

minerva^f



Evidence-Based Medicine pour la première ligne

EDITORIAL

- Quand le patient et le médecin ont des attentes différentes... 53
T. Poelman

MINERVA

- FA : apixaban versus aspirine en prévention des thromboembolies 54
P. Chevalier

- Fracture vertébrale ostéoporotique compressive :
vertébroplastie ou traitement conservateur ? 56
K. de Geeter

- Dutastéride pour éviter un cancer de la prostate ? 58
J.L. Belche

- Pommade contre la toux ? 60
G. Laekeman

- Traitement du pityriasis versicolor 62
T. Poelman

CONCEPTS ET OUTILS EN EBM

- Niveaux de preuve et de recommandation 64
P. Chevalier

GLOSSAIRE

65

5

volume 10

juin 2011

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



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.

Collaborateurs

- Comité de rédaction
Rédacteurs en chef : Pierre Chevalier, Marc Lemiengre
Adjoints aux rédacteurs en chef : Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Membres de la rédaction : Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secrétariat :
MinervaF : Anne De Waele ☎ CAMG-UCL, Tour Pasteur 53/5360, B-1200 Bruxelles
☎ 02 764 53 44 ✉ anne.dewaele@uclouvain.be
Minerva secrétariat central : Brenda Dierickx ☎ UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
☎ 09 332 24 55 ✉ redactie@minerva-ebm.be
- Traduction : Pierre Chevalier, Christine Vandeveld, Kris Soenen
- Conception graphique et mise en pages: Kris Soenen
- Imprimeur : Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Editeur responsable : Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Version électronique de Minerva : peut être consultée sur le site www.minerva-ebm.be

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.

Financement

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



Abonnements

En Belgique : abonnement gratuit via le site web ou s'adresser à la rédaction (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.

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 : versement de la somme de 6,83 euro (5 euro pour le manuel + 1,83 euro pour les frais d'envoi) sur le compte n° IBAN BE52 7370 1217 0109 de Minerva, De Pintelaan, 185, 9000 Gent, avec la mention de votre nom et 'Glossaire'.

Formation médicale continue en ligne 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.

Pour un médecin, il n'est pas facile de toujours dégager toutes les attentes du patient¹. Nous sommes parfois tout bonnement insuffisamment au courant de ce que le patient attend précisément de nous^{2,3}. L'utilité d'un traitement particulier est souvent évaluée (beaucoup) plus importante par le patient que par le médecin. L'optimisme d'un patient individuel quant à la plus-value d'un traitement spécifique pour la guérison de sa maladie s'oppose alors souvent au doute étayé du médecin. Les patients demandent aussi parfois à recevoir un médicament récent dont l'efficacité et la sécurité sont insuffisamment établies versus autres médicaments plus anciens, moins onéreux, selon Minerva et d'autres sources EBM. Cette demande du patient est souvent suscitée par des messages publicitaires de l'industrie pharmaceutique⁴. Comment négocier avec un patient proposant un traitement avec lequel vous n'êtes pas d'accord en tant que médecin bien informé ? La relation médecin-patient n'est-elle pas mise en danger par un refus du médecin de suivre sans réserve la demande du patient ?

Quelles stratégies les médecins emploient-ils quand les patients consultent avec une demande impossible ?

Dans une étude récente effectuée en Californie⁵, des patients simulés ont été formés pour se présenter chez des médecins avec les plaintes fatigue, palpitations et symptômes de dépression majeure ou avec un tableau de fatigue, lombalgies et symptômes de surmenage. Les deux groupes de patients ont été ensuite subdivisés en patients demandant explicitement soit un antidépresseur récent ou existant depuis plus longtemps soit sans demande complémentaire. Parmi les 199 patients réclamant un antidépresseur, 88 (soit 44%) n'en ont pas reçu. L'intérêt principal de cette étude réside dans l'analyse qualitative effectuée par les chercheurs concernant le processus utilisé par le médecin pour ne finalement pas accéder à la demande du patient. La plupart des médecins (63%) choisissent une approche orientée patient. Ils demandent des informations complémentaires au patient et basent leur avis sur ces éléments. La demande d'aide est en général davantage explorée (« Où avez-vous vu l'annonce de ce médicament ? », « Qu'est-ce qui vous semble vrai pour vous dans cette annonce ? ») pour ensuite proposer souvent une attitude attentiste. Un consensus est souvent obtenu avec le patient pour faire appel à un psychologue ou le médecin parvient à convaincre le patient qu'il s'agit seulement d'un creux passager. La deuxième stratégie utilisée (31%) pour esquisser la demande d'un antidépresseur est d'ordre biomédical. Seule la plainte fatigue est prise en considération et un somnifère est finalement prescrit ou une demande de tests biologiques est faite. Seuls 6% des médecins refusent fermement la demande du patient et se concentrent uniquement sur le problème physique.

La relation médecin-patient souffre-t-elle d'une non acceptation sans réserve de la demande du patient ?

Une étude de cohorte a montré que des patients qui ne recevaient pas la prescription médicamenteuse étaient moins satisfaits. Cette observation ne concernait pas le refus de certains tests ou références¹. Une enquête téléphonique a indiqué qu'un

quart des patients éconduits pour une prescription faisait appel à un autre médecin et qu'une petite partie d'entre eux mettait fin à la relation avec leur médecin⁶. Il faut souligner que dans cette étude de Paterniti la majorité (66%) des patients demandant un antidépresseur en reçoivent l'ordonnance. Le contexte dans lequel cette prescription se déroule n'est hélas pas davantage exploré par les auteurs. Il semble cependant clair que la satisfaction des patients auxquels une prescription est refusée est statistiquement meilleure quand ils sont impliqués dans la décision que dans la situation où l'approche médicale est uniquement clinique physique ou la demande refusée sans plus. Nous pouvons donc en conclure que la satisfaction du patient dépend de la façon dont il est impliqué dans la décision même si la « décision négociée » va à l'encontre de sa demande initiale. Ces dernières années la formation médicale pratique des médecins est davantage attentive à explorer les idées, craintes et attentes des patients. Cette incursion dans l'univers de la pensée du patient constitue avec l'expérience clinique du médecin et les aspects scientifiques issus de l'Evidence-Based Medicine, les 3 éléments dont la rencontre est indispensable pour une approche clinique basée sur l'EBM^{2,7}. Plusieurs études ont montré l'importance de ne pas sous-estimer ce pilier « patient ». Par exemple, en ce qui concerne la prescription d'antibiotiques en cas de mal de gorge, les patients qui demandent un antibiotique veulent en fait être examinés convenablement et recevoir un remède contre la douleur⁸. Une exploration approfondie des craintes et attentes du patient semble également être associée à moins de nouvelles prescriptions médicamenteuses³. Nous pouvons donc conclure que des attentes apparemment divergentes entre médecin et patient peuvent, dans le cadre d'une communication correcte, déboucher sur une décision négociée dans laquelle l'expertise clinique et scientifique du médecin est respectée sans compromettre la relation médecin-patient.

Références

1. Peck BM, Ubel PA, Roter DL, et al. Do unmet expectations for specific tests, referrals, and new medications reduce patients' satisfaction? *J Gen Intern Med* 2004;19:1080-7.
2. van Driel M. Evidence-based medicine: het perspectief van de patiënt. [Editoriaal] *Minerva* 2000;29(9):412-3.
3. Matthys J, Elwyn G, Van Nuland M, et al. Patients' ideas, concerns, and expectations (ICE) in general practice: impact on prescribing. *Br J Gen Pract* 2008;58:29-36.
4. De Meyere M. Publicité médicamenteuse à la télévision : bientôt dans toute l'Europe ? [Editorial] *MinervaF* 2008;7(1):1.
5. Paterniti DA, Fancher TL, Cipri CS, et al. Getting to "no": strategies primary care physicians use to deny patient requests. *Arch Intern Med* 2010;170:381-8.
6. Bell RA, Wilkes MS, Kravitz RL. Advertisement-induced prescription drug requests: patients' anticipated reactions to a physician who refuses. *J Fam Pract* 1999;48:446-52.
7. Chevalier P. Niveaux de preuve et de recommandation. *MinervaF* 2011;10(5):64.
8. van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med* 2007;4:494-9.

FA : apixaban versus aspirine en prévention des thromboembolies

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Référence : Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.

Question clinique

Chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) et à risque accru d'AVC, quelles sont l'efficacité (prévention d'AVC ou d'embolie systémique) et la sécurité (risque hémorragique) de l'apixaban versus aspirine ?

Contexte

L'incidence annuelle d'accident vasculaire cérébral est de 4,5% environ chez les patients présentant une FA, et elle augmente également proportionnellement avec l'âge¹. Les anticoagulants oraux de type antivitamine K réduisent ce risque de survenue d'un AVC mais présentent aussi des inconvénients : nécessité d'un contrôle biologique strict (INR), risque d'interactions médicamenteuses et d'hémorragie. D'autres anticoagulants oraux ont été ou sont évalués, avec insistance sur leur facilité d'emploi : pas de contrôle biologique nécessaire, dosage fixe, risque moindre d'interactions. Leurs inconvénients sont moins souvent soulignés. Le dabigatran a été récemment approuvé par la FDA pour la prévention thromboembolique en cas de FA. Le rivaroxaban est en cours d'évaluation. Quel est l'intérêt de l'apixaban dans cette indication ?

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 5599 patients recrutés dans 522 centres (36 régions) ; âgés d'au moins 50 ans, avec FA documentée dans les 6 mois précédents ou à l'ECC lors du recrutement et avec au moins 1 facteur de risque d'AVC (anamnèse d'AVC ou d'AIT, ≥ 75 ans, HTA traitée, diabète traité, fraction d'éjection VC $\leq 35\%$, insuffisance cardiaque NYHA $\geq II$ au recrutement, artérite périphérique, avec utilisation du **score CHADS₂** pour chiffrer le risque), ne pouvant pas recevoir d'antivitamine K (décision à motiver : 21% score CHADS₂ modéré donc non indiqué, 37% ne voulant pas prendre d'antivitamine K)
- âge moyen de 70 ans ; 59% d'hommes, 40% des patients ayant pris une antivitamine K
- exclusions : e.a. autre indication pour une anticoagulation de longue durée, valvulopathie à opérer, hémorragie sévère dans les 6 mois ou risque hémorragique, prise d'une thiénopyridine.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en double aveugle
- intervention : en double placebo, soit 2 x 5 mg/j d'apixaban, soit 81 à 324 mg d'aspirine par jour ; dose de 2 x 2,5 mg/j d'apixaban si ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou créatininémie $\geq 1,5$ mg/dl (= 6%)
- arrêt prématuré d'étude (bénéfice de l'apixaban)
- durée moyenne de suivi de 1,1 an.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire d'efficacité : AVC (diagnostic clinique sur signes > 24 heures) ou embolie systémique
- critère primaire de sécurité : hémorragie majeure
- autres critères : infarctus du myocarde, décès vasculaire, décès de toute cause, événements vasculaires (adjudication centrale)
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- critère primaire d'efficacité : 1,6% d'événements sous apixaban versus 3,7% sous aspirine : **HR 0,45** ; IC à 95% de 0,32 à 0,62 ; $p < 0,001$
- critère primaire de sécurité : 1,4% vs 1,2% : **HR 1,13** (0,74 à 1,75) ; $p = 0,57$
- autres critères :
 - ~ décès : 3,5% vs 4,4% ; **HR 0,79** (0,62 à 1,02) ; $p = 0,07$
 - ~ hémorragies intracrâniennes : 0,4 vs 0,4%, différence non significative
 - ~ AVC ischémique : 1,1 vs 3,0% ; **HR 0,37** (0,25 à 0,55) ; $p < 0,001$
 - ~ hospitalisations cardiovasculaires : 12,6 vs 15,9% ; **HR 0,79** (0,69 à 0,91) ; $p < 0,001$
 - ~ saignements mineurs : 6,3% vs 5,0% **HR 1,24** (1,00 à 1,53)
 - ~ bénéfice net : critère composite d'événements ischémiques + saignements majeurs 5,3% pour l'apixaban vs 7,2% pour l'aspirine, $p = 0,003$ pour la différence.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des patients en fibrillation auriculaire chez lesquels un traitement par antivitamine K n'est pas adéquat, l'apixaban réduit le risque d'AVC ou d'embolie systémique sans augmenter significativement le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne.

Financement de l'étude : firmes Bristol-Myers Squibb et Pfizer qui ont participé à l'élaboration de l'étude et à la rédaction du manuscrit.

Conflits d'intérêt des auteurs : 1 des auteurs est employé par la firme Bristol-Myers Squibb ; tous les autres déclarent des honoraires reçus de nombreuses firmes dont Bristol-Myers Squibb et Pfizer, à titre divers (e.a. pour consultance).

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT soulève des questions au point de vue méthodologie presque aussi nombreuses que le nombre de ses auteurs. Cette étude semble être d'essaimage : nombre élevé d'auteurs, très peu de patients par centre de recherche. L'incidence de critère primaire sous aspirine (3,7%) est plus élevée que celle prise en compte dans le protocole, augmentant ainsi l'ampleur de la différence observée, mais posant surtout une question sur les patients inclus dans cette étude AVERROES : plus d'un tiers avec un score CHADS₂ de 0 à 1. Selon le guide de pratique européen², un risque de 3,7% correspond à un risque avec un score CHADS₂ entre 2 et 3 chez des patients non traités. Dans l'étude BAFTA que nous avons précédemment analysée dans Minerva³, l'incidence pour un critère semblable était de 3,8% sous aspirine ; il s'agissait de patients a priori tous à risque « fort élevé » puisque âgés de plus de 75 ans. Le choix de faire une évaluation apixaban versus aspirine dans une telle population nous semble poser un problème scientifique (avantage des antivitamines K versus aspirine reconnu) mais aussi éthique (donner de l'aspirine ou un traitement d'efficacité non connue à des patients pour lesquels un anticoagulant est prouvé efficace). Le plus gros problème est l'arrêt prématuré de l'étude, prévu dans le protocole selon les auteurs. Il est connu (et les auteurs le mentionnent) qu'un tel arrêt prématuré peut surestimer le bénéfice de l'intervention comme il ne permet pas de préciser davantage (intervalle de confiance très large) le risque hémorragique.

Interprétation des résultats

Pour les 40% de patients ayant précédemment pris des anticoagulants oraux, nous ne savons pas quand ils les ont arrêtés ; un arrêt fort proche de l'inclusion dans cette étude peut en influencer les résultats, un rebond d'incidents pouvant être observés à l'arrêt des anticoagulants. La population d'étude est sélectionnée comme étant à risque accru mais 36% ont un score CHADS₂ de 0 ou 1. L'examen du motif de non administration d'un traitement antivitamine K montre les arguments (les plus fréquents) suivants : CHADS₂ de 1 et anticoagulation non nécessaire (21%), refus du patient (37%), INR non mesuré (usage d'antivitamines K précédent) ou probablement non mesurable à intervalles réguliers (43%), causes multiples (52%). Il s'agit donc bien d'un échantillon de convenance plus que d'une contre-indication médicale à la prise d'un anticoagulant. A signaler qu'un tiers des patients ont une FA paroxystique (ECC positif lors du recrutement) sans données sur l'évolution de cette FA. La population incluse est donc relativement hétérogène et les patients avec risque de saignement sont exclus de l'étude. Pour l'intervention ensuite, soulignons une prise d'aspirine hors médicament d'étude chez 9% des patients, sans analyse par les auteurs pour cette donnée. Pour les résultats d'efficacité, une analyse en sous-groupe montre pour les patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT une incidence du critère primaire de 2,5% sous apixaban versus 8,3% sous aspirine (RAR de 5,8%) mais sans plus de détails (valeur p, IC à 95% non donnés). Pour le risque d'hémorragie, cette étude n'apporte pas de preuve d'une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne sous apixaban versus aspirine mais dans l'analyse incluant uniquement les patients ayant réellement pris le traitement, la fréquence de cet incident est moins importante sous aspirine et le HR est plus élevé sans être significatif (1,54 ; IC à 95% de 0,96 à 2,45 ; p=0,07). L'arrêt prématuré de l'étude a sans doute empêché de conclure sur ce point.

Mise en perspective des résultats

Cette étude ne permet de conclusions pour l'intérêt de l'apixaban que versus aspirine et non versus antivitamine K, traitement recommandé en cas de FA avec risque d'AVC élevé au CHADS₂. Les auteurs ont conçu un critère de bénéfice clinique net, critère composite reprenant les événements ischémiques et les saignements majeurs : il est en faveur de l'apixaban versus aspirine : 5,3% vs 7,2% ; p=0,003. Dans l'étude RE-LY analysée dans Minerva⁴, un tel critère de bénéfice clinique net (événement vasculaire majeur, saignement majeur, décès) n'était pas significativement en faveur du dabigatran 220 mg : 7,64% pour la warfarine, 7,09% sous dabigatran 220 mg avec RR 0,92 ; IC à 95% de 0,84 à 1,02 ; p=0,10. Pour le dabigatran 300 mg, résultat à la limite de la signification : 6,91% sous dabigatran 300 mg avec RR 0,91 ; IC à 95% de 0,82 à 1,00 ; p=0,04. L'efficacité des anticoagulants oraux (warfarine) est plus importante que celle de l'aspirine pour la prévention du risque d'AVC en cas de FA⁵ et l'efficacité de la warfarine ne diminue pas avec l'âge des patients, au contraire de celle des anti-agrégants plaquettaires⁶. Le risque d'hémorragie est cependant plus important, incitant à ne proposer un traitement anticoagulant oral que si le risque d'AVC est élevé et que le risque de saignement n'est pas trop élevé (estimation par exemple avec le **HAS-BLED score**). L'étude AVERROES concernant l'apixaban ne permet pas de le situer par rapport à la warfarine et montre un intérêt possible versus aspirine avec les incertitudes concernant l'absence d'antidote connu, les effets indésirables et interactions à mieux préciser et un coût beaucoup plus élevé. L'étude RE-LY montrait un intérêt possible, limité, du dabigatran 300 mg en termes de bénéfice clinique net mais sans apporter non plus de réponse aux questions d'antidote et de sécurité.

Conclusion de Minerva

Cette RCT aux très nombreuses limites méthodologiques, incluant des patients en fibrillation auriculaire et avec risque variable de faire un accident vasculaire cérébral, montre un intérêt possible de l'anticoagulant oral apixaban versus aspirine sans comparaison avec les antivitamines K.

Pour la pratique

Le plus récent guide de pratique de l'European Society of Cardiology² recommande pour le choix d'un traitement thromboprophylactique en cas de FA de se baser en premier lieu sur le score CHADS₂ (score de 0 à 6). En cas de score ≥ 2 , prescription d'une antivitamine K (INR cible de 2,5 soit entre 2 et 3) (GRADE IA), le dabigatran pouvant être pris en considération (dose de 220 ou 300 mg/j selon le risque de saignement au score HAS-BLED). En cas de score de 0 à 1, réaliser un **score CHA₂DS₂-VASc** plus détaillé (de 0 à 9). Ce score augmente les indications d'un traitement anticoagulant (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 – GRADE IA). En cas de CHA₂DS₂-VASc = 1, un traitement anticoagulant sera préféré à l'aspirine (GRADE IA). En cas de CHA₂DS₂-VASc = 0, la préférence est de ne pas donner de traitement antithrombotique ni antiagrégant. L'étude AVERROES ne permet pas de comparaison apixaban versus antivitamine K. Un bénéfice éventuel versus aspirine ne remet pas en cause les recommandations établies au vu de la place attribuée à l'aspirine.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be

Fracture vertébrale ostéoporotique compressive : vertébroplastie ou traitement conservateur ?

Analyse : K. de Geeter, Dienst Orthopedie, Sint-Maria Ziekenhuis, Halle

Référence : Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. Lancet 2010;376:1085-92.

Question clinique

Quelle est la plus-value d'une vertébroplastie versus traitement antalgique optimal d'une fracture vertébrale ostéoporotique compressive chez des patients âgés de plus de 50 ans ?

Contexte

Une étude a montré que chez des femmes ménopausées (âgées de 55 à 81 ans) et présentant une DMO $\leq -2,1$ DS, un tiers seulement des nouvelles fractures vertébrales ostéoporotiques compressives observées radiologiquement s'accompagnait de symptômes cliniques¹. De telles fractures peuvent cependant entraîner de vives douleurs vertébrales durant des semaines ou des mois. Le traitement est généralement conservateur : repos couché, analgésiques, corset et kinésithérapie. Une vertébroplastie peut être une alternative. Elle consiste à injecter par voie transcutanée un ciment osseux dans la vertèbre fracturée pour stabiliser celle-ci. La plus-value de cette technique versus traitement antalgique optimal était insuffisamment évaluée.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 202 patients âgés en moyenne de 75 ans (ET 9), 69% de femmes, référés par leur médecin généraliste dans 6 hôpitaux hollandais ou belges pour radiographie vertébrale pour spondylalgie
- critères d'inclusion : ≥ 50 ans, au moins 1 fracture vertébrale compressive avec perte de hauteur d'au moins 15%, située(s) sous la 5ème dorsale (comprise), œdème osseux à la RMN, densité minérale osseuse diminuée (T-score ≤ -1), douleur ≤ 6 semaines, score EVA ≥ 5 , douleur focale à l'examen clinique
- critères d'exclusion : comorbidité cardiopulmonaire sévère, coagulopathie non traitable, infection systémique ou vertébrale locale, suspicion de cancer, syndrome radiculaire, syndrome de compression médullaire, contre-indication à la RMN.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en protocole ouvert
- intervention (n=101) : vertébroplastie de la (des) vertèbre(s) fracturée(s), guidée par radioscopie, sous anesthésie locale (et IV complémentaire chez 30% des patients), avec contrôle post opératoire au CT scan
- contrôle (n=101) : pas de vertébroplastie
- pour tous : analgésiques selon la stratégie par paliers de l'OMS, bisphosphonates oraux, suppléments calciques et de vitamine D
- évaluation clinique : à la randomisation, au J1, à 1 semaine, à 1, 3, 6 et 12 mois
- contrôle radiologique à 1, 3 et 12 mois (recherche de nouvelles fractures).

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : soulagement de la douleur à 1 mois, à 1 an, mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10 ; diminution ≥ 3 points jugée cliniquement pertinente
- critère secondaire : différence en QALYs, coût/efficacité à 1 mois et à 1 an

- critère tertiaire : qualité de vie au score Quality of Life Questionnaire of the European Foundation of Osteoporosis (QUAL-LEFFO) et capacités physiques fonctionnelles au questionnaire Roland Morris Disability
- analyse en intention de traiter, courbes de survie selon Kaplan-Meier.

Résultats

- 81% des patients suivis à 1 an
- critère primaire : voir tableau
 - ~ diminution cliniquement pertinente de la douleur atteinte plus rapidement (29,7 jours vs 115,6) et pour davantage de patients avec la vertébroplastie
 - ~ moins de consommation d'analgésiques dans le groupe vertébroplastie
- critères secondaires :
 - ~ différence de QALY : 0,010 à 1 mois et 0,108 à 1 an en faveur de la vertébroplastie
 - ~ coût/efficacité : ICER par QALY de 22 685 euro
 - ~ pas de signalement d'effets indésirables.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que pour un sous-groupe de patients présentant des fractures vertébrales ostéoporotiques compressives avec douleur persistante, une vertébroplastie percutanée est efficace et sûre. Le soulagement de la douleur post vertébroplastie est immédiat, est maintenu pour au moins un an et est significativement supérieur à celui obtenu avec un traitement conservateur, à un coût acceptable.

Financement de l'étude : Cook Medical Company et ZonMw (Institution Hollandaise pour la recherche en soins de santé et l'innovation thérapeutique).

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun n'est déclaré.

Tableau. Scores à l'EVA à 1 mois et 1 an (IC à 95%) et différence entre les 2 groupes (IC à 95% et valeur p).

	Vertébroplastie (n=101)	Pas de vertébroplastie (n=101)	Différence entre les 2 groupes
VAS à 1 mois	-5,2 (-5,88 à -4,72)	-2,7 (-3,22 à -1,98)	2,6 (1,74 à 3,37) ; p<0,0001
VAS à 1 an	-5,7 (-6,22 à -4,98)	-3,7 (-4,35 à -3,05)	2,0 (1,13 à 2,80) ; p<0,0001

Considérations sur la méthodologie

Un total de 934 patients est recruté par leurs médecins généralistes pour cette étude mais seuls 202 sont finalement inclus. Parmi ceux qui n'ont pas été inclus, 229 présentaient une douleur sur EVA <5 lors de la consultation chez l'interniste, 232 ont refusé de participer et 45 ont demandé spontanément une vertébroplastie. Les auteurs incluent donc une population sélectionnée de patients avec douleur importante et persistante (27 à 29 jours de douleur à la randomisation, vertébroplastie en moyenne 5,6 semaines après le début des symptômes). Les auteurs parlent à juste titre dans leur résumé d'un sous-groupe de patients. L'examen des caractéristiques initiales montre des différences nettes pour le type de fracture entre les 2 groupes : davantage de fractures concaves dans le groupe vertébroplastie. Nous ignorons si cette différence peut avoir influencé les résultats. Vu que l'intervention était chirurgicale, un double aveugle était difficilement possible. Un effet placebo étant possible, les résultats du groupe vertébroplastie peuvent avoir été positivement favorisés. Le traitement conservateur n'était pas, sauf pour l'analgésie, standardisé, et donc peut-être non optimal. Il n'est en tout cas pas précisé si de la kinésithérapie a été pratiquée et/ou un corset placé.

Mise en perspective des résultats

Cette étude montre l'efficacité d'une vertébroplastie peu invasive comme traitement de fractures ostéoporotiques compressives récentes dans un sous-groupe de patients avec douleur importante (score EVA >5) et persistante. Une efficacité semblable serait-elle observée pour des fractures moins récentes ou s'accompagnant d'une moindre intensité de douleur ? L'amélioration de la douleur atteint le seuil défini comme cliniquement pertinent par les auteurs dans les 2 groupes à 1 an et sous vertébroplastie à 1 mois, mais la différence entre les 2 groupes n'atteint pas ce seuil de pertinence. La diminution de la douleur est plus rapide sous vertébroplastie et le bénéfice faible se maintient à 1 an. Cette observation est étonnante : une guérison de la fracture est également attendue après quelques mois sous traitement conservateur. Il est possible que certains patients de ce groupe contrôle aient développé une spondylalgie chronique en raison d'une guérison plus lente de la fracture. D'autres études devront préciser quelles fractures conduisent d'emblée à une guérison insuffisante ou à une douleur chronique.

Autres études

Une recherche dans la littérature effectuée par NICE en 2003² mentionnait une synthèse méthodique publiée en 2001 et incluant 726 patients, mais publiée uniquement sous forme de résumé, ce qui la rend non fiable. Deux RCTs plus récentes comparent vertébroplastie et procédure factice en contrôle ; elles ne montrent pas de différence entre les groupes pour la réduction de la douleur après un et 6 mois^{3,4}. Dans ces 2 études, les patients comme les observateurs étaient en insu. Les résultats sont difficiles à interpréter : des patients ont été inclus avec des fractures subaiguës ou non récentes (jusqu'à un an) et un œdème osseux à la RMN n'a pas été systématiquement exigé comme critère d'inclusion.

La cyphoplastie est un procédé percutané semblable à la vertébroplastie : via l'aiguille, introduction d'un ballonnet dans le corps vertébral, dilatation de celui-ci avec éventuelle réduction partielle de la fracture, création d'une cavité dans le corps vertébral. Après le retrait du ballonnet, la cavité créée est remplie par

du ciment⁵. Les deux techniques ont été récemment comparées dans une méta-analyse⁶. La vertébroplastie est significativement meilleure que la cyphoplastie sur le score EVA de la douleur mais la pertinence clinique de la différence observée (en moyenne 1 point) n'est guère certaine. Avec la vertébroplastie il y a significativement plus de nouvelles fractures et davantage de fuites de ciment. Ceci pourrait être lié au fait que la cyphoplastie restaure la hauteur du corps vertébral. Les conséquences d'une fuite de ciment peuvent être sévères : embolie pulmonaire si largage dans le système vasculaire, paraplégie en cas de fuite médullaire⁷. Dans l'étude de Klazen analysée ici, une fuite asymptomatique de ciment hors corps vertébral est observée dans 72% des cas lors du CT scan de contrôle post opératoire.

Conclusion de Minerva

Cette étude en protocole ouvert incluant des patients avec une fracture vertébrale compressive récente et fort douloureuse, avec douleur persistante, montre qu'une vertébroplastie ajoutée à un traitement conservateur réduit mieux la douleur après 1 mois et après 1 an que le traitement conservateur seul. La différence statistiquement significative observée est cependant cliniquement peu pertinente.

Pour la pratique

Un guide de NICE² sur les processus d'interventions recommande de ne recourir à une vertébroplastie que chez les patients présentant une douleur persistante malgré un traitement conservateur optimal (analgésiques, repos couché transitoire, corset). Le NHC-Standaard concernant l'ostéoporose⁸ recommande au médecin généraliste de référer en seconde ligne les patients victimes d'une fracture vertébrale avec compression en cas de soulagement insuffisant de la douleur sous traitement médicamenteux et repos couché. L'étude analysée ici n'apporte pas d'élément probant remettant ces recommandations en cause.

Références

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
2. NICE. Percutaneous vertebroplasty. Interventional Procedures Consultation Document, September 2003.
3. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569-79.
4. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361:557-68.
5. Fabeck L. Treatment of osteoporotic fractures. A new approach by vertebroplasty and kyphoplasty. *Rev Med Brux* 2008;29:317-22.
6. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys C, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J* 2008;18:488-97.
7. Vigilance. Vertébroplasties : effets indésirables des ciments. *Rev Presc* 2008;28:110.
8. Elders PJ, Leusink GL, Graafmans WC, et al. NHC-Standaard Osteoporose (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2005;48:559-70.

Dutastéride pour éviter un cancer de la prostate ?

Analyse : J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Référence : Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010;362:1192-202.

Question clinique

Quel est l'effet du dutastéride versus placebo dans le développement d'un cancer de la prostate chez des hommes de plus de 50 ans considérés comme à risque de présenter un cancer de prostate mais avec biopsie négative ?

Contexte

Selon des données de 2008 au R.-U.¹, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme (1 homme / 9) mais seul 1 homme sur 26 en mourra. Les inhibiteurs des 5 alpha-réductases (finastéride, dutastéride) ont comme indication le traitement des symptômes modérés à sévères de l'hyperplasie bénigne de la prostate dont ils diminuent le volume de par leur effet anti-androgénique. Chez des hommes régulièrement suivis en dépistage du cancer de la prostate (PSA, toucher rectal) le finastéride s'est montré efficace pour réduire l'incidence de ce cancer mais avec augmentation du risque de cancer de haut grade². Le dutastéride, inhibiteur des 2 types de 5 alpha-réductases alors que le finastéride n'en inhibe qu'un seul, a-t-il des propriétés similaires ?

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 8231 hommes de 50-75 ans randomisés, 6729 avec protocole complet permettant une analyse ; âge moyen de 62,8 ans, IMC moyen de 27, 91% de race blanche ; **score IPSS** moyen de 8,7 (modéré) ; volume prostatique moyen de 45,7 ml, antécédents familiaux de cancer prostatique chez 13%
- critères d'inclusion : sujets à risque élevé de développer un cancer de la prostate (âge de 50 à 75 ans, PSA élevé (2,5 à 10,0 ng/ml entre 50 et 60 ans, 3,0 à 10,0 si > 60 ans) et ayant subi une biopsie prostatique avec résultat négatif dans les 6 mois précédents
- critères d'exclusion : plus d'une séance de biopsies prostatiques, volume prostatique > 80 ml, néoplasie prostatique de tout grade, anamnèse de chirurgie prostatique, score IPSS ≥25 (ou 20 si traitement par alpha-bloquant ; = sévère).

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles, multicentrique et internationale
- intervention : dutastéride 5 mg/j (n=4105) versus placebo (n=4126)
- suivi : dosage du PSA et score IPSS tous les 6 mois ; échographie prostatique à l'inclusion, à 2 et à 4 ans ; biopsie prostatique (10 échantillons) à 2 et à 4 ans
- durée d'étude : 4 ans
- analyses en intention de traiter pour la sécurité et en ITT modifiée (de 3 façons) pour l'efficacité.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : détection d'un cancer prostatique aux biopsies, à 2 et à 4 ans
- critères de jugement secondaires : score de Gleason, volume tumoral, % de prélèvements par biopsie positifs pour un cancer, % d'infiltration cancéreuse pour chaque prélèvement, présence d'un cancer intra épithélial de haut grade ou prolifération acinaire atypique ; critères relatifs à l'hyperplasie bénigne de la prostate : IPSS, volume prostatique, patients sous alpha-bloquants, en rétention urinaire, avec infection urinaire aiguë, avec chirurgie prostatique.

Résultats

- résultats complets analysés pour 3305 sous dutastéride et 3424 sous placebo (voir tableau)
- une analyse en sous-groupes ne montre aucune différence significative.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à une diminution de l'incidence des cancers prostatiques détectés à la biopsie et à une amélioration des symptômes liés à une hyperplasie prostatique bénigne au terme de 4 ans de traitement par dutastéride.

Financement de l'étude : firme GlaxoSmithKline

Conflits d'intérêt des auteurs : 4 auteurs sont employés par/ possèdent des actions de GSK ; les autres déclarent avoir reçu des honoraires de différentes firmes dont CSK, à titres divers.

Tableau. Résultats du groupe dutastéride versus placebo, en %, pour le critère primaire et les effets indésirables, avec RAR, RRR (IC à 95%) et/ou valeur p. Pour les critères secondaires : voir site web.

	Dutastéride	Placebo	
Critère de jugement primaire			
Cancers dépistés à la biopsie	19,9% (659/3305)	25,1% (858/3424)	RAR : 5,1%
Au moins une biopsie sur les 4 ans			RRR : 22,8% ; IC à 95% : 15,2-29,8% ; p<0,001
Gleason 8-10 (années 3-4)	0,5% (12/2447)	<0,1% (1/2343)	p=0,003
Effets indésirables			
Gynécomastie	1,9%	1%	p=0,002
Diminution de libido	3,3%	1,6%	p<0,001
Dysfonction érectile	9%	5,7%	p<0,001
Insuffisance cardiaque	0,7% (30)	0,4% (16)	p=0,03

Considérations sur la méthodologie

Le niveau d'exigence présent lors de la conception et la réalisation de cette étude REDUCE est satisfaisant. La présentation de l'article amène toutefois quelques confusions : différentes analyses, pour l'efficacité, en intention de traiter modifiées selon des critères différents (biopsie initiale négative confirmée, au moins 1 dose de médicament, au moins 1 biopsie positive, biopsie en fin d'étude) avec des résultats quelquefois (légèrement) différents sur le même graphique, résultats présents dans la discussion et dans l'abstract non présentés dans la partie résultat, calcul de RRR sans précision/disponibilité des pourcentages de base servant aux calculs, absence de calcul de NST et de précision sur le recrutement des patients. Le problème majeur reste la pertinence clinique limitée du critère primaire : biopsie (faite systématiquement) devenant positive. La population étudiée est une population à risque, sélectionnée sur base de l'âge et d'un PSA élevé, ayant bénéficié d'une biopsie au préalable. Il n'y a pas de précision sur les motifs de cette biopsie. Il s'agit donc bien d'une population à risque élevé, comme le témoigne le taux élevé de cancers dépistés avec ce protocole (24%). Les biopsies prostatiques initiales sont vérifiées de manière centrale pour leur négativité ; un même contrôle central est effectué pour les nouvelles biopsies.

Interprétation des résultats

Les 2 groupes sont identiques pour les caractéristiques initiales sauf pour le traitement par alpha-bloquant : 18,9% dans le groupe dutastéride, versus 12,7% sous placebo ($p < 0,001$). L'efficacité du dutastéride en termes de réduction du volume prostatique en cas d'HBP est connue. Sa capacité de diminuer la survenue d'un cancer prostatique chez des hommes à risque élevé est nouvelle. L'effet montré est celui de la réduction de survenue d'un cancer sous dutastéride dans des biopsies systématiquement réalisées à 2 et 4 ans. Pour un patient sous dutastéride, cela signifie que la probabilité d'avoir une biopsie positive est 22,8% moins importante que sous placebo. Il est nécessaire de traiter 20 patients de l'étude pendant 4 ans pour éviter un cancer prostatique (NST calculé par nos soins) ; autrement dit, sur 1000 patients traités pendant 4 ans, on observe une réduction de 50 cancers dépistés (RAR), mais par contre une augmentation de 5 cancers de haut grade. Une amélioration significative des critères d'évaluation en lien avec l'hypertrophie prostatique est observée sous dutastéride, corrélée à une diminution moyenne du volume prostatique de 17,5% versus taille initiale. Plusieurs éléments confondants sont avancés pour expliquer l'incidence plus élevée de cancers de haut grade sous traitement : sensibilité élevée des biopsies sur une prostate plus petite, faux-positifs histologiques, sensibilité accrue du PSA. Le protocole de suivi par biopsies à 2 et 4 ans permet la transposition des résultats uniquement à des patients dans la pratique clinique identifiés comme à risque élevé et soumis à un suivi rapproché.

Mise en perspective des résultats

Le Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), réalisé avec le finastéride² dans une population d'hommes sélectionnée (ceux suivant un dépistage régulier par PSA et TR), montrait la réduction de 15 cas de cancers et l'augmentation de 3 cancers de haut grade sur une population de 1 000 patients au terme des 7 ans de traitement. Une méta-analyse récente³, reprenant les 2 études PCPT et REDUCE ne permet pas de répondre à des questions importantes pour la pratique clinique : à quel âge instaurer le traitement ? Quelle est sa durée optimale ? Mais surtout quelle

est l'efficacité en termes de mortalité globale, de mortalité liée au cancer ? En effet, pour ces cancers détectés lors d'une biopsie systématique, se posent les mêmes questions que celles soulevées par un dépistage du cancer de la prostate.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de ces médicaments sont d'ordre sexuel (libido diminuée, dysfonction érectile), semblent limités dans le temps mais sont à prendre en considération pour une évaluation de la qualité de vie versus effet non connu sur la mortalité. L'incidence globale d'effets indésirables cardiovasculaires plus importante sous dutastéride dans l'étude REDUCE doit inciter à la prudence, même si la significativité n'est pas atteinte. L'incidence plus élevée de cancer de haut grade après une utilisation prolongée d'un inhibiteur des 5 alpha-réductases doit amener à reconsidérer l'utilisation chronique de ces molécules, dans ses autres indications. Un des effets « indésirables » des inhibiteurs des 5 alpha-réductases est la perturbation des repères habituels de taux de PSA pour l'indication d'une biopsie : ces médicaments diminuent le volume prostatique et donc le taux de PSA. Sous inhibiteur des 5 alpha-réductases, quels sont les taux de PSA indiquant la réalisation d'une biopsie ?

Conclusion de Minerva

Chez des patients à risque élevé de cancer prostatique, un traitement par dutastéride pendant 4 ans réduit l'incidence de cancer prostatique détecté lors de biopsies systématiques mais avec augmentation des cancers prostatiques de haut grade. Des constatations semblables avaient été faites avec le finastéride.

Pour la pratique

Un guide de pratique récent⁴ n'aborde pas l'intérêt des inhibiteurs des 5 alpha-réductases dans la prévention du cancer de la prostate. Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration³ souligne à ce propos un moindre risque de diagnostic de cancer chez des hommes à risque, avec des effets indésirables et sans connaissance de l'effet sur la mortalité. Sur base de ces données, des experts⁵ n'en recommandent pas l'utilisation sauf chez des patients à haut risque et bien informés. La FDA vient de refuser cette extension d'indication pour le dutastéride (comme pour le finastéride)⁶.

Références

1. Cancer Research UK. Prostate cancer - UK incidence statistics. URL: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerandresearch/> (consulté le 24 février 2011).
2. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
3. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, et al. 5- α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2010;106:1444-51.
4. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, Updated April 2010.
5. Rosenberg MT, Froehner M, Albala D, Miner MM. Biology and natural history of prostate cancer and the role of chemoprevention. *Int J Clin Pract* 2010;64:1746-53.
6. Mansell P. US FDA rebuffs GSK on Avodart for risk reduction. *SCRIP* Feb 4th 2011, p. 17.

Pommade contre la toux ?

Analyse : G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Référence : Paul IM, Beiler JS, King TS, et al. Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. *Pediatrics* 2010;126:1092-9.

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une application cutanée unique d'une pommade composée d'eucalyptus, de menthol et de camphre (Vaporub) versus vaseline blanche ou absence de traitement, sur la toux nocturne, l'obstruction nasale et la qualité du sommeil nocturnes chez des enfants âgés de 2 à 11 ans présentant une infection des voies respiratoires supérieures ?

Contexte

De nombreux médicaments sont disponibles pour le traitement des symptômes provoqués par une infection des voies respiratoires supérieures. Il existe peu ou pas de preuve de leur efficacité¹. En 1994, l'utilisation de camphre a été déconseillée chez le jeune enfant aux E.-U. à cause du risque de convulsions². La codéine et le dextrométhorphan ont également été négativement évalués 3 ans plus tard chez le jeune enfant en raison de leur activité nerveuse centrale dépressive, entre autres respiratoire³. Dans ce contexte, une pommade contenant entre autres du camphre a été évaluée chez des enfants de plus de 2 ans présentant un refroidissement.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 144 enfants âgés de 2 à 11 ans (âge moyen de 5,8 ans) ; 51,4% de filles ; avec symptômes d'une infection des voies respiratoires supérieures (toux, obstruction nasale et rhinorrhée) durant en moyenne 4,3 (ET 1,5) jours pour la toux et 4,2 (ET 1,5) jours pour l'obstruction nasale
- critères d'exclusion : présence de symptômes suggérant asthme, pneumonie, laryngotrachéobronchite, sinusite, rhinite allergique ; antécédents d'asthme, de maladie pulmonaire chronique, de convulsions ; utilisation récente d'au moins une composante du Vaporub, de pseudoéphédrine, de phényléphrine, de dextrométhorphan, de guaifénésine, de diphenhydramine, de bromphényramine, de chlorphényramine, de miel.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en double aveugle
- stratification pour l'âge : de 2 à 5 ans et de 6 à 11 ans
- 3 bras de traitement : soit 1 dose de Vaporub (4,8% camphre + 2,6% menthol + 1,2% huile essentielle d'eucalyptus dans de la vaseline) (n=44), soit 1 dose de vaseline blanche (n=47), soit aucun traitement (n=47)
- une quantité identique de Vaporub et de vaseline (5 ml de 2 à 5 ans, 10 ml de 6 à 11 ans) frictionnée sur la partie thoracique supérieure et le cou de l'enfant durant 1 minute, 30 minutes avant le coucher
- dans ces 2 groupes : 30 secondes avant d'appliquer la pommade chez leur enfant, les parents devaient appliquer une faible quantité de Vaporub entre leur lèvre supérieure et leur nez, produit à laisser jusqu'au lendemain matin
- mesure par les parents de la sévérité de 6 symptômes repris dans un questionnaire, sur une **échelle de Likert** à 7 points (1=non présent, 7=le plus sévère), durant la nuit précédant l'intervention et durant la nuit de l'intervention.

Mesure des résultats

- différence entre les 3 groupes pour les modifications sur les échelles de Likert pour les 6 symptômes enregistrés avant et lors de l'intervention
- recours à d'autres médicaments (analgésiques, sérum physiologique), survenue d'effets indésirables.

Résultats

- 138 enfants (95,8%) terminent l'étude
- amélioration statistiquement significative sur les échelles de Likert pour les 6 symptômes dans les 3 groupes ($p < 0,05$ pour la population totale) durant la nuit de l'intervention versus nuit précédente
- sommeil meilleur sous Vaporub versus vaseline blanche pour les enfants ($p = 0,006$) comme pour les parents ($p = 0,008$)
- fréquence de la toux, obstruction nasale, rhinorrhée : pas de différence entre Vaporub et vaseline blanche
- effet indésirable : 20 enfants avec ≥ 1 événement (32 notifications) sous Vaporub ; principalement érythème et rash cutanés, sensation de brûlure cutanée, nasale ou oculaire ; non observés dans les autres groupes.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que lors d'une comparaison entre Vaporub, vaseline blanche et absence de traitement, les parents évaluent plus favorablement le Vaporub pour le soulagement symptomatique de leur enfant en termes de toux nocturne, de congestion nasale et de difficultés de sommeil liées à une infection des voies respiratoires supérieures. Malgré des effets indésirables légers d'irritation, le Vaporub apporte un soulagement symptomatique chez les enfants et leur permet ainsi qu'à leurs parents de passer une nuit plus reposante que dans les autres groupes d'étude.

Financement de l'étude : Procter and Gamble, National Institutes of Health General Clinical Research Center.

Conflits d'intérêt des auteurs : 1^{er} auteur (PI) rémunéré pour consultation pour différentes firmes pharmaceutiques.

Considérations sur la méthodologie

La population étudiée est représentative de celle qui est vue en pratique de médecine générale. Étonnamment, les symptômes sont décrits comme présents en moyenne depuis 4 jours alors que les critères d'inclusion mentionnent la nécessité de leur présence depuis au moins 7 jours ; s'agit-il d'une faute de frappe ? D'une façon comme d'une autre, il ne s'agit pas d'un traitement dès le premier jour des symptômes mais en cas de persistance de ceux-ci. Les auteurs ont calculé leur population en fonction d'une puissance de 80% pour les différents symptômes en prenant une différence d'un point sur l'échelle de Likert comme critère significatif ; la pertinence clinique d'une telle différence n'est cependant pas étayée. Ils ont inclus un bras sans traitement ce qui permet d'évaluer l'effet placebo de l'application d'une pommade. L'intervention est standardisée : même quantité de Vaporub ou de vaseline blanche appliquée. En raison de l'odeur caractéristique du Vaporub, les parents devaient en appliquer une faible quantité sous leur nez avant d'appliquer la pommade chez leur enfant et ce dernier ne pouvait pas dire à ses parents si cette pommade avait ou non une odeur, ceci pour préserver le caractère en double insu de l'étude. Le Vaporub a cependant été identifié comme tel par 86% participants de ce groupe, ainsi que la vaseline blanche par 89% des inclus dans ce groupe. Les auteurs ont le mérite d'avoir relevé ce fait mais ils n'y accordent ensuite aucune importance alors qu'il y a de fortes chances qu'il ait influencé les résultats. L'évaluation des symptômes est réalisée en suivant un questionnaire validé.

Interprétation des résultats

Une amélioration des symptômes est observée aussi bien après une application unique de Vaporub qu'après celle de vaseline blanche ou une absence de traitement. La durée des symptômes n'a pas d'influence sur l'efficacité du traitement, mais il s'agit toujours d'enfants symptomatiques depuis plusieurs jours. La différence de résultats entre Vaporub et vaseline blanche n'est significative que pour les critères qualité du sommeil des parents et des enfants. La mention par les parents de la sévérité de ces paramètres subjectifs peut cependant être influencée par l'odeur de la pommade (voir supra), mais aussi ses effets indésirables manifestes : un érythème cutané, une sensation de brûlure cutanée, nasale ou oculaire chez l'enfant. La présence de ces effets indésirables chez presque la moitié des enfants de ce groupe relativise très fort le bénéfice clinique potentiel de ce produit d'autant plus que nous avons déjà signalé l'incertitude de la pertinence clinique du bénéfice statistiquement significatif observé (un point sur une échelle de Likert qui en comporte 7).

Autres études

Des produits à base d'eucalyptus sont traditionnellement utilisés pour soulager les symptômes des refroidissements⁴. Des preuves limitées montrent une diminution brève de la résistance nasale sous l'effet d'huiles essentielles de type eucalyptus. L'huile d'eucalyptus aurait un certain effet limité à la première heure après application⁵. Le mécanisme d'action possible du menthol repose sur des hypothèses. En cas de congestion, le menthol provoque une impression subjective de flux d'air amélioré dans le nez, indépendamment de la résistance nasale⁶⁻⁸. Le camphre peut être dangereux chez le jeune enfant : une dose de 500 mg peut entraîner des convulsions et un décès chez un enfant âgé de moins de 6 ans⁹, une toxicité étant décrite à partir

de 35 mg/kg par voie orale. Aux E.-U., l'Académie de Pédiatrie recommande d'utiliser des alternatives aux produits contenant du camphre. Dans leur discussion, les auteurs mentionnent que le camphre appliqué localement n'est que très peu résorbé et comporte donc moins de risque¹⁰. Le camphre même en utilisation locale ne peut pas être utilisé chez des nourrissons ni chez des jeunes enfants (moins de 2 ans). Les auteurs oublient que le camphre est également inhalé lors d'une application locale et qu'il y a aussi un effet cumulatif en cas d'inhalation avec d'autres substances volatiles.

La notice du Vicks Vaporub® en Belgique mentionne qu'il ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 3 ans.

Conclusion de Minerva

Cette étude chez des enfants âgés de 2 à 11 ans et atteints de refroidissement depuis plusieurs jours montre qu'une application unique d'une pommade associant huiles essentielles de camphre, menthol et eucalyptus (Vaporub) améliore, versus vaseline blanche, le sommeil de ces enfants et de leurs parents. L'avantage statistique montré est de pertinence clinique incertaine, d'autant plus quand il est mis en balance avec les effets indésirables très fréquents (irritation de la peau, sensation de brûlure cutanée, nasale, oculaire).

Pour la pratique

Suivant le Répertoire Commenté des Médicaments du CBIP¹, les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants âgés de moins de 6 ans et, en l'absence de données solides, il ne semble pas souhaitable d'encore prescrire des antitussifs aux enfants. Des données de pharmacovigilance chez les enfants ont montré des effets indésirables graves, allant jusqu'au décès, et ce même dans les conditions normales d'utilisation. Il faut informer les parents des enfants qui toussent que les antitussifs ne sont pas des agents thérapeutiques et il faut bien leur expliquer les signes d'alarme d'une pneumonie ou d'autres complications graves. Cette étude avec une pommade associant camphre, menthol et eucalyptus chez des enfants âgés de plus de 2 ans n'apporte pas d'élément probant invitant à modifier les recommandations actuelles.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be

Note

Le Vicks Vaporub® est enregistré comme médicament en Belgique. Sa composition est légèrement différente de celle du produit utilisé dans l'étude. Les deux produits sont comparés ci-dessous.

Vaporub dans l'étude	Vaporub en Belgique
camphre 4,8%	camphre 5%
menthol 2,6%	menthol 2,75%
eucalyptus huile essentielle 1,2%	eucalyptus huile essentielle 1,5%
	thymol 0,25%

Vicks Vaporub® est autorisé chez les enfants à partir de 3 ans.

Traitement du pityriasis versicolor

Analyse : T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Référence : Suri P, Rainville J, Kalichman L, Katz JN. Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? JAMA 2010;304:2628-36.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de différents médicaments topiques et oraux versus l'un l'autre ou versus placebo pour traiter et prévenir le pityriasis versicolor ?

Contexte

Le pityriasis versicolor est une infection cutanée très fréquente provoquée par la levure *Malassezia furfur*. Le risque que ce commensal de la peau devienne pathologique augmente sous un climat chaud et humide, chez les personnes souffrant d'hyperhidrose ou d'immunosuppression¹⁻³. L'affection se caractérise par l'apparition de plaques finement desquamantes, bien délimitées, de pigmentation d'intensité variable (versicolor), se localisant principalement sur le thorax ou les membres. Elle ne provoque en général pas de symptôme quoique certains patients puissent se plaindre de prurit. L'hyper- ou hypopigmentation des lésions peut perdurer pendant des mois ; le risque de récurrence est élevé²⁻⁴. De nombreuses études ont été réalisées, évaluant plusieurs traitements possibles ; une synthèse méthodique n'en avait pas encore été réalisée.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Skin Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (jusqu'en juin 2008), LILACS (jusqu'en mars 2009)
- littérature " grise " et banques de données d'études enregistrées (jusqu'en novembre 2008)
- listes de références des publications isolées.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études contrôlées comparant un médicament oral ou topique versus placebo/véhicule simple, versus autre dose thérapeutique du même médicament ou versus autre médicament pour le traitement ou la prévention du pityriasis versicolor ; études évaluant l'efficacité et les effets indésirables
- pas de critère d'exclusion
- 93 études incluses : 61 évaluant un traitement topique et 25 un traitement oral ; 6 études en prophylaxie.

Population étudiée

- 8 327 patients présentant un pityriasis versicolor.

Mesure des résultats

- critère primaire d'efficacité : disparition de la levure vérifiée par un test au KOH
- critère primaire de prévention : absence de récurrence
- critères secondaires : disparition de l'éruption cutanée au test avec la lampe de Wood, de la desquamation et de l'irritation.

Résultats

- traitements topiques (N=61)
 - ~ versus placebo : efficacité montrée pour les dérivés azoliques (MAR de 65% pour le kétoconazole ; N=7), pour la terbinafine (MAR de 45% ; N=4) et d'autres médicaments (zinc pyrithione, acide salicylique sulfuré, sulfure de sélénium)
 - ~ versus autres médicaments : puissance insuffisante pour évaluer l'efficacité
 - ~ le traitement est d'autant plus efficace qu'il dure plus longtemps et que la dose est plus élevée (N=5 études avec le bifonazole)
 - ~ tolérance : réactions locales

- traitements oraux (N=25)
 - ~ versus placebo : efficacité montrée pour l'itraconazole, le kétoconazole, le fluconazole
 - ~ versus autres médicaments : puissance insuffisante pour montrer une différence
 - ~ plus la dose et la durée sont élevées, au plus le traitement est efficace.
- traitement topique versus oral
 - ~ fluconazole oral versus clotrimazole crème : pas de différence
 - ~ le shampoing au sulfure de sélénium est plus efficace que l'itraconazole oral (MAR 30%)
- prévention avec des médicaments topiques ou oraux (N=6)
 - ~ l'itraconazole oral 1x/mois est plus efficace qu'un placebo (N=2).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que plusieurs médicaments topiques et oraux sont plus efficaces qu'un placebo pour traiter le pityriasis versicolor. Des études cliniques randomisées, contrôlées, sont nécessaires pour préciser les différences d'efficacité entre des médicaments topiques et oraux pour traiter et prévenir le pityriasis versicolor.

Financement de l'étude : non mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs : non mentionné.

Considérations sur la méthodologie

Lors de leur recherche dans la littérature, les chercheurs ont consulté un nombre suffisant de banques de données. Ils ont également exploré la « littérature grise » sans spécifier de quoi il s'agit. Ils ne précisent pas si l'évaluation de la qualité méthodologique des études, l'inclusion des études et l'extraction des données ont été effectuées par 2 chercheurs indépendamment l'un de l'autre. Pour la qualité méthodologique, les 4 critères principaux (randomisation, secret d'attribution, insu et analyse en intention de traiter) ont été évalués, mais selon la Cochrane Collaboration ceci est insuffisant pour évaluer les différents risques de biais possibles⁵. La plupart des études incluent un nombre faible de patients et sont aussi de piètre qualité méthodologique. Seules 2 études évaluant des médicaments topiques et aucune concernant les traitements systémiques répondent aux 4 critères choisis. Lors de leur analyse ultérieure des résultats, les auteurs oublient de tenir compte de cette faible qualité et aucune analyse de sensibilité n'est réalisée en fonction de ce critère de qualité. Les auteurs mentionnent également une hétérogénéité clinique significative (protocole d'étude, critères de jugement choisis, médicaments utilisés, dose et durée d'administration) ce qui ne permet pas de sommer les résultats de nombreuses études. Quand elle est possible, une telle sommation est faite en modèle d'effets aléatoires mais un test d'hétérogénéité n'est pas mentionné. Nous pouvons donc conclure à de nombreuses limites méthodologiques pour la synthèse méthodique, les méta-analyses mais surtout les études incluses

Mise en perspective des résultats

Les résultats des différentes études sont exprimés en Modification Absolue de Risque (MAR, Risk Difference des épidémiologues) et en NST. La plupart des traitements topiques et systémiques sont plus efficaces que le placebo. Pour les traitements topiques, les NST varient entre 1 et 3. Pour les traitements systémiques, les NST sont en général plus élevés. Ni dans les forest-plots publiés, ni dans les tableaux annexes disponibles online⁶, une distinction est faite entre rémission microbiologique (= critère primaire) et rémission clinique (= critère secondaire) critère plus pertinent pour le médecin généraliste. Nous ne savons également rien de la persistance de l'effet obtenu ni ne pouvons conclure quant à la durée optimale des traitements. Les auteurs suggèrent cependant dans leur discussion que, suivant les données d'étude, un traitement topique de 1 à 4 semaines est à recommander. Les études comparant différents médicaments topiques ou différents médicaments oraux ont une puissance insuffisante pour montrer une différence. Une étude incluant 40 patients seulement montre une différence significative en faveur du sulfure de sélénium versus itraconazole oral. Malgré cette observation, les auteurs mentionnent dans leur discussion que les formes étendues (définition non précisée) de pityriasis versicolor devraient de préférence être traitées par des antimy-

cosiques oraux. Quoi qu'il en soit, le recours à des antimycosiques oraux doit tenir compte des risques hépatiques avec le kétoconazole particulièrement mais aussi avec l'itraconazole. Les résultats quant à l'efficacité préventive des traitements topiques ou oraux pour le pityriasis versicolor sont contradictoires et ne permettent pas de conclusion.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique d'études de mauvaise qualité méthodologique montre que les différents traitements topiques et oraux sont plus efficaces qu'un placebo pour le traitement du pityriasis versicolor. Aucune conclusion ne peut être formulée pour le premier choix de traitement ni pour la durée de celui-ci. La littérature actuelle ne permet pas de conclusion quant à l'efficacité préventive de ces traitements.

Pour la pratique

Les guides de pratique^{7,8} donnent la préférence à des antimycosiques topiques pour le traitement du pityriasis versicolor en raison d'une moindre survenue d'effets indésirables. Les antimycosiques systémiques peuvent provoquer des effets indésirables (e.a. hépatiques) modérés ou sévères et présentent des risques d'interactions potentiellement sévères. Ces guides ne mentionnent pas de différences d'efficacité entre les traitements topiques. En cas d'absence de guérison avec un traitement local (sulfure de sélénium ou dérivé azolique) un traitement oral avec de l'itraconazole peut être envisagé avec les précautions nécessaires. Cette synthèse méthodique d'études de mauvaise qualité méthodologique n'apporte pas de complément d'informations.

Références

1. NHS Clinical Knowledge Summaries (CKS). Pityriasis versicolor. Background information. November 2010.
2. Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:19-33.
3. Schwartz RA. Superficial fungal infections. Lancet 2004;364:1173-82.
4. NHS Clinical Knowledge Summaries (CKS). Pityriasis versicolor. Diagnosis. November 2010.
5. Chevalier P. Qualité méthodologique et biais dans les RCTs. MinervaF 2010;9(6):76.
6. Hu SW, Bigby M. Pityriasis Versicolor. A systematic review of interventions. Arch Dermatol 2010;146:1132-40.
7. NHS Clinical Knowledge Summaries (CKS). Pityriasis versicolor. Management. November 2010.
8. Van Puijenbroek EP, Duyvendak RJ, De Kock CA, et al. NHG-Standaard Dermatomyosen (Eerste herziening). Huisarts Wet 2008;51:76-84.

Noms de marque

Antimycosiques oraux

- fluconazole : Diflucan® caps et sir., Doc Fluconazol®, Fluconazol Apotex®, Fluconazol EC®, Fluconazole-Ratiopharm®, Fluconazole Mylan®, Fluconazole Sandoz®, Fluconazole Teva® et Fungimed® caps.
- itraconazole : Itraconazol Apotex®, Itraconazole EC®, Itraconazole Mylan®, Itraconazole Sandoz® et Itraconazole Teva® caps., Sporanox® caps. et sol., Spozole® caps.
- kétoconazole : Nizoral® compr.
- terbinafine : Doc Terbinafine®, Lamisil®, Terbinafine Apotex®, Terbinafine EC®, Terbinafine Mylan®, Terbinafine Sandoz® et Terbinafine Teva® compr.

Antimycosiques topiques

- bifonazole : Canestene derm Bifonazole® crème
- kétoconazole : Docketoral® shampoing, Nizoral® shampoing, Nizoral® crème
- sulfure de sélénium : Selsun® 2,5% shampoing
- terbinafine : Lamisil® crème, Lamisil® gel Dermgel, Lamisil® sol. Once, Terbinafine EC® crème

Niveaux de preuve et de recommandation

P. Chevalier

● Niveaux de preuve

De nombreux scores de niveaux de preuve sont proposés dans les différents GPC, avec des échelles de 1 à 3, 5 ou 6, ou allant de A à C ou D. Le principe de ces scores est le même : du plus solide (une méta-analyse de RCTs de bonne qualité méthodologique) au niveau le moins étayé (opinion d'expert ne reposant que sur sa seule expérience). De tels scores de niveaux de preuve ont été établis pour les différents types de recherches (interventions, diagnostic, pronostic, économique par exemple)².

Exemple

En 1979, pour leur Guide canadien de médecine préventive, les auteurs ont choisi comme niveaux de preuve³ :

I	Au moins un essai randomisé
II-1	Essais comparatifs non randomisés bien conçus
II-2	Etudes de cohortes ou cas/témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre
II-3	Comparaisons entre différents moments ou différents lieux ou selon qu'on a ou non recours à une intervention ou études non comparatives très probantes
III	Opinions d'experts dans le domaine fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts

● Niveaux de recommandation

Le niveau de recommandation est fixé par les auteurs du GPC. Il doit être lié de manière rigide ou souple au niveau de preuve dans la littérature.

Exemple

En 1979, pour leur Guide canadien de médecine préventive, les auteurs ont choisi comme niveaux de recommandation³ :

A	Données suffisantes pour recommander la mesure
B	Données acceptables pour recommander la mesure
C	Données insuffisantes pour décider
D	Données acceptables pour exclure la mesure
E	Données suffisantes pour exclure la mesure
avec un lien souple : outre la qualité des résultats (niveau dans la littérature), d'autres facteurs sont pris en compte pour influencer le niveau de recommandation : accessibilité à la technique évaluée, observance des patients évaluée, risque potentiel.	

● En prendre pour son GRADE

Les auteurs de l'analyse des GPC étatsuniens¹ choisissent d'analyser uniquement le niveau de preuve dans la littérature, attribué suivant le modèle canadien précité. Si la littérature est pauvre (parfois inexistante) en RCTs sur un thème précis, le niveau de preuve sera (très) faible. Un niveau de preuve ne

« Plus de la moitié des recommandations faites dans les guides de pratique clinique (GPC) des Sociétés d'Infectiologie étatsuniennes (IDSA) sont basées sur des preuves de niveau III (pas de RCT, opinions d'autorités reconnues basées sur l'expérience clinique, sur des études descriptives ou des rapports de comités d'experts). Les praticiens resteront prudents lors de l'utilisation de tels guides de pratique comme seule source pour prendre des décisions pour soigner des patients »¹.

Cette affirmation en conclusion d'un article récemment publié est l'occasion de rappeler brièvement ce que sont des niveaux de preuve, de recommandation et leur place dans une démarche clinique basée sur l'Evidence-Based Medicine.

peut-il pour autant pas être plus élevé que le niveau strict de la littérature avec preuves très souvent faibles dans les échelles proposées ? C'est la démarche proposée par GRADE⁴ qui tient compte de plusieurs paramètres pour déterminer le niveau de qualité des preuves : protocole d'étude (RCT en tête), qualité méthodologique de l'étude, incohérence des résultats entre les différentes études, inférence possible des résultats (comparaisons directes versus indirectes entre traitements, validité externe), de l'imprécision des données (population trop faible, intervalles de confiance fort larges). Des niveaux de qualité de preuve élevé, modéré, bas et très bas sont ainsi attribués dans GRADE. Pour le niveau de recommandation, sur base du niveau de preuve, les auteurs déterminent la probabilité qu'une recherche ultérieure puisse modifier (l'ampleur de) l'effet observé.

Pour le niveau de recommandation, il est soit de 1 (les avantages dépassent clairement les désavantages ou les risques) soit de 2 (incertitude quant aux avantages et désavantages – possibilité d'équilibre entre les deux)⁵.

Dans un tel système, tant les niveaux de preuve que les niveaux de recommandation apportent une réponse plus appropriée au praticien.

● Prudence est mère de sûreté : démarche clinique tenant compte (entre autres) de l'EBM

L'invitation initiale à la prudence au vu de la faiblesse des preuves est trompeuse. D'une part, un processus actualisé (GRADE par exemple) d'élaboration de niveaux de recommandation sera plus solide, d'autre part, quels que soient les niveaux de preuve et de recommandation, la démarche clinique basée sur l'EBM reste située à la conjonction de l'expérience du médecin, des attentes, des craintes et du vécu du patient, et des données de la littérature⁶.

Références

1. Lee DH, Vielemeyer O. Analysis of overall level of evidence behind infectious diseases society of America practice guidelines. Arch Intern Med 2011;171:18-22.
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
3. The periodic health examination. Canadian Task Force on the periodic health examination. Can Med Assoc J 1979;121:1193-254.
4. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working. URL: <http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm>
5. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006;129:174-81.
6. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based Medicine and patient choice. Evid Based Med 2002;7:36-8.

Ecart-type - ET (Eng: standard deviation - SD – Nl: standaard-deviatie, standaardafwijking)

C'est un indice qui est utilisé pour décrire les caractéristiques d'une distribution. L'écart-type est la moyenne des écarts des observations par rapport à la moyenne de l'ensemble des observations.

Echelle de Likert (Eng: Likert scale)

C'est une échelle ordinale selon laquelle les réponses à une question sont rangées par ordre hiérarchique. Par exemple : toujours souvent rarement jamais.

EVA - Echelle Visuelle Analogique (Eng: Visual Analogue Scale - VAS – Nl: Visueel Analoge Schaal - 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.).

HAS-BLED score (ESC 2010)

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge >65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

Un score ≥ 3 représente un risque élevé de saignement nécessitant précautions et réévaluation régulière du patient en cas d'initiation d'un traitement antithrombotique (antivitamine K ou aspirine).

HR - Hazard Ratio (Rapport de hasards)

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

ICER - Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Le rapport incrémentiel entre les coûts et l'efficacité représente la différence de coût entre deux interventions par rapport à la différence d'efficacité entre ces deux mêmes interventions.

MAR - Modification Absolue de Risque

La différence de risque (voir Risk Difference) est égale à une MAR. Si le risque diminue, cette différence de risque est appelée réduction absolue du risque (RAR - Eng: ARR, absolute risk reduction) ; si le risque augmente, on emploie l'expression accroissement absolu du risque (AAR - Eng: ARI, absolute risk increase).

NST - Nombre de Sujets à Traiter (Eng: Number Needed to Treat - NNT)

Nombre de personnes à traiter pendant la période déterminée pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée.

QALY (Quality Adjusted Life Years)

QALY est défini comme une année en bonne santé. Si, à la suite d'une intervention, l'espérance de vie est prolongée d'une année en bonne santé, le résultat est un QALY.

Risk Difference - Différence de risque

La différence de risque est égale à la différence entre le risque de survenue d'un événement dans le groupe exposé ou le groupe d'intervention et ce risque dans le groupe non exposé ou le groupe contrôle.

Score CHADS₂

2 points : antécédent d'AVC ou d'AIT

1 point : âge > 75 ans, anamnèse d'HTA, de diabète, d'insuffisance cardiaque récente.

Score CHA₂DS₂-VASc

2 points : antécédent d'AVC ou d'AIT, ou âge ≥ 75 ans

1 point : âge 65-74 ans, anamnèse d'HTA, de diabète, d'insuffisance cardiaque récente, pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, athéromatose aortique en plaque, artérite périphérique (revascularisation, amputation, angiographie positive)), sexe féminin.

En fonction des points obtenus pour ce score, les guidelines européens (ESC 2010) recommandent les traitements suivants en prévention en cas de FA.

Catégorie de risque	Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	
1 facteur de risque majeur ou ≥ 2 facteurs de risque cliniquement pertinents non majeurs	≥ 2	Anticoagulant oral
1 facteur de risque cliniquement pertinent non majeur	1	Anticoagulant oral ou aspirine 75-325 mg/j Préférence : anticoagulant oral
Pas de facteur de risque	0	Soit aspirine 75-325 mg/j soit aucun antithrombotique Préférence : aucun antithrombotique

Score IPSS

Score international symptomatique de la prostate de 0 à 35 points : 0 à 7 = léger, 8 à 19 = modéré, 20 à 35 = sévère.

Nouvelles analyses courtes placées sur le site web

- **Post PTH : apixaban après rivaroxaban et dabigatran** P. Chevalier

Analyse de : Lassen MR, Callus A, Raskob GE, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010;363:2487-98.

Conclusion de Minerva : cette étude évaluant l'intérêt de l'apixaban en post chirurgie orthopédique prothèse de hanche, ne montre pas plus que les études avec le rivaroxaban et le dabigatran d'efficacité supérieure versus énoxaparine pour la prévention des événements thromboemboliques symptomatiques.

- **FA : dabigatran versus warfarine en prévention des thromboembolies (suite)** P. Chevalier

Analyse de :

~ Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010;9:1157-63.

~ Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist naïve and experienced cohorts with atrial fibrillation. Circulation 2010;122:2246-53.

~ Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2011;154:1-11.

Conclusion de Minerva : ces publications secondaires de l'étude RE-LY évaluant le bénéfice du dabigatran versus warfarine dans différents sous-groupes ou sous l'aspect économique confirment les conclusions précédentes : le bénéfice clinique net est incertain, le coût est élevé.

- **Dabigatran ou rivaroxaban et prothèses totales de genou ou de hanche** P. Chevalier

Analyse de :

Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. J Clin Pharm Ther 2011;36:111-24.

Conclusion de Minerva : le dabigatran ne se montre pas plus efficace que l'énoxaparine en prévention des événements thromboemboliques post chirurgie orthopédique majeure avec un risque similaire d'hémorragies. Le rivaroxaban ne se montre plus efficace que l'énoxaparine que si les TVP asymptomatiques sont incorporées dans le critère de jugement composite avec probablement un risque accru d'hémorragies.

- **Abcès cutané et co-trimoxazole et MRSA hors hôpital** P. Chevalier, M. Costers

Analyse de : Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Ann Emerg Med 2010;56:283-7.

Conclusion de Minerva : cette nouvelle RCT n'apporte pas de preuve suffisante de l'intérêt d'ajouter un antibiotique à l'incision/drainage d'un abcès cutané non compliqué, même s'il est provoqué par un CA-MRSA.

- **Vaccin contre l'influenza chez les adultes sains** B. Michiels

Analyse de : Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 7.

Conclusion de Minerva : cette synthèse de la Cochrane Collaboration confirme notre précédente conclusion de ne pas vacciner systématiquement contre l'influenza tous les adultes âgés de moins de 65 ans en bonne santé. En cas de concordance souches vaccinales/type de virus circulant, une efficacité en termes de prévention des symptômes de maladie est limitée (réduction absolue de 3%) ainsi que la réduction de l'absentéisme. Aucun bénéfice n'est observé pour les critères hospitalisation, complications ou prévention de la transmission.