



## Evidence-Based Medicine pour la première ligne

### EDITORIAL

- Les thiazides en premier choix mais indisponibles 79  
P. De Cort

### MINERVA

- Dépistage systématique des cancers cutanés ? 80  
J.L. Belche
- Fibromyalgie : efficacité de traitements non médicamenteux sur la douleur ? 82  
A. Crismer
- Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ? 84  
P. Chevalier
- Efficacité d'un traitement multifactoriel intensif en termes cardiovasculaires chez des patients avec diabète de type 2 découvert via un dépistage 86  
V. Piessens
- Programme de soutien en première ligne de soins pour l'identification et la référence de femmes victimes de violence intrafamiliale 88  
L. Tilley

### CONCEPTS ET OUTILS EN EBM

- Biais du temps d'avance au diagnostic et biais de sélection des cancers les plus favorables 90  
M. Lemiengre

### GLOSSAIRE

79

80

82

84

86

88

90

91

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

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

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.

### Collaborateurs

- Comité de rédaction
  - Rédacteur en chef : Marc Lemirengre
  - Adjoint au rédacteur en chef : Tom Poelman
- Membres de la rédaction : Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secrétariat :
  - MinervaF : Anne De Waele ☎ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles  
① 02 764 53 44 ✉ anne.dewaele@uclouvain.be
  - Minerva secrétariat central : Brenda Dierickx ☎ UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent  
① 09 332 24 55 ✉ redactie@minerva-ebm.be
- 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](http://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](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.

## 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 entièreté ouvre, pour les internautes qui le désirent, le droit à des crédits-points (CP) d'accréditation.

## Editorial

par Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Ces dix dernières années, quelques méta-analyses importantes ont balisé le traitement antihypertenseur tout en favorisant ainsi la prévention d'événements cardiovasculaires. Pour chacune d'elles, les diurétiques thiazides à faible dose sont avancés comme étant le traitement de premier choix, aussi bien en cas d'hypertension non compliquée qu'en cas d'hypertension avec comorbidité. Dans ce domaine particulier, plusieurs analyses ont été publiées dans la revue Minerva : celle de la méta-analyse de Psaty en 2003<sup>1</sup>, celle de la méta-analyse de Law en 2003<sup>2</sup> et celle d'une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration en 2009<sup>3</sup>. En prolongement de ces études, une nouvelle méta-analyse en réseau<sup>4</sup> a été publiée en 2011. Elle concerne principalement la prévention de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une hypertension artérielle compliquée. Les chercheurs ont sélectionné les RCTs (N=34) publiées de 1987 à 2004 évaluant un traitement médicamenteux pour 223 313 patients hypertendus, aussi bien avec hypertension systolique qu'avec insuffisance rénale, diabète, comorbidité cardiovasculaire, grand âge qu'avec une hypertension non compliquée. La méta-analyse qui inclut les différents médicaments antihypertenseurs pour les comparer entre eux ou versus placebo, ne montre pas d'hétérogénéité et l'intérêt de différents médicaments versus placebo en prévention de l'insuffisance cardiaque, et particulièrement : diurétiques OR de 0,59 (IC à 95 % de 0,47 à 0,73), IEC OR de 0,71 (IC à 95 % de 0,59 à 0,85), sartans OR de 0,76 (IC à 95 % de 0,62 à 0,90). Les diurétiques sont en outre significativement plus efficaces que les IEC avec un OR de 0,83 (IC à 95 % de 0,69 à 0,99) et que les sartans avec un OR de 0,83 (IC à 95 % de 0,63 à 0,97). Une méta-analyse récente de Messerli<sup>5</sup> apporte les preuves, grâce à une méthodologie correcte, que les diurétiques thiazides à faible dose font diminuer moins les chiffres de pression artérielle que d'autres médicaments ... ce qui n'enlève rien à l'intérêt clinique des diurétiques. Au contraire, une autre formulation est possible : une diminution moindre des chiffres de pression artérielle est nécessaire avec les diurétiques pour atteindre des résultats cliniques meilleurs ! Une précédente étude<sup>2</sup> nous avait par ailleurs appris que la moitié d'une dose de référence pour un thiazide diminuait fortement les effets indésirables de ce médicament tout en ne diminuant que très faiblement son efficacité clinique<sup>2</sup>. Une publication récente<sup>6</sup> d'un suivi à long terme d'une étude évaluant l'efficacité d'un traitement de 4,5 ans de chlortalidone pour une hypertension systolique isolée (étude SHEP) illustre à nouveau cette supériorité clinique : après 22 ans, la survie reste plus importante de 0,55 année chez les patients ayant reçu un traitement par chlortalidone.

L'intérêt indubitable des diurétiques à faible dose dans le traitement de l'hypertension, avec dans ce cas la prévention de l'insuffisance cardiaque comme cible, est à nouveau mis en exergue dans cette récente méta-analyse. A juste titre, l'hydro-

## Les thiazides en premier choix mais indisponibles

chlorthiazide est, au niveau universel, le médicament antihypertenseur le plus prescrit, en monothérapie dans au moins un tiers des cas. En 2008, plus de 134,1 millions de prescriptions de ce médicament ont été rédigées aux U.S.A. En 2010, selon les données Pharmanet, 715 000 belges ont reçu un remboursement pour au moins un conditionnement d'un diurétique (en association ou non) : 31 000 pour la chlortalidone et 111 000 pour l'indapamide.

Le médecin (généraliste) belge s'interroge et s'indigne donc quand il n'a plus la possibilité de prescrire en monothérapie ce médicament de première ligne, essentiel. Il constate d'abord, impuissant, la disparition du marché de l'hydrochlorthiazide en monothérapie, puis la disponibilité très irrégulière de la chlortalidone. Il est singulier qu'une faible dose de ce médicament (12,5 mg) ne puisse être administrée que sous la forme d'un 1/4 de comprimé d'une spécialité (Hygroton® 50 mg), ce qui exige inutilement des efforts du médecin comme du pharmacien.

Minerva est conscient de la complexité d'une conciliation permanente des intérêts économiques avec une santé publique idéale mais quand les autorités demandent de prescrire selon les règles de l'EBM, elles doivent aussi assurer la disponibilité des médicaments concernés. La menace d'indisponibilités de plus en plus fréquentes se dessine : pénicillines orales, amoxicilline parentérale, thrimétoprime,...

### Références

1. De Cort P. Les diurétiques restent le premier choix pour traiter l'hypertension artérielle non compliquée. *MinervaF* 2004;3(3):47-9.
2. De Cort P. Efficacité de faibles doses d'antihypertenseurs et de leurs associations. *MinervaF* 2005;4(5):70-2.
3. De Cort P. Hypertension non compliquée : les thiazides à faible dose restent un premier choix. *Minerva online* 27/05/2010.
4. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. A Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384-94.
5. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorthiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590-600.
6. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Association between chlorthaldione treatment of systolic hypertension and low-term survival. *JAMA* 2011;306:2588-96.

