris dans l'analyse
- critère de jugement primaire : pas de différence significative entre les patients qui prennent un bêtabloquant et ceux qui n'en prennent pas dans les cohortes avec antécédent d'infarctus du myocarde et de coronaropathie ; dans la cohorte sans antécédent de cardiopathie ischémique mais avec au moins 3 facteurs de risque, significativement plus de décès cardiovasculaires + infarctus myocardiques non fatals + AVC non fatals chez les patients sous bêtabloquants (HR de 1,18 avec IC à 95 % de 1,02 à 1,36 ; p = 0,02)
- critère de jugement secondaire : significativement plus fréquent chez les patients sous bêtabloquants que chez ceux qui n'en prennent pas dans la cohorte avec antécédent de coronaropathie (sans infarctus du myocarde) (HR de 1,14 avec IC à 95 % de 1,03 à 1,27 ; p = 0,01) et dans la cohorte sans antécédents de cardiopathie ischémique mais avec au moins trois facteurs de risque (HR de 1,12 avec IC à 95 % de 1,00 à 1,24 ; p = 0,04)
- critères de jugement tertiaires : significativement plus d'hospitalisations chez les patients sous bêtabloquants dans la cohorte avec antécédents de coronaropathie (sans infarctus du myocarde) (HR de 1,17 avec IC à 95 % de 1,04 à 1,30 ; p = 0,01).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs de cette étude d'observation concluent que, chez les patients ayant une coronaropathie avec ou sans antécédents d'infarctus du myocarde et chez les patients présentant seulement des facteurs de risque cardiovasculaire de développer une coronaropathie, un traitement par bêtabloquants n'est pas associé à un nombre plus faible d'événements cardiovasculaires.

**Financement de l'étude** Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Waksman Foundation.

**Conflits d'intérêt des auteurs** tous les auteurs mentionnent des conflits d'intérêt avec différentes firmes pharmaceutiques.

### Considérations sur la méthodologie

Comme dans toute étude d'observation, les chercheurs constatent, après constitution des trois cohortes, qu'il existe des différences significatives quant aux caractéristiques de base (telles que l'âge, l'IMC, les habitudes tabagiques, l'hyperlipidémie, l'hypertension, le diabète, les antécédents cardiovasculaires et la prise de médicaments) entre les 2 groupes à comparer (les personnes qui prennent des bêtabloquants et celles qui n'en prennent pas). S'ils n'avaient pas tenu compte de ces facteurs de confusion, le lien entre la consommation ou la non-consommation de bêtabloquants et la présence d'événements cardiovasculaires aurait été biaisé. Pour éviter cela, ils ont appliqué la méthode d'appariement sur les scores de propension, avec succès, comme le montrent les tableaux où figurent les caractéristiques de base : l'application de cette méthode a fait disparaître les différences entre les différentes sous-cohortes. Comme avec toute méthode d'appariement, il est cependant encore toujours possible qu'un facteur de confusion ait persisté, comme la classe pharmacologique et la posologie des bêtabloquants ou l'indication de leur application. De plus, avec cette méthode d'appariement il n'est pas possible d'éviter qu'un nombre relativement important de participants abandonnent l'étude, ce qui diminue la puissance de celle-ci. Une analyse supplémentaire par régression avec correction pour tenir compte des scores de propension portant sur l'ensemble du groupe d'étude n'a cependant pas pu montrer de différence avec l'analyse utilisant la méthode de l'appariement sur les scores de propension. En raison de l'effet favorable connu des bêtabloquants sur l'insuffisance cardiaque<sup>3</sup>, les auteurs ont également effectué une analyse de sensibilité excluant les patients présentant une insuffisance cardiaque. Cela n'a pas eu d'influence sur les résultats. Toutes les analyses ont été effectuées en intention de traiter. Les auteurs n'ont pas tenu compte de la poursuite ou non de la consommation de bêtabloquants après l'enregistrement.

### Mise en perspective des résultats

Cette étude d'observation montre qu'un traitement par bêtabloquants chez les patients présentant une coronaropathie, avec ou sans antécédent d'infarctus du myocarde, n'est pas associé à un nombre plus faible d'événements cardiovasculaires. En cas d'angor stable sans antécédent d'infarctus, un effet favorable des bêtabloquants, des antagonistes du calcium et des nitrates n'avait jamais été montré<sup>5</sup>. Une méta-analyse des études contrôlées randomisées et des études avec permutation a comparé l'effet entre les bêtabloquants, les antagonistes du calcium et les nitrates à longue durée d'action chez les patients ayant un angor stable<sup>6</sup>. Les résultats n'ont pas montré de différence significative quant à la mortalité entre le traitement par bêtabloquants et le traitement par antagonistes du calcium (OR 0,97 avec IC à 95 % de 0,67 à 1,38). Le traitement par bêtabloquants, comparativement au traitement par antagonistes du calcium, a entraîné moins d'épisodes d'angor par semaine (OR 0,31 avec IC à 95 % de 0,00 à 0,62). Malgré ce manque de preuve, le guide du NHC a conclu en 2004<sup>1</sup> que les bêtabloquants constituent le traitement de premier choix de l'angor stable, sur base de l'affirmation que l'effet favorable des bêtabloquants sur la mortalité des patients ayant fait un infarctus du myocarde pouvait être extrapolé aux patients ayant un angor stable. L'effet favorable des bêtabloquants après un infarctus du myocarde est cependant remis en cause parce qu'il est étayé dans des études anciennes<sup>2</sup> menées chez des patients sans intervention de reperfusion comme elles sont aujourd'hui pratiquées et qui n'ont pas

reçu un traitement « moderne », leur myocarde étant donc resté probablement plus sclérotique. Par conséquent, si l'étude de Bangalore n'a pas trouvé de lien entre la prise de bêtabloquants et une diminution des événements cardiovasculaires, l'explication pourrait résider dans le fait que, parmi les patients qui avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, plus de 80 % ont reçu un traitement par aspirine et statine, et plus de 50 %, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ce n'est qu'en cas d'infarctus myocardique récent ( $\leq 1$  an) que l'on a vu un effet significativement positif avec les bêtabloquants sur le critère de jugement secondaire (OR 0,77 avec IC à 95 % de 0,64 à 0,92) et une diminution du nombre d'hospitalisations (OR 0,77 avec IC à 95 % de 0,62 à 0,95).

Cette étude d'observation n'a pas non plus montré d'effet favorable d'un bêtabloquant chez les patients présentant un risque accru de coronaropathie. La survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC (critères de jugement tertiaires) n'a pas diminué de manière significative avec les bêtabloquants (respectivement HR de 1,36 avec IC à 95 % de 0,97 à 1,90,  $p = 0,08$  et HR de 1,22 avec IC à 95 % de 0,99 à 1,52,  $p = 0,06$ ). Minerva a déjà analysé une étude montrant qu'en cas d'hypertension essentielle chez les personnes de plus de 60 ans, les bêtabloquants ne constituaient plus le traitement de premier choix en raison d'une augmentation significative d'un critère de jugement composite comprenant la mortalité, l'infarctus myocardique non fatal et l'AVC<sup>7</sup>.

### Conclusion de Minerva

Cette étude d'observation permet de conclure que les bêtabloquants n'ont pas d'effet favorable dans la prévention des événements cardiovasculaires, ni chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde aigu, ni chez ceux qui ont un antécédent de coronaropathie sans infarctus du myocarde, ni chez ceux qui ont un risque accru de coronaropathie. Il n'a pas encore été montré dans une étude contrôlée que les bêtabloquants sont utiles dans cette indication.

### Pour la pratique

Si des crises d'angor surviennent à une fréquence supérieure à 2 par semaine, le guide de pratique du NHC recommande l'administration de métoprolol à raison de 100 à 200 mg en 2 doses par jour. En cas d'effets indésirables ou de contre-indications des bêtabloquants, ce sont les nitrates à longue durée d'action qui sont recommandés. Les antagonistes du calcium, tels que le diltiazem, ne constituent que le troisième choix<sup>1</sup>. Pour cette indication, les Clinical Knowledge Summaries (CKS) ne font cependant pas de différence entre les bêtabloquants et les antagonistes du calcium<sup>8</sup>. En cas de coronaropathie, le guide du NHC recommande les bêtabloquants, quelle que soit la pression artérielle<sup>9</sup>. Les CKS recommandent également les bêtabloquants après un infarctus du myocarde, mais seulement pendant un an et uniquement en absence d'insuffisance cardiaque. Au-delà d'un an, les CKS ne recommandent les bêtabloquants qu'en cas de dysfonction ventriculaire gauche<sup>10</sup>. Cette recommandation se retrouve aussi dans les récentes recommandations européennes pour le traitement du syndrome coronarien aigu<sup>11</sup>, et c'est le seul cas dans lequel l'étude ici analysée apporte quelques preuves.



# Épicondylite : infiltration de corticostéroïdes et/ou kinésithérapie ?

## Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une infiltration de corticostéroïdes, d'une kinésithérapie ou de l'association des deux versus placebo pour le traitement de l'épicondylite unilatérale ?

**Referentie** Coombes BK, Bisset L, Brooks P, et al. Effect of corticosteroid injection, physiotherapy, or both on clinical outcomes in patients with unilateral lateral epicondylalgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:461-9.

**Analyse** Erwin Van De Vijver, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, VUB

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 165 patients âgés de plus de 18 ans (âge moyen de 50 ans) de Brisbane, Australie, présentant une douleur au niveau d'un épicondyle depuis au moins 6 semaines ; recrutés par le biais d'annonces
- critères d'inclusion : douleur > 30 sur une **échelle visuelle analogique** de 0 à 100, provoquée par au moins 2 des manipulations suivantes : préhension, palpation, extension du poignet ou du majeur contre résistance, extension de l'avant-bras avec diminution de la force de préhension sans douleur
- critères d'exclusion : infiltrations au cours des 6 derniers mois, kinésithérapie au cours des 3 derniers mois, douleur supplémentaire dans le cou ou les bras ayant une répercussion sur le fonctionnement quotidien au cours des 6 derniers mois, symptômes radiculaires ou neurologiques, signes d'arthrite systémique, grossesse, allaitement, contre-indications pour des infiltrations.

### Protocole d'étude

- étude randomisée contrôlée par placebo, avec **plan factoriel 2 x 2** et évaluation de l'effet en aveugle
- quatre groupes :
  - ~ infiltration de corticostéroïdes (1 ml avec 1 % triamcinolone acétonide + 1 ml avec 1 % de lignocaïne) loco dolenti
  - ~ infiltration d'un placebo (0,5 ml avec NaCl 0,9 %) loco dolenti
  - ~ infiltration de corticostéroïdes + kinésithérapie (8 séances de 30 minutes, pendant 8 semaines, comportant une thérapie manuelle et des exercices concentriques/excentriques)
  - ~ infiltration d'un placebo + kinésithérapie
- après 4, 8, 12, 26 et 52 semaines, les patients ont évalué l'amélioration globale sur une **échelle de Likert** à 6 points (allant de « guérison complète » à « nettement pire »).

### Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : nombre de patients chez lesquels la guérison est complète ou qui présentent une nette amélioration après 52 semaines ; nombre de patients souffrant d'une récurrence (guérison complète ou nette amélioration après 4 ou 8 semaines mais pas après 8, 12, 26 ou 52 semaines) au cours de l'année
- critères de jugement secondaires : nombre de patients chez lesquels la guérison est complète ou qui présentent une nette amélioration après 4 et 26 semaines ; gravité de la douleur au repos et de la douleur maximale au cours de la semaine précédente sur une échelle visuelle analogique, le **Patient Rated Tennis Elbow Evaluation Score** et le **Euro Quality of Life EQ-5D** score après 4, 26 et 52 semaines, prise d'AINS ou d'autres traitements, effets indésirables
- analyse en intention de traiter
- vérifier l'existence d'une interaction entre les infiltrations et la kinésithérapie.

## Contexte

L'incidence annuelle de l'épicondylite ('tennis elbow') est estimée à 6 patients sur 1 000<sup>1</sup>. La plupart des cas sont traités par le médecin généraliste, les injections de corticostéroïdes comme la kinésithérapie étant fréquemment utilisées. Nous avons déjà publié des analyses d'études d'efficacité à court terme sur la douleur tant par des infiltrations que par une kinésithérapie<sup>2,3</sup>. Nous ne disposons que de peu de preuves de l'utilité à long terme des infiltrations, tandis que pour la kinésithérapie, les résultats sont contradictoires.

## Résultats

- 2 patients sortis de l'étude par décès au cours de l'étude
- critères de jugement primaires :
  - ~ pas d'interaction entre l'infiltration de corticostéroïdes et la kinésithérapie
  - ~ après 52 semaines, moins de guérisons complètes ou de nettes améliorations après infiltration de corticostéroïdes versus placebo (83 % contre 96 % ; RR 0,86 (IC à 99 % de 0,75 à 0,99) ; p = 0,01)
  - ~ après 52 semaines, plus grand nombre de rechutes après infiltration de corticostéroïdes qu'après placebo (54 % contre 12 % ; RR 0,23 (IC à 99 % de 0,10 à 0,51) ; p < 0,001)
  - ~ après 52 semaines, pas de différence quant à la guérison complète ou à la nette amélioration, quant à la rechute entre les patients qui ont suivi une kinésithérapie et ceux qui n'en ont pas suivi
- critères de jugement secondaires :
  - ~ à 4 semaines : en absence de kinésithérapie, infiltration de corticostéroïdes versus placebo, plus de guérisons ou de nettes améliorations (p < 0,001 ; NST de 1,6 avec IC à 99 % de 1,3 à 2,9), moins de douleur et d'incapacité fonctionnelle et une meilleure qualité de vie (p < 0,001) ; après infiltration d'un placebo, kinésithérapie versus absence de kinésithérapie : plus de guérisons ou de nettes améliorations (p = 0,004 ; NST 3,4 (IC à 99 % de 2,0 à 21,4))
  - ~ à 26 semaines : pas d'interaction entre infiltration de corticostéroïdes et kinésithérapie ; moins de guérisons ou de nettes améliorations après infiltration de corticostéroïdes versus placebo (p < 0,001) ; pas de différence entre la kinésithérapie et l'absence de kinésithérapie
  - ~ à 52 semaines : pas d'interaction entre infiltration de corticostéroïdes et kinésithérapie ; douleur plus importante après infiltration de corticostéroïdes qu'après placebo (p = 0,005) ; pas de différence entre la kinésithérapie et l'absence de kinésithérapie
- la kinésithérapie est associée à une moindre prise d'AINS (20 % contre 39 %, p = 0,008)
- pas de différence quant au nombre d'effets indésirables ; ces derniers étaient en lien avec le traitement, étaient minimes et transitoires.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les patients souffrant d'épicondylite chronique unilatérale, le résultat clinique après un an était pire après infiltration de corticostéroïdes qu'après infiltration d'un placebo, tandis qu'il n'y avait pas de différence significative entre la kinésithérapie et l'absence de kinésithérapie.

**Financement de l'étude** Australian National Health and Medical Research Council  
**Conflits d'intérêt des auteurs** les auteurs n'ont pas de lien avec l'industrie pharmaceutique.



### Considérations sur la méthodologie

Dans cette étude randomisée contrôlée par placebo, ni le médecin ni le patient n'ignoraient le traitement par kinésithérapie. Les chercheurs reconnaissent que cela peut fausser les résultats. Comme l'évaluation a bien été effectuée en insu, le risque de biais est partiellement atténué. Le volume total utilisé pour l'infiltration de corticostéroïdes était différent de celui pour l'infiltration de placebo. En outre, contrairement à l'infiltration de corticostéroïdes, de lignocaïne n'a pas été ajoutée au placebo. Cette différence entre les 2 traitements en aveugle ne repose probablement pas sur une mauvaise intention mais le motif de ce choix n'est pas expliqué. La qualité de l'insu a, elle, bien été évaluée, avec un résultat favorable.

Il est possible qu'il y ait aussi un biais de sélection dans cette étude. Le recrutement a effectivement été réalisé au moyen d'annonces, et il n'est donc pas exclu qu'un certain profil de patients ait plus particulièrement été touché. La randomisation, pour sa part, a été correctement effectuée, avec respect du secret d'attribution. En conséquence, il n'y a pas eu de différence entre les quatre groupes quant aux paramètres de base.

Le nombre de sorties d'étude est faible, mais le protocole de l'étude n'a pas été suivi par tous les participants. Ainsi, par exemple, 9 % des patients qui ont suivi une kinésithérapie ont participé à moins de la moitié des séances, tandis que seulement 70 % d'entre eux ont correctement terminé le programme d'exercices à la maison. Il faut en tenir compte pour l'interprétation de l'efficacité (ou de son absence) de la kinésithérapie. En outre, 3 (7 %) des 43 patients du groupe corticostéroïdes n'ont pas reçu d'injection. L'analyse a été effectuée en intention de traiter, mais une analyse par protocole complémentaire aurait été souhaitable pour pouvoir mieux interpréter l'efficacité des infiltrations de corticostéroïdes.

### Interprétation des résultats

Les résultats confirment les connaissances acquises antérieurement concernant le traitement de l'épicondylite. Lors d'autres commentaires à ce sujet publiés dans la revue *Minerva*, nous avons déjà signalé que les infiltrations de corticostéroïdes ont une efficacité limitée au court terme sur la douleur et que l'utilité à long terme de la kinésithérapie n'a pas encore été montrée<sup>2,3</sup>. L'hétérogénéité trop importante entre les différentes études n'a pas permis de se prononcer de manière définitive à ce sujet<sup>4</sup>. Les auteurs de l'étude ici analysée espéraient clarifier la supériorité des infiltrations de corticostéroïdes par rapport à un placebo. Comme dans une étude antérieure, ils ont montré que les infiltrations de cortisone sont plus efficaces à court terme qu'un placebo. Pour qu'une guérison complète ou une nette amélioration soit observée après quatre semaines chez un patient, il faut administrer une infiltration de cortisone plutôt qu'un placebo à environ deux patients. A long terme, l'effet positif des infiltrations de corticostéroïdes s'estompe, et, après 52 semaines, nous constatons que le résultat clinique est même pire versus placebo. Les raisons de ce mauvais résultat à long terme restent imprécises. Il pourrait s'agir d'une conséquence d'une mise en charge trop forte de l'articulation une fois que l'injection a apporté le soulagement de la douleur. L'étude n'apporte pas non plus de preuve de l'utilité de la kinésithérapie à long terme, élément déjà connu<sup>2-4</sup>. En résumé, nous pouvons donc dire que les résultats de cette étude étayaient les preuves existantes et qu'ils n'apportent pas ou peu de nouvelles connaissances.

### Conclusion de Minerva

Cette étude de bonne qualité méthodologique nous permet de conclure qu'il n'existe pas de preuve de résultats favorables à long terme des infiltrations de corticostéroïdes et/ou de la kinésithérapie dans le traitement de l'épicondylite.

### Pour la pratique

Conformément au guide du NHC concernant l'épicondylite<sup>5</sup>, la stratégie du généraliste en cas d'épicondylite doit s'orienter sur l'attente d'une guérison spontanée et, par conséquent, consiste à donner des informations et des conseils. Des infiltrations locales de corticostéroïdes ne sont pas recommandées. Chez les patients chez qui la guérison est insuffisante après 6 semaines, qui souhaitent un soulagement rapide des plaintes et qui sont inquiets de l'effet dommageable à long terme, le médecin traitant peut quand même envisager de faire des infiltrations de cortisone. Il n'est pas recommandé d'adresser le patient à un kinésithérapeute ni à un chirurgien (orthopédique) pour une intervention chirurgicale. Les résultats de l'étude ici analysée renforcent ces recommandations.

### Références

1. Intego-netwerk. Morbiditeitsregistratie van ziekten in de huisartspraktijk. [www.intego.be](http://www.intego.be)
2. Vanwilde A. Epicondylite: kinésithérapie préférable à une infiltration? *MinervaF* 2007;6(6):94-6.
3. Dewachter J. Traitement de l'épicondylite. *MinervaF* 2003;2(3):41-3.
4. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2010;376:1751-67.
5. Assendelft WJ, Smidt N, Verdaasdonk AL, et al. NHC Standaard Epicondylitis. *Huisarts Wet* 2009;3:140-6.

## Appariement sur les scores de propension

La méthode la plus précise pour mesurer l'effet d'un traitement est de mener une étude expérimentale où un certain nombre de patients sont randomisés en deux groupes, l'un qui reçoit le traitement (groupe intervention), et l'autre qui « ne reçoit pas de traitement, un autre traitement ou un placebo (groupe témoin). Du moment que la randomisation est effectuée correctement et en aveugle, il n'y a pratiquement aucun risque de différences entre les deux groupes quant aux caractéristiques de base. Si, après un certain temps, on veut analyser la différence entre le traitement et le témoin pour un critère de jugement, il est toujours possible d'appliquer une correction afin de prendre en compte les facteurs de confusion fortuits.

Nombreux sont les traitements pour lesquels il n'existe pas ou que peu d'études contrôlées, pour toute une série de raisons. Mais, si on ne dispose pas de recherche expérimentale, on peut tout de même souvent trouver des études d'observation. Dans ce type d'étude, les chercheurs enregistrent, de manière prospective ou rétrospective, un certain nombre de paramètres dans un groupe de patients atteints d'une pathologie déterminée qui, de leur propre initiative ou après avoir consulté un médecin, suivent ou non un traitement donné. Ces données peuvent ensuite être utilisées pour rechercher un lien entre le traitement ou l'absence de traitement et la disparition/prévention de la pathologie. Mais comme ces études sont menées sans randomisation, il se peut que le lien observé soit dû non pas au traitement mais à des différences dans les variables secondaires des participants. Pour tenir compte de ces facteurs de confusion, on a le choix entre plusieurs techniques de méthodologie. On peut par exemple corriger les résultats au moment de l'analyse statistique pour tenir compte des facteurs de confusion. Il est également possible de procéder, avant l'analyse, à l'appariement du groupe traité et du groupe non traité. Plus le nombre de facteurs de confusion pour lesquels on procède à un appariement est élevé, plus le groupe recevant le traitement et le groupe non traité seront comparables et moins le lien observé dépendra des facteurs de confusion, autrement dit, plus le lien s'approchera du résultat d'une étude contrôlée randomisée. Il y a cependant un revers à la médaille : plus le nombre de variables pour lesquelles on procède à un appariement est élevé, plus il sera difficile de trouver pour chaque patient recevant le traitement un patient non traité qui lui corresponde, et plus le nombre d'observations exclues de l'analyse sera élevé. Du fait de cette perte de puissance, l'existence d'un lien sera plus difficile à démontrer. Que faire pour éviter ce problème ?

Partons de la constatation suivante : un facteur de confusion qui est lié au résultat d'un traitement joue souvent un rôle déterminant dans le fait de recevoir ou non le traitement. La probabilité de devoir suivre un traitement déterminé (la « propension » à se le voir prescrire) dépendra donc d'un certain nombre de facteurs de confusion (zie voorbeeld in kader).

**Comment procéder à l'appariement des cas et des témoins de la population d'étude sur ces facteurs de confusion sans trop perdre au niveau des observations ?**

Après l'identification des facteurs de confusion, il est possible de les utiliser comme variables prédictives dans une analyse à variables multiples par régression logistique, le traitement étant utilisé comme variable indépendante. Il découle de cette analyse un score de 0 à 1. Le score de « propension » (terme qui signifie « tendance ») désigne la probabilité d'être exposé à un traitement

Exemple issu de l'analyse « Prévention primaire et secondaire de la coronaropathie : bêtabloquant ? » (p. 99)<sup>1</sup>

Cette d'observation prospective<sup>1</sup> visait à explorer, après quatre ans, le lien entre la prise d'un bêtabloquant, par comparaison à l'absence de ce traitement, et l'incidence d'événements cardiovasculaires dans trois cohortes, à savoir : des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, des patients ayant des antécédents de coronaropathie sans infarctus du myocarde et des patients ayant des facteurs de risque de coronaropathie. On sait que l'hypertension est un facteur de risque de développement d'événements cardiovasculaires. Il s'agit donc d'un facteur de confusion qui va biaiser le résultat du bêtabloquant. Mais, le fait de recevoir un bêtabloquant ou de ne pas en recevoir dépend aussi de la présence ou de l'absence d'une hypertension. Cela vaut aussi pour d'autres facteurs de confusion, comme l'âge, l'hyperlipidémie...

donné en fonction de variables présentes au moment de l'instauration du traitement. À l'aide d'un programme informatique, on peut ensuite apparier le groupe sous traitement à celui qui n'y est pas exposé en veillant à ce que la différence absolue entre les scores de propension soit la plus petite possible. Avec une perte minimale d'observations, on obtient ainsi deux groupes pour lesquels la probabilité d'être exposé à un traitement est pratiquement égale et qui diffèrent donc moins quant à un certain nombre de facteurs de confusion.

Dans le même exemple : les chercheurs ont préalablement prévu que 27 facteurs de base sont susceptibles d'influencer le lien entre la prise d'un bêtabloquant et le critère de jugement (événements cardiovasculaires). Les deux groupes ont ensuite été appariés, la différence absolue quant au score de propension ne pouvant excéder 0,6 DS. Après cet appariement, on a observé que les 27 facteurs de confusion étaient répartis de manière égale entre les deux groupes.

Mais on a beau tenter de procéder à un appariement sur les score de propension pour un grand nombre de facteurs de confusion, il restera toujours des facteurs de confusion que l'on ne connaît pas et pour lesquels il n'y aura donc pas d'appariement. C'est la raison pour laquelle, lorsque l'on veut rechercher de manière rigoureuse l'effet d'un traitement, la conception d'étude la plus valide demeure celle des études randomisées.

### Conclusion

Le score de propension est le résultat d'une analyse à variables multiples par régression logistique portant sur un ensemble de facteurs de confusion ; il exprime la probabilité, pour une personne, d'être exposée ou non à un traitement sur base de ces facteurs de confusion. Dans une étude d'observation, l'appariement de deux groupes sur les scores de propension permet d'éliminer un grand nombre de facteurs de confusion sans perte importante d'observations.

### Références

1. De Cort P. Prévention primaire et secondaire de la coronaropathie : bêtabloquant ? *MinervaF* 2013;12(8):99-100.
2. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al; REACH Registry Investigators.  $\beta$ -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.

**Cornell depression scale for dementia - CSDD**

Cette échelle comporte 19 items déterminant les symptômes dépressifs des patients atteints de démence. Elle est complétée par le clinicien à partir d'entretiens aussi bien avec le patient qu'avec l'aidant naturel. Le score global varie de 0 à 38.

**Critères NINCDS-ADRDA**

Critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association utilisés pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

**Echelle de Likert**

[Eng : Likert scale]

Echelle ordinale selon laquelle les réponses à une question sont rangées par ordre hiérarchique. Par exemple : toujours/souvent/rarement/jamais.

**Echelle visuelle analogique - EVA**

[Eng : visual analogue scale - VAS]

Instrument de mesure qui permet à la personne interrogée de situer sa réponse à une question sur une ligne (subdivisée ou non en différents points) tracée entre deux extrêmes (positif/négatif, oui/ non, malade/bonne santé, douleur/pas de douleur, etc.). Par exemple : Donnez une estimation de la douleur que vous éprouvez : très douloureux ----- non douloureux.

**Euro Quality of Life EQ-5D score - EQ-5D**

EQ-5D est un instrument standardisé étudiant cinq aspects de santé (mobilité, prendre soin de soi, activités quotidiennes, douleur/gêne et angoisse/dépression) auxquels un score (peu, modérément, beaucoup de problèmes) est attribué. Un indice de santé pondéré peut en être déduit pour un individu ou une population. EuroQol est complémentaire à d'autres instruments de mesure de « qualité de vie » (tel que le SF-36). Il est conçu pour être rempli (en quelques minutes) par le patient lui-même.

**European quality of life VAS - EQ-EVA**

Sur cette échelle de 0 à 100, la personne qui prend soin du patient donne son impression de la qualité de vie du patient ou d'elle-même.

**Facteur de confusion**

[Syn : facteur confondant - Eng: confounding factor]

Un facteur de confusion est un facteur qui présente une association avec le facteur de risque examiné, ou avec l'exposition, et avec le résultat. Un facteur de confusion peut affaiblir ou renforcer une association entre l'exposition et les résultats observés. Du fait de cette confusion, un lien inexistant dans la réalité peut être suggéré ou, au contraire, un lien réel peut être méconnu. A titre d'exemple, une association observée entre la consommation de café et un risque accru d'infarctus du myocarde peut, en réalité, être causée par les relations entre le fait de fumer et le facteur de risque étudié (la consommation de café) d'une part, et le fait de fumer et le critère de jugement (l'infarctus du myocarde) d'autre part. En effet, les fumeurs boivent plus de café que les non-fumeurs et les fumeurs ont une probabilité plus grande d'avoir un infarctus du myocarde. Il y a deux manières de contrôler l'effet de facteurs de confusion. D'une part, on peut appairer les populations étudiées dès la construction du protocole de la recherche. D'autre part on

peut, a posteriori, lors de l'analyse des données, réaliser une stratification ou contrôler en utilisant une technique statistique.

**Geriatric Depression Scale - GDS**

Cette échelle comporte 30 items en rapport avec la dépression. Elle est complétée par la personne qui prend soin du patient. Le score global varie de 0 à 30. On parle de dépression à partir d'un score de 10.

**Intervalle interquartile**

[Eng: InterQuartile Range - IQR]

L'intervalle interquartile est une mesure de la distribution des valeurs d'une variable dans une étude. Elle représente la différence entre le troisième et le premier quartiles (P75 et P25) et décrit ainsi les limites entre lesquelles les 50 % moyens des résultats sont situés.

**Mini-mental state examination - MMSE**

Le MMSE est un instrument de dépistage de la démence qui prend principalement en compte les fonctions cognitives. Le MMSE évalue les items suivants : orientation dans le temps et l'espace, mémorisation et reproduction de 3 mots, attention (par exemple, épeler le mot « monde » ou l'isoler 7 fois parmi 100 mots), langage (nommer des objets, construire une phrase, accomplir une tâche, écrire une phrase), et praxie constructive (faire un dessin). Le score peut varier de 0 à 30 points.

**Marburg Heart Score - MHS**

- Âge/sexe (femmes  $\geq$  65 ans, hommes  $\geq$  55 ans)
- Pathologie vasculaire connue
- Le patient pense que la douleur provient du cœur
- La douleur augmente à l'effort
- La douleur n'est pas reproductible à la palpation
- Faible risque : 0 – 2 points
- Risque intermédiaire : 3 points
- Risque élevé : 4 – 5 points

**Multiplicité des tests**

Plus le nombre de critères de jugement testés dans une étude est élevé, plus la probabilité qu'il y ait une erreur de type I ou qu'une hypothèse nulle soit rejetée à tort est forte. Lors de l'interprétation des résultats, il n'est pas possible de savoir de quel test provient une erreur de type I. Pour corriger ce fait, la valeur p, qui est le risque accepté que se produise une erreur de type I, doit être réduite pour tous les tests.

**Patient Rated Tennis Elbow Evaluation Score**

Ce questionnaire cible la douleur et les difficultés éprouvées par le patient dans le cadre d'une épicondylite. Le score varie de 0 à 100, 100 étant la pire douleur imaginable avec incapacité à effectuer l'activité. Une diminution de 37 % est considérée comme pertinente sur le plan clinique.

**Protocole factoriel**

[Eng: factorial design]

Un «factorial design» est utilisé pour évaluer simultanément deux facteurs ou davantage. Les traitements sont des combinaisons de ces facteurs. De cette façon, il est possible également d'analyser les interactions entre les facteurs étudiés.

Nouvelles analyses courtes placées sur le site web

Textes sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

● **Efficacité de l'oséltamivir en cas d'influenza chez l'adulte**

Référence

Ebell MH, Call M, Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract* 2013;30:125-33.

Analyse

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

Conclusion

Cette synthèse méthodique d'études publiées et non publiées montre que l'oséltamivir réduit la durée des symptômes de la grippe de moins d'un jour. Dans la population en intention de traiter (chez laquelle une grippe est suspectée), il n'y avait pas d'effet favorable sur l'incidence des pneumonies, des hospitalisations, des bronchites, des sinusites et des otites. Cette étude ne concerne pas non plus l'utilité de l'administration d'oséltamivir dans les populations à risque.

● **Consommation modérée de café : moins d'insuffisances cardiaques**

Référence

Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5401-5.

Analyse

Cert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Conclusion

Cette méta-analyse d'études de cohortes prospectives suggère que l'incidence de l'insuffisance cardiaque diminue avec une consommation modérée de café ( $\pm 4$  tasses par jour) mais les chiffres sont de pertinence clinique douteuse.

● **Un traitement hormonal substitutif en prévention des affections chroniques apparaissant après la ménopause?**

Référence

Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13.

Analyse

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent ; Sabine De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsopleiding

Conclusion

Un traitement hormonal de substitution (THS) n'est pas indiqué en prévention primaire et secondaire des affections cardiovasculaires, de la démence ou de la perte des capacités cognitives chez les femmes ménopausées. Un THS est efficace dans la prévention des fractures dues à l'ostéoporose après la ménopause mais cette option thérapeutique ne se justifie que chez les femmes pour lesquelles le risque est important et pour lesquelles un autre traitement n'est pas possible. A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de suffisamment de données pour estimer le risque sur le long terme de l'utilisation du THS chez les femmes de moins de 50 ans en pré-ménopause ou ménopausées.

● **Z-Drugs et fracture de hanche chez la personne âgée en MRS**

Référence

Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med* 2013;173:754-61.

Analyse

Tom Declercq, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Conclusion

Cette importante étude transversale, conçue de manière rigoureuse, montre que les hypnotiques apparentés à la classe des benzodiazépines (alias Z-Drugs), augmentent le risque de fracture de la hanche chez la personne âgée résidant en en maison de repos.

● **Efficacité des statines en prévention secondaire chez la femme ?**

Référence

Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based-meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-19.

Analyse

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Conclusion

Les statines modifient le risque cardiovasculaire. La réduction du risque relatif d'un critère de jugement le plus souvent composite est d'environ 25%, avec une dispersion certaine (en fonction de l'étude). Ces chiffres sont probablement aussi valables pour les femmes, mais, dans la plupart des études, les femmes sont sous-représentées, et le risque absolu d'événements cardiovasculaires est également plus faible chez elles. Par conséquent, le médecin devra discuter les désavantages et les avantages escomptés du traitement, et plus particulièrement encore avec sa patiente.