# Dépistage systématique des cancers cutanés ?

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

Référence : Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. J Am Acad Dermatol 2012;66:201-11.

Texte publié sous la responsabilité de la rédaction francophone

## Question clinique

Quelles sont l'utilité, en termes de morbi-mortalité, et la faisabilité d'un programme de dépistage systématique des cancers cutanés (mélanomes et non mélanomes) chez les sujets âgés d'au moins 20 ans ?

## Contexte

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents à travers le monde, avec une incidence en hausse<sup>1</sup>. En Belgique, l'incidence annuelle/100 000 habitants est de 21,6 pour les femmes et de 13,8 pour les hommes pour le mélanome et de respectivement 28,7 et 45,2 pour les cancers de la peau non mélanomes. La mortalité liée au mélanome ne semble pas augmenter sur les dix dernières années (en chiffres corrigés)<sup>2</sup>. Une détection précoce, visant à réduire la mortalité et la morbidité de ces affections, pourrait reposer sur un programme de détection systématique incluant la première ligne de soins. La faisabilité d'un tel programme devait encore être montrée ainsi que son impact, dans la pratique, en termes de morbidité et de mortalité. L'article rapporte l'expérience d'un programme de détection de cancers cutanés (SCREEN) dans un état fédéré de la RFA sur une année (juin 2003 - juin 2004).

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- tous les résidents de l'état fédéré de Schleswig-Holstein avec assurance maladie (85% de la population), âgés de plus de 20 ans, sans antécédents personnels de cancer cutané
- recrutés par les praticiens et via une campagne d'information multimédia à destination du grand public pendant 1 année
- sur une population de 1,88 million de sujets, 371 027 ont été recrutés, 360 288 (19%) ont été inclus (7 828 exclus pour non éligibilité, 2 911 pour données non conformes)
- rapport de 3 femmes pour 1 homme.

### Protocole d'étude

- étude d'observation
- formation préalable (8 heures) des dermatologues (D) et médecins non dermatologues (ND : médecin généraliste, interniste, urologue, chirurgien) au dépistage des cancers cutanés par « examen du corps entier »
- système de référence entre ND et D avec formulaire standardisé de référence, lié à un incitant financier à la capitation, pour l'identification de facteurs de risque de cancers cutanés
- analyse anatomopathologique des biopsies cutanées réalisées uniquement par les D.

### Mesure des résultats

- analyse des incidences annuelles et mortalités spécifiques des cancers cutanés dans l'état concerné par le dépistage et des zones témoins (ensemble des régions non dépistées en Allemagne, 80 millions d'habitants) à partir du registre national du cancer et du Bureau fédéral des statistiques
- calcul des IC à 95% et de la significativité par non recouvrement des IC.

### Résultats

- participation des médecins : 98% des D et 64% des ND ont participé au projet
- participation de la population ciblée : 19% de la population de l'état recrutés et inclus (360 288) ; 22,6% des sujets examinés par les D et 77,4% par les ND ; 73 710 personnes référées et 27 123 perdus de vue entre ND et D
- examens et lésions :
  - ~ personnes jugées à risque, excisions réalisées et cancers documentés : voir tableau 1
  - incidence annuelle pour 1 000 patients dépistés : 1,6 mélanome, 5,4 baso-cellulaire, 1,1 spino-cellulaire, 0,5 autres cancers cutanés

- ~ incidence des cancers cutanés par rapport aux 2 années précédant le dépistage systématique : hausse d'incidence pour tous les types de cancers ; chez la femme, significative pour tous les types sauf le spino-cellulaire ; chez l'homme, uniquement significative pour le baso-cellulaire ; aucune hausse significative n'était observée dans les zones témoins (voir tableau 2 sur le web)
- mortalité spécifique liée au mélanome : voir tableau 3.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que ce projet montre qu'un dépistage systématique à grande échelle du cancer cutané est faisable et peut réduire la charge de ce cancer, y compris la mortalité. Sur base des résultats de ce projet SCREEN, un programme de détection précoce du cancer cutané a été implanté en Allemagne en 2008 à un niveau national.

Tableau 1. Nombre et pourcentage de patients dépistés jugés à risque, avec excision réalisée et cancer documenté.

	Patients (% population dépistée)
Jugés à risque : minimum 1 facteur de risque ou lésion suspecte	81 032 (22,5%)
Excision réalisée	15 983 (4,4%)
Cancer cutané confirmé à la biopsie	2 911 (18,2% des excisions)

Tableau 3. Evolution de la mortalité spécifique liée au mélanome par 100 000 habitants/an, résultats hommes et femmes.

Mortalité spécifique	Pré-intervention (1980-2002)	Post-intervention (2008)
Zone du dépistage	2,12 - 1,5	0,79 - 0,66
Chiffres attendus*		2,00 - 1,30
Zone témoin	1,71 - 1,16	1,75 - 1,13

\* suivant l'évolution dans la zone témoin

**Financement de l'étude :** Deutsche Krebshilfe e. V., Kassenärztliche Bundesvereinigung, Spartenverbände der Krankenkassen.  
**Conflits d'intérêt des auteurs :** aucun n'est déclaré.

## Considérations sur la méthodologie

Cette étude d'observation repose sur un protocole correct, avec des comparaisons versus d'autres régions d'Allemagne ou avec les données nationales. Les analyses statistiques nous semblent correctement réalisées mais la lisibilité des résultats n'est pas toujours aisée : le dénominateur de nombreux pourcentages n'est pas clairement identifié (par ex. la population concernée) et de nouveaux résultats sont introduits dans la discussion sans possibilité de se référer aux données sources.

Il s'agit d'une étude d'observation et non d'une RCT, protocole initialement projeté par les auteurs mais non accepté par les autorités. Ce fait est à retenir pour l'interprétation des résultats (*voir paragraphe suivant*).

Afin de bien comprendre l'ampleur du résultat de l'intervention étudiée, il faut prendre aussi en compte la phase pilote en 2001 et 2002 de ce projet<sup>3</sup>. Une incidence de cancers cutanés dans cette région plus importante que dans des régions voisines dans les 2 années précédant ce projet, indique très probablement une plus grande attention des praticiens de cette région dans le dépistage de ces lésions – d'autres facteurs, géographiques, pouvant intervenir (*voir paragraphe suivant*). L'effet mesuré dans cette étude est plutôt celui d'une campagne de 3 ans, à différents niveaux d'intensité.

Comme les auteurs, nous déplorons l'absence de données socio-économiques de la population dépistée, mais aussi le manque d'information sur la place relative du médecin généraliste dans les médecins dépisteurs et sur la méthode de détection en première ligne.

Les auteurs ne nous donnent pas les éléments permettant de juger si ce programme de prévention répond aux **critères de Wilson et Jungner** pour valider un dépistage.

## Mise en perspective des résultats

Le premier résultat frappant de cette étude est la participation importante des praticiens à cette campagne. La participation de médecins non dermatologues a permis de toucher une population importante et a détecté près de la moitié des personnes à risque de la campagne. Une mobilisation des seuls dermatologues dans un autre état fédéré allemand<sup>4</sup> n'a permis de toucher que 2,9% de la population cible.

Au niveau de la population, la participation a été nettement meilleure que pour d'autres programmes (dépistage du cancer du côlon) mais plus faible que pour d'autres (dépistage du cancer du sein par mammographie, programme disposant cependant d'une logistique plus importante (convocations personnelles)). Comme dans d'autres campagnes de dépistage, la participation féminine est plus importante<sup>5</sup>. Une plus faible participation des personnes avec niveau d'éducation moindre ou **score de déprivation** plus élevé ne peut être évaluée, ces données n'ayant pas été récoltées. Le mode de recrutement a peut-être favorisé la sélection de patients plus conscients d'être à risque (vu les campagnes dans les média) ou pauci-symptomatiques donc non en dépistage strict.

La proportion importante de patients référés au dermatologue sans donner de suite (36,8%) mériterait davantage d'attention. Pour toutes ces remarques, l'absence de caractérisation de la population dépistée aux différentes étapes empêche une analyse plus fine.

En matière de résultats, comme dans de nombreuses campagnes de dépistage de masse, une hausse de l'incidence (surtout

les stades non invasifs) est immédiatement observée. Pour la mortalité liée au mélanome malin, le bénéfice est maintenu après 4 ans.

Comme énoncé ci-dessus, le type de protocole de cette étude ne permet pas d'inférer les bénéfices observés (la diminution de mortalité en cas de mélanome malin) à la seule intervention de dépistage, avec certitude. Une modification des modalités de traitement peut aussi avoir influencé les résultats. Il faut cependant souligner que la hausse d'incidence touche ici autant les stades invasifs que les stades *in situ*, avec une chute importante de la mortalité spécifique mesurée après 5 ans. La mortalité liée aux cancers cutanés n'est évaluée que pour le mélanome, et elle n'est très probablement évaluable que pour ce cancer cutané. Pour les autres cancers cutanés, ce sont davantage des critères de morbidité, de qualité de vie qui sont valides, avec intérêt pour une intervention à un stade plus précoce ; cette étude-ci ne permet pas d'en juger. Les auteurs insistent eux-mêmes sur l'aspect préliminaire de leurs résultats et sur la nécessité d'un suivi à plus long terme.

La différence observée entre la zone d'intervention et la zone témoin peut être expliquée par un gradient nord/sud identifié à travers les différents pays d'Europe ; l'incidence observée avant l'intervention place cet état fédéré au 3<sup>ème</sup> rang européen après la Suède et le Danemark, voisins géographiques<sup>6</sup>.

Cette publication n'aborde pas les aspects économiques de ce dépistage massif.

Depuis 2008, l'Allemagne a décidé d'implanter le dépistage précoce des cancers de la peau au niveau national sur base de cette étude, chez les adultes d'au moins 35 ans<sup>3</sup>.

En Belgique, l'initiative « journée du mélanome » en 1999 a donné naissance au EUROMELANOMA dans 20 pays européens : une journée de dépistage avec sensibilisation de la population à risque et mobilisation de centres spécialisés (euromelanoma.org). L'incidence du mélanome se situe au 11<sup>ème</sup> rang européen pour notre pays<sup>6</sup>, plus faible que dans les pays nordiques.

## Conclusion de Minerva

Cette étude d'observation montre un bénéfice d'un dépistage unique à grande échelle des cancers cutanés (mélanome ou non), avec participation importante des médecins, avec surtout une plus grande détection de mélanomes (stades locaux et distaux) et une réduction de la mortalité liée à ce cancer. Le bénéfice observé pourrait être lié à d'autres facteurs que le seul dépistage et l'intérêt d'un dépistage répété reste à préciser.

## Pour la pratique

Les recommandations américaines<sup>7</sup> et françaises<sup>8</sup> déploraient un manque de données suffisantes pour recommander actuellement le dépistage des cancers de la peau dans la population générale.

Les résultats de cette étude d'observation favorables à court terme, demandent confirmation ainsi qu'une évaluation économique locale.

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

# Fibromyalgie : efficacité de traitements non médicamenteux sur la douleur ?

Analyse : A. Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège

Référence : McBeth J, Prescott G, Scotland G, et al. Cognitive behavior therapy, exercise, or both for treating chronic widespread pain. Arch Intern Med 2012;172:48-57.

Texte publié sous la responsabilité de la rédaction francophone

## Questions cliniques

Quelles sont l'efficacité clinique et l'efficience de l'ajout d'une thérapie cognitive comportementale délivrée par téléphone (TCCT), de séances d'exercices, d'une intervention combinant les 2 précédentes, chez des patients pris en charge dans des centres de première ligne, souffrant de douleurs diffuses chroniques dans le cadre d'une fibromyalgie, versus traitement habituel (TH) seul ?

## Contexte

La douleur diffuse chronique, élément majeur de la fibromyalgie, est cause de morbidité très importante. L'efficacité clinique de la thérapie cognitive comportementale (TCC) et de séances d'exercices dans des services de soins de première ligne chez des patients souffrant de douleurs diffuses est avancée mais les synthèses méthodiques et méta-analyses montrent des résultats parfois discordants<sup>1</sup>. L'offre de thérapie cognitive comportementale est insuffisante, et une dispensation par téléphone (TCCT) pourrait être une alternative. Une comparaison de ces deux approches ainsi que d'une intervention les associant, versus soins courants, restait donc importante au vu des données actuelles.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- patients ≥25 ans, recrutés dans 8 centres de pratique générale (1 en Ecosse et 7 en Angleterre) souffrant de douleur diffuse chronique, selon les critères de fibromyalgie de l'American College of Rheumatology, motif de consultation au cours de l'année précédente
- 45 994 patients ont reçu un questionnaire par voie postale, 878 le complètent et sont éligibles ; 442 inclus (<1 % de la population cible) ; âge moyen de 55 à 57 ans, 72 à 80% de femmes
- critères d'exclusion : trouble psychiatrique sévère (suicidaire ou psychotique), incapacité de participer à l'intervention, contre-indication à l'exercice ou à l'intervention, douleur thoracique à l'effort, syncope, épilepsie non contrôlée, fracture récente.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée
- randomisation des patients qui ont accepté de participer à l'étude entre 4 bras :
  - « traitement habituel » (TH) proposé par le médecin de famille, mais non enregistré (n=109)
  - TCCT (par 4 thérapeutes, dont 1 en France, 1 au Canada, 1 en Irlande, 1 en Angleterre) + TH : évaluation initiale, 7 séances hebdomadaires (de 30 à 45 minutes), puis 1 séance à 3 mois et 1 à 6 mois, distribution d'un manuel (n=112)
  - programme d'exercices de gymnastique (durée recommandée de 20 à 60 minutes, au moins 2 x/semaine) +TH. Une séance initiale puis 6 séances mensuelles conduites par un instructeur pour le suivi (n=109)
  - intervention combinée (TCCT + exercices de gymnastique) + TH (n=112)
- durée des interventions : 6 mois.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : échelle d'évaluation de 7 points (de beaucoup plus mal à beaucoup mieux), auto-administrée

pour mesurer le changement de santé; scores 6 (mieux) et 7 (beaucoup mieux) jugés comme une amélioration cliniquement significative

- critères de jugement secondaires : échelles d'évaluation : fatigue (CPC), capacité de mobilisation, stratégies de coping (VPMI), sommeil (échelle de sommeil), plaintes psychiques (CHQ), peur de la mobilisation (TSK), santé mentale et physique (sur SF36), qualité de vie
- résultats mesurés par questionnaire envoyé par voie postale ou réalisé par téléphone en insu du traitement suivi, 6 mois et 9 mois après la randomisation
- ajustement pour : âge, genre, centre, degré de douleur chronique, résultats au questionnaire général de santé de départ
- calculs des Odds Ratio avec IC à 95% et du NST
- enregistrement des événements négatifs et étude des coûts
- analyse en intention de traiter fort modifiée : patients avec données complètes.

### Résultats

- critère de jugement primaire à 6 mois et à 9 mois : voir tableau
- critères de jugement secondaires : après ajustement, amélioration significative attribuée au TCCT pour l'échelle de sommeil à 6 mois et pour le score SF36 à 9 mois, à l'intervention combinée pour le score SF36, le score VPMI et le score TSK
- QALY : pas de démonstration d'amélioration significative pour les diverses interventions à 6 et 9 mois.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la thérapie cognitive comportementale délivrée par téléphone a donné des résultats substantiels, statistiquement significatifs et des améliorations durables dans l'évaluation globale des patients.

Tableau. Résultats pour le critère de jugement primaire suivant les groupes (traitement habituel = TH, TH + thérapie cognitive comportementale par téléphone (TCCT), TH + exercices, TH + exercices + TCCT) exprimés en % et en Odds Ratio (OR) ajustés avec IC à 95% et NST.

	TH n=109		TH + TCCT n=112		TH + exercices n=109		TH + exercices + TCCT n=112	
	6 mois n=88	9 mois n=98	6 mois n=87	9 mois n=91	6 mois n=92	9 mois n=99	6 mois n=94	9 mois n=102
Beaucoup mieux	8,1%	8,3%	29,9%	32,6%	34,8%	24,2%	37,2%	37,1%
Beaucoup mieux : OR ajustés (IC à 95%)			5,0 (2,0-12,5)	5,4 (2,3-12,8)	6,2 (2,5-15,1)	3,6 1,5-8,5)	7,1 (2,9-17,2)	6,2 (2,7-14,4)
NST			4	4	4	6	3	3

## Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont tenté un véritable défi ; la définition, la sélection et l'évaluation de la douleur diffuse chronique ainsi que de sa prise en charge sont difficiles. En outre, en une seule étude, ils ont tenté de répondre à plusieurs questions ! L'étude est très détaillée. Les caractéristiques de la population et des interventions sont bien précisées. La randomisation paraît rigoureuse. Les quatre groupes randomisés étaient relativement homogènes, mais on n'a pas pris en compte le « traitement habituel », qui était une co-intervention et donc avec un risque de biais. Il était bien entendu impossible de réaliser une étude en double aveugle. Mais d'autres éléments affaiblissent l'étude. Seuls 33,2% des patients contactés ont répondu au questionnaire de dépistage et parmi les 884 invités (les auteurs n'expliquent pas pourquoi 6 patients non éligibles ont été invités), 431 patients n'ont pu être contactés, ont refusé ou ne se sont pas présentés. Ces éléments affaiblissent la validité interne et externe de l'étude. Les résultats ont été examinés en régression logistique et sont rapportés en OR ajustés pour l'âge, le sexe, des scores initiaux (CPG, GHQ) et le centre de recrutement. Le fait que l'évaluation ait été réalisée de deux manières différentes (auto-administrée ou réponse à un questionnaire par téléphone), a pu entraîner des biais supplémentaires. Le problème majeur est l'analyse soi-disant en ITT modifiée mais n'incluant que les patients avec données complètes, ce qui équivaut à une analyse par protocole.

## Interprétation des résultats

Les résultats présentés par les auteurs sont assez spectaculaires, mais il faut ici aussi apporter quelques nuances. On note un taux d'abandons relativement élevé (près de 20% dans le bras TCCT). Le traitement habituel prescrit par le médecin traitant n'était pas précisé. Les interventions proposées aux patients ont pu influencer les propositions du médecin traitant et le suivi de celles-ci. Les patients ont été recrutés dans des centres de première ligne de Grande-Bretagne, mais le fait que 3 des 4 thérapeutes offrant les séances par téléphone étaient basés en France, au Canada ou en Irlande laisse un peu perplexe. Il ne s'agit plus d'une intervention de soins de santé primaires. Dans les 4 groupes, les soins habituels sont poursuivis. Dans 3 groupes, une intervention autre est ajoutée. Il n'est pas étonnant, dans ce domaine de douleurs chroniques difficiles à soulager, qu'un nouveau traitement soit plus efficace que l'ancien ; l'amélioration est par ailleurs semblable dans les 3 groupes avec ajout d'un traitement. Le critère de jugement primaire est uniquement subjectif (amélioration déterminée par le patient). Les évaluations ont été réalisées à 6 mois (juste à la fin de l'intervention) et à 9 mois, ce qui est relativement court pour une pathologie chronique où importent surtout les effets à long terme. Les auteurs, cependant, présentent la brièveté de l'intervention comme une de ses forces. Le fait de se voir offrir gratuitement l'aide d'un spécialiste (parfois basé à l'étranger) a pu entraîner un impact positif et même un sentiment de gratitude de certains patients qui a pu influencer les réponses en faveur des interventions offertes. On peut questionner aussi l'acceptabilité des thérapies par téléphone dans d'autres contextes, dans d'autres cultures, ainsi que leur possibilité de financement. Il y avait tellement de critères de jugement secondaires que le fait de trouver quelques résultats significatifs n'est sans doute pas très fiable ; un niveau de valeur p plus bas aurait pu être exigé pour corriger cette redondance. Finalement, on peut se demander s'il n'aurait pas été plus simple de réaliser une étude comparant la thérapie cognitive comportementale par téléphone versus par contact direct.

## Autres études

Nous avions déjà mentionné dans Minerva l'intérêt d'une participation à un programme d'exercices individualisé, progressif, de type gymnastique d'entretien pour des patients souffrant de fibromyalgie<sup>2,3</sup>. De manière générale, les synthèses méthodiques reconnaissent au mieux des effets partiels et inconstants des différents traitements de la fibromyalgie. Différentes méta-analyses ont reconnu des bénéfices statistiques de certains traitements médicamenteux (duloxétine<sup>4</sup>, gabapentine<sup>5</sup>, prégabaline<sup>6</sup>) avec une pertinence clinique restant discutable. D'autres méta-analyses ont montré l'intérêt des exercices aérobies pour améliorer la capacité physique et certains symptômes (mais pas significativement la douleur)<sup>7</sup> et de certains traitements psychologiques dont la TCC sur la douleur, le status fonctionnel, le sommeil et autres symptômes<sup>8</sup>. Une autre méta-analyse<sup>9</sup> montre l'absence de preuve d'intérêt significatif de la TCC sur les critères de douleur, fatigue, sommeil et qualité de vie.

## Conclusion de Minerva

Cette RCT de qualité méthodologique limitée montre, chez des sujets souffrant de douleurs diffuses dans le cadre d'une fibromyalgie, l'intérêt de l'ajout d'une thérapie cognitive comportementale téléphonique, d'exercices ou des deux aux soins habituels en termes d'amélioration subjective de l'état de santé mais non pour d'autres critères dont les QALY, à 6 et 9 mois.

## Pour la pratique

Une revue systématique des recommandations basées sur les preuves pour la prise en charge de la fibromyalgie<sup>1</sup> a identifié 3 guides de pratique, venant de l'American Pain Society (APS), de l'Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) et de l'European League Against Rheumatism (EULAR). Les deux premières accordent le plus haut niveau de recommandation à l'exercice aérobique, au traitement cognitif comportemental, à l'amitriptyline et au traitement multidimensionnel tandis que la troisième accorde le plus haut niveau de preuves au traitement pharmacologique. La distinction entre niveaux de preuves et niveaux de recommandation n'est pas claire ; les discordances entre ces guides de pratique illustrent les différences de choix pour les inclusions d'étude, la pondération des résultats et dépendent fort probablement aussi des compositions de pannels d'experts. La RCT analysée ici n'apporte pas d'élément valide pour remettre ces guides de pratique en question.

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

Financement de l'étude : prix de l'Arthritis Research UK, Chesterfield, R.-U.

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

# Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence : Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012;110:453-60.

Texte publié sous la responsabilité de la rédaction francophone

## Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité sommées des 3 nouveaux anticoagulants oraux apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire non d'origine valvulaire ?

## Contexte

En cas de fibrillation auriculaire et de risque augmenté d'embolie systémique et d'AVC, un traitement anticoagulant est recommandé, par antagoniste de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumone ou warfarine)<sup>1</sup>. Un traitement avec un de ces médicaments impose un contrôle régulier de l'INR et expose à des interactions médicamenteuses et alimentaires. De nouveaux anticoagulants oraux (NAO), soit anti facteur Xa (apixaban et rivaroxaban), soit anti thrombine (dabigatran), sont disponibles, évalués récemment dans l'indication fibrillation auriculaire non valvulaire dans 3 RCTs avec comparaison à la warfarine. La sommation des résultats de ces différentes études nous apporte-t-elle des renseignements utiles pour la pratique ?

## Résumé de l'étude

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- bases de données : MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Science Citation Index Expanded, ProQuest's Dissertations, Theses databases jusqu'en juillet 2011
- listes de référence des publications isolées
- pas de restriction de langue.

### Etudes sélectionnées

- RCTs comparant warfarine et non antagoniste de la vitamine K, publiées dans un journal revu par des pairs, sur une durée >1 an
- exclusion du ximelagatran (retiré du marché pour hépatotoxicité).

### Population étudiée

- voir tableau.

### Mesure des résultats

- critère primaire composite d'efficacité : AVC (y compris hémorragique) et embolie systémique
- critères secondaires d'efficacité : AVC ischémique et non identifié, AVC hémorragique, mortalité globale, mortalité vasculaire, infarctus du myocarde
- critère de sécurité primaire : saignements majeurs
- critères de sécurité secondaires : saignements gastro-intestinaux et intracrâniens
- analyse en modèle d'effets aléatoires et de l'hétérogénéité (statistique Q et test I<sup>2</sup>).

## Résultats

- critère primaire AVC et embolie systémique : NAO versus warfarine : RR de 0,78 ; IC à 95% de 0,67 à 0,92
- critères secondaires : AVC ischémique et non précisé RR de 0,87 (0,77 à 0,99) ; AVC hémorragique RR de 0,45 (0,31 à 0,68) ; mortalité globale RR de 0,88 (0,82 à 0,95) ; mortalité vasculaire RR de 0,87 (0,77 à 0,98)
- critère de sécurité primaire : pas de différence significative : RR de 0,88 (0,71 à 1,09)
- critères de sécurité secondaires : moins de saignements intracrâniens (RR de 0,49 (0,36 à 0,66)) ; pas de différence pour les saignements gastro-intestinaux (RR 1,25 (0,91 à 1,72)).

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les nouveaux anticoagulants oraux sont plus efficaces que la warfarine pour la prévention des AVC et embolies systémiques chez des patients présentant une FA. Avec un risque diminué de saignements intracrâniens, ils paraissent avoir un profil de risque favorable, en faisant une alternative prometteuse à la warfarine

Financement de l'étude : aucun n'est mentionné

Conflits d'intérêt des auteurs : 2 des 5 auteurs ont reçu des fonds de recherche universitaires ou hospitaliers ; un troisième est chercheur pour le Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

		ROCKET AF rivaroxaban <sup>2</sup>	RE-LY dabigatran <sup>3</sup>	ARISTOTLE apixaban <sup>4</sup>
Âge des sujets en années		médiane de 73 (IQR 65-78)	moyenne de 71 (ET ± 9)	médiane de 70 (IQR 63-76)
score CHADS <sub>2</sub>	≤1	-	31-33%	34%
	2	13%	35-37%	36%
	≥3	87%	32-33%	30%
AAS avec NAO/warfarine		34,9%/36,2%	19,6%/20,7%	31,3%/30,5%
AINS avec NAO/warfarine		non mentionné	non mentionné*	8,2%/8,5%
TTR** (moyenne) sous warfarine dans l'étude		55%	64%	62%
AVC ischémique ou non précisé sous warfarine		2,4%	2,35%	1,9%
AVC hémorragique sous warfarine		0,7%	0,7%	0,8%

\*4,8%/5,2% dans DiNicolantonio et al.<sup>8</sup> \*\*TTR : time spent in the therapeutic range = % de INR 2-3 sous warfarine

## Considérations sur la méthodologie

A la première lecture, la méthodologie de cette méta-analyse semble correcte. La recherche dans la littérature est exhaustive. Les critères de sélection des études sont bien décrits et stricts. Le risque de biais dans les études est évalué pour les risques classiques. Les tests et analyses statistiques sont ceux de référence. Pour les études ROCKET AF et ARISTOTLE plusieurs risques de biais ne peuvent être précisés, faute de données et les auteurs de cette méta-analyse insistent sur les populations différentes (**ITT, par protocole**, sous traitement) utilisées pour différents critères, dans une même étude, fait que nous avions déjà souligné dans la revue Minerva<sup>5-7</sup>. L'étude RE-LY, non en double aveugle, est déclarée à risque de biais faible en raison de l'insu des adjudicateurs et analystes. Selon le dossier de la FDA, bien analysé par DiNicolantonio<sup>8</sup>, plus de 20% des adjudications ont été potentiellement faites non en insu. Selon ce dossier aussi, le plan d'analyse statistique du sponsor de l'étude RE-LY n'a été finalisé qu'après la collecte de presque tous les résultats.

Les auteurs de cette méta-analyse n'ont repris que les résultats du dabigatran 150 mg, oubliant ceux avec le dabigatran 110 mg, moins favorables, en justifiant ce choix par le fait que c'est la dose de 150 mg qui est utilisée en cas de FA....ce qui est faux puisque la dose dépend de la fonction rénale, majoritairement altérée chez les personnes (fort) âgées qui sont le public cible.

## Interprétation des résultats

Nous ne reviendrons pas ici, sur les commentaires spécifiques publiés dans la revue Minerva<sup>5-7</sup> mais soulignons les différences de caractéristiques des populations entre les 3 études. De nombreuses questions demeurent en effet pour l'interprétation des résultats en fonction de la population étudiée. DiNicolantonio a réalisé ce travail pour l'étude RE-LY<sup>8</sup>. Si la proportion de sujets arrêtant le traitement attribué dans ces 3 études est donnée, les résultats de ces patients ne sont pas interprétés en fonction du traitement qu'ils ont ensuite suivi (*voir commentaires sur le site web*). Un autre élément potentiellement perturbateur est la prise d'aspirine qui augmente le risque d'hémorragie majeure (avec risque de décès) en cas de traitement anticoagulant par warfarine<sup>9</sup>, observation non connue pour le dabigatran. Il en va de même pour l'administration d'un (autre) AINS<sup>10</sup>. Dans l'étude RE-LY, il y a davantage de patients dans le groupe warfarine (vs dabigatran 150 mg) sous aspirine et également davantage de patients sous AINS. Sous association aspirine + warfarine, il n'y a pas moins d'événements AVC + embolie que sous warfarine seule, mais plus de saignements majeurs. En corrigeant pour cette association warfarine et aspirine/AINS, les 22 saignements majeurs en moins sous dabigatran (RE-LY) deviennent 29 saignements majeurs en moins sous warfarine (RE-LY corrigé)<sup>8</sup>. Dans l'étude ROCKET AF, il y a également plus de patients sous aspirine dans le groupe warfarine, sans mention des patients sous AINS. Dans l'étude ARISTOTLE, davantage de patients sous warfarine avec AINS, mais moins avec aspirine. L'impact du rôle de l'aspirine sur la survenue d'un infarctus du myocarde reste à préciser. Dans l'étude RE-LY, une augmentation de risque d'infarctus du myocarde à la limite de la signification statistique était observée sous dabigatran 150 mg, risque confirmé dans la méta-analyse concernant le dabigatran<sup>11,12</sup>. L'utilisation d'aspirine avec le dabigatran (20 à 21%) pourrait avoir atténué ce signal (*voir commentaires sur le web*). Le risque de saignement majeur par an sous warfarine est de 3,45% (ROCKET AF), 3,36% (RE-LY) et 3,09% (ARISTOTLE). Ces pourcentages sont (nettement) plus élevés que dans les études BAFTA (1,6%)<sup>13</sup> ou ACTIVE-W (2,21%)<sup>14</sup> ou

dans une méta-analyse des RCTs dans la FA (1,3%)<sup>8</sup>. Cette incidence n'est significativement inférieure que sous apixaban versus warfarine, sans différence significative dans la méta-analyse des 3 études. Les différences entre les populations et caractéristiques d'étude, les différences de résultats pour certains critères, amènent à s'interroger sur l'utilité réelle de cette analyse.

## Place des NAO versus warfarine

Une analyse plus fouillée des résultats de l'étude RE-LY<sup>8</sup> montre : en cas de TTR ≥ 65%, pas de différence significative pour le critère primaire ni pour les saignements majeurs, avec tendance à davantage d'AVC ischémiques sous dabigatran. Avec un TTR >72,5% (objectif réalisable<sup>15</sup>) : tendance à davantage d'événements du critère primaire sous dabigatran, tendance à une diminution de la mortalité sous warfarine et davantage de saignements majeurs sous dabigatran 150 mg ( $p=0,03$ ). Ces chiffres invitent à la réflexion : chez un patient bien équilibré sous antagoniste de la vitamine K, un passage à un NAO pourrait être plus nocif que bénéfique. Pour les autres patients, e.a. les nouveaux patients, les questions restent nombreuses (*voir commentaires sur le web*).

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse de 3 RCTs concernant chacune un nouvel anticoagulant oral dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et un risque thromboembolique accru ne permet pas de contourner les limites méthodologiques des études originales. Une non infériorité de ces médicaments versus warfarine est montrée mais une supériorité versus traitement par warfarine bien contrôlé n'est toujours pas précisée, avec des questions persistantes quant à la sécurité de ces traitements.

## Pour la pratique

Le guide de pratique de l'European Society of Cardiology<sup>1</sup> recommande pour le choix d'un traitement thrombo prophylactique en cas de FA de se baser en premier lieu sur le score CHADS<sub>2</sub> (score de 0 à 6) : aucun traitement n'est recommandé en cas de CHADS<sub>2</sub> = 0 et d'absence d'autre facteur de risque (IB) ; un anticoagulant est recommandé en cas de CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 (IA), en cas de CHADS<sub>2</sub> de 0-1 avec 1 facteur de risque majeur ou ≥ 2 facteurs de risque non majeurs sauf contre-indication (IA), et en cas de risque intermédiaire (1 facteur de risque non majeur) de préférence (IA) à l'AAS (IB). Ce guide estime que le dabigatran peut être pris en considération sur base des résultats de l'étude RE-LY. Le rivaroxaban n'avait pas été évalué par ce guide. Selon les Folia, chez les patients bien contrôlés par des antagonistes de la vitamine K (dans les valeurs cibles de l'INR), il n'y a pas de raison de changer de traitement<sup>16</sup>. Cette méta-analyse qui ne peut contourner les limites méthodologiques des 3 RCTs originales, n'apporte pas d'arguments solides pour préférer les nouveaux anticoagulants oraux en termes d'efficacité et de sécurité, certainement pas chez des patients bien équilibrés sous antagoniste de la vitamine K.

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

# Efficacité d'un traitement multifactoriel intensif en termes d'événements cardiovasculaires chez des patients avec diabète de type 2 découvert via un dépistage

Analyse : V. Piessens, huisarts UGC Nieuw Gent et Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Référence : Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. Lancet 2011;378:156-67. Erratum in: Lancet. 2012;379:804.

Texte publié sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Question clinique

Après 5 ans, quelle est l'efficacité chez des patients âgés de 40 à 69 ans et présentant un diabète de type 2 découvert lors d'un dépistage, d'un traitement multifactoriel intensif précoce versus soins de référence, en termes de survenue d'événements cardiovasculaires ?

## Contexte

Les patients présentant un diabète de type 2 ont un risque accru de présenter des complications cardiovasculaires et de décès. Une prise en charge intensive ciblant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire peut diminuer ce risque<sup>1</sup>. Le diabète de type 2 présente cependant une phase asymptomatique prolongée avant son diagnostic ce qui explique une initiation souvent tardive d'un traitement. Nous ne disposons pas de preuves suffisantes de l'efficacité d'un traitement multifactoriel intensif initié lors du dépistage d'un diabète de type 2.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 3 057 patients âgés en moyenne de 60,2 (ET 6,8) ans, 58% d'hommes, recrutés dans 343 pratiques de médecine générale aux Pays-Bas, en Angleterre (Cambridge et Leicester) et au Danemark, présentant un diabète de type 2 (selon les critères de l'OMS) mis en évidence lors d'un dépistage
- critères d'exclusion : diabète connu, espérance de vie <12 mois, troubles psychiques ne permettant pas un consentement éclairé, grossesse, allaitement maternel, impossibilité de quitter le domicile.

### Protocole d'étude

- étude randomisée en grappes, contrôlée, pragmatique
- dépistage par étapes : pour tous les patients âgés de 40 à 69 ans (de 50 à 69 ans aux Pays-Bas) enregistrés, calcul d'un risque de diabète sur base d'un questionnaire (Pays-Bas et Danemark) ou des données du Dossier Médical Electronique (DME, à Cambridge) ; au-delà d'un certain seuil pour ce score, mesure de la glycémie et tests de confirmation nécessaires (HbA1c et TOTG) ; pour le site de Leicester, TOTG pour tous les patients sans calcul préalable de risque
- intervention : traitement intensif du diabète, titré en ciblant une HbA1c <7% (à partir de >6,5%), comportant régime, ajout de metformine, d'autres antidiabétiques oraux (ADO) et d'insuline si nécessaire ; traitement de l'HTA en ciblant des chiffres ≤ 135/85 mm Hg (à partir de ≥120/80 mm Hg avec antécédent ou facteur de risque cardiovasculaire) par IEC et autres antihypertenseurs désignés ; traitement d'une hypercholestérolémie en ciblant un cholestérol total (CT) <194 mg/dl (<174 mg/dl chez les patients ayant présenté une coronaropathie ischémique) avec (à partir d'un CT ≥132 mg/dl) statine et fibrate ; avec aspirine 75-80 mg/j sauf contre indication
- contrôle : soins de référence pour le diabète sucré dans la pratique concernée
- pour les pratiques avec intervention intensive : formation et aide complémentaires, faibles incitants financiers
- suivi de 5 ans.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : survenue d'un premier événement cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, revascularisation ou amputation non traumatique)
- critères secondaires : critères séparés du critère primaire composite et décès de toute cause
- analyse en intention de traiter
- analyse en régression de Cox par centre; métanalyse de tous les résultats en modèle d'effets fixes, avec test **I<sup>2</sup> de Higgins**.

### Résultats

- critère primaire : survenue d'un premier incident cardiovasculaire : pas de différence statistiquement significative entre le groupe traitement intensif et le groupe contrôle : 7,2% versus 8,5% ; **HR** de 0,83 avec IC à 95% de 0,65 à 1,05 ; p=0,12 ; **I<sup>2</sup> = 0%**
- critères secondaires : pas de différence significative entre les 2 groupes pour les décès cardiovasculaires (1,5% vs 1,6%), les infarctus du myocarde (1,7% vs 2,3%), les AVC (1,3% vs 1,4%), les revascularisations (2,6% vs 3,2%) et les décès de toute cause (6,2% vs 6,7%).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une intervention basée sur un traitement précoce, intensif, des patients présentant un diabète de type 2 est associé à une légère diminution, non significative, de l'incidence d'événements cardiovasculaires et de décès.

**Financement de l'étude :** plusieurs instituts nationaux et institutions de recherche et de santé ; différentes firmes pharmaceutiques.

**Conflits d'intérêt des auteurs :** 7 auteurs déclarent avoir reçu des honoraires et autres rémunérations de différentes firmes pour divers motifs; 5 auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Considérations sur la méthodologie

Cette étude n'inclut pas de groupe contrôle de patients avec diabète sur diagnostic clinique.

Pour ce motif, cette recherche ne permet pas de répondre si l'intérêt d'un traitement intensif, multifactoriel, chez des patients avec diagnostic de diabète suite à la présence de signes cliniques est moindre en termes de critères cardiovasculaires par rapport à ce traitement chez des patients chez lesquels le diagnostic est établi via un dépistage.

Etant donné la nature de l'intervention, la randomisation a été effectuée entre les pratiques de médecine générale. L'effet de grappes a été pris en compte lors du calcul de la puissance, et le nombre de patients inclus a été suffisant pour pouvoir montrer une différence pour le critère primaire entre les 2 bras. Dans chaque centre, la séquence d'attribution a été respectée. Durant la durée entière de l'étude, les patients ont ignoré leur groupe d'attribution. Les médecins et les infirmières ne pouvaient cependant restés en insu. Les critères cardiovasculaires ont fait l'objet d'une adjudication centrale effectuée en aveugle par 2 chercheurs. La récolte des résultats pour les critères intermédiaires (tels que le recours à des médicaments) a été faite également en insu. Le critère de jugement primaire est composite : plus d'un tiers des événements sont des revascularisations, critère clinique pertinent mais dépendant du soignant. Les auteurs ont tenu compte lors de l'analyse des résultats de l'hétérogénéité existant entre les centres, e.a. suite à des procédés de dépistage différents.

## Interprétation des résultats

Cette étude ne montre aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes ni pour le critère primaire ni pour les critères secondaires, avec une tendance à une moindre survenue d'événements cardiovasculaires dans le groupe traitement intensif. En ne prenant en compte que les événements cliniques autres que les revascularisations, la différence devient négligeable.

La période de suivi de 5 ans est sans doute trop brève pour montrer une différence. Les auteurs expliquent également cette efficacité limitée par le fait qu'un traitement intensif est également pratiqué dans le groupe contrôle. En effet, l'analyse du traitement médicamenteux et d'autres paramètres intermédiaires montre un renforcement et une amélioration en cours d'étude (du départ au terme des 5 ans de suivi), un peu plus importants pour le groupe intervention. Les soins de référence étaient probablement proches du maximum pouvant être atteint, dans ce contexte d'étude. Cette remarque est à nuancer, le groupe contrôle se situant bien dans un contexte d'étude, reflétant ainsi probablement insuffisamment la réalité dans ce niveau de soins.

Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes en termes de mortalité globale. Les auteurs précisent en complément que la mortalité est à peu près semblable à celle de la population ne présentant pas de diabète, grâce aux traitements en fait intensifs dans les 2 bras d'étude. Cette conclusion est cependant impropre en l'absence de groupe contrôle sans dépistage ni traitement précoce. Il est plus probable que dans les premières années d'un développement asymptomatique d'un diabète il n'y ait aucune différence entre ces sujets et des sujets non diabétiques. Cette étude ne permet pas de préciser à partir de quel moment une différence peut apparaître ni à partir de quel moment l'initiation d'un traitement est instauré suffisamment tôt que pour obtenir une différence. Le taux moyen d'HbA1c est relativement élevé dans cette population dépistée ce qui peut indiquer une évolution déjà longue du diabète.

Dans les 2 bras d'étude, les patients prennent en moyenne 5 médicaments après 5 ans de suivi, ce qui pose la question d'un impact important de médicalisation de l'intervention. L'observance thérapeutique chez ces patients « sans plainte » n'est pas analysée ; les effets indésirables ne sont également pas mentionnés. Un relevé des effets indésirables et l'effet en termes de qualité de vie seraient en cours d'investigation. Cette étude n'accorde quasi aucune attention aux interventions non médicamenteuses. Nous disposons pourtant d'arguments solides en faveur, par exemple, de l'intérêt de l'exercice physique et d'un régime méditerranéen en termes de meilleur contrôle glycémique et d'amélioration des paramètres cardiovasculaires<sup>2-5</sup> mais aussi en termes de moindres morbidité et mortalité<sup>6,7</sup>. Les preuves de l'intérêt d'un traitement anticholestérolémique agressif et de l'administration d'aspirine à tous les patients souffrant de diabète sont en outre faibles<sup>8-10</sup>.

## Conclusion de Minerva

Cette RCT avec randomisation en grappes conclut qu'après 5 ans, un traitement précoce, intensif, de patients âgés de 40 à 69 ans avec diabète de type 2 découvert lors d'un dépistage, est associé à une faible diminution non significative de l'incidence d'événements cardiovasculaires et de décès. Cette étude ne permet pas de conclusion quant à l'intérêt d'un dépistage du diabète de type 2.

## Pour la pratique

La RBP belge concernant le diabète de type 2<sup>11</sup> recommande un dépistage ciblé, opportuniste chez les sujets présentant un risque clairement accru de diabète de type 2 (dépistage de cas), de préférence dans le cadre d'une stratégie préventive cardiovasculaire globale chez les personnes âgées d'au moins 45 ans. En raison de l'absence d'un groupe contrôle sans dépistage, l'étude analysée ici n'apporte que peu d'éléments pour compléter la RBP pour ce qui concerne le dépistage du diabète de type 2. Il n'existe pas, à ce jour, d'argument pour un dépistage systématique du diabète. Cette étude n'apporte pas de preuve de l'efficacité d'un traitement médicamenteux intensif précoce. Une promotion généralisée d'une nourriture saine et d'exercices physiques suffisants reste la stratégie la mieux étayée pour le maintien d'une santé cardiovasculaire optimale.

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

# Programme de soutien en première ligne de soins pour l'identification et la référence de femmes victimes de violence intrafamiliale

Analyse : L. Tilley, huisarts, tutor LOK IFG bij Domus Medica

Référence : Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and Referral to Improve Safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. Lancet 2011;378:1788-95.

Texte publié sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

## Question clinique

Un programme de formation et de soutien concernant les violences intrafamiliales (VIF) destiné aux médecins généralistes leur permet-il de meilleures identification et référence de femmes qui en sont victimes versus médecins ne bénéficiant pas de ce programme ?

## Contexte

Les violences intrafamiliales sont nuisibles à la santé<sup>1,2</sup>. Les victimes en subissent les conséquences directes mais présentent aussi plus de risque d'affections chroniques telles que la douleur chronique, de problèmes neurologiques, gastro-intestinaux et gynécologiques et, principalement, de maladies psychiques<sup>3</sup>. Tous les médecins généralistes actuellement en activité n'ont pas pu bénéficier, au cours de leur formation, d'un apprentissage concernant les VIF. Nous supposons qu'en Belgique comme à l'étranger trop peu de cas de VIF sont identifiés. Une étude d'observation<sup>4</sup> a montré la variabilité et souvent l'insuffisance de la gestion du domaine de la VIF par le médecin généraliste belge.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- inclusion de 51 pratiques de médecine générale et centres de soins de première ligne sur 82 invités dans 2 villes anglaises (Bristol et Londres)
- critères d'exclusion : absence de Dossier Médical Electronique (DME), chercheur de l'étude actif au sein de la pratique concernée.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, avec **randomisation en grappes**
- stratification** selon la proportion de femmes médecins dans la pratique, le nombre de patients enregistrés, le pourcentage de patients avec de faibles revenus et la formation postuniversitaire des médecins
- le groupe de recherche participe au programme d'apprentissage IRIS (Identification and Referral to Improve Safety) qui consiste en :
  - ~ 2 séances d'apprentissage de 2 heures pour les collaborateurs de la pratique, abordant l'identification, le soutien et la référence des victimes de VIF, séance menée par un psychologue ou par un médecin lié à un centre spécialisé auquel la personne peut être ensuite référée ; remise d'un manuel d'aide
  - ~ formation supplémentaire de 8 heures pour un des membres de l'équipe médicale devant ensuite assumer le rôle de personne de référence pour la pratique
  - ~ apprentissage d'une heure pour le personnel administratif concernant le secret professionnel et la sécurité des patients
  - ~ sessions de retour des données concernant l'identification et la référence
  - ~ avis ad-hoc par téléphone ou via mail
  - ~ canevas spécifique de consultation de VIF dans le DME
  - ~ affiches et dépliants dans la salle d'attente
- le groupe de contrôle est gratifié de la même intervention après la fin de l'étude
- pas d'insu pour les collaborateurs de la pratique ni pour les formateurs
- les données des DME sont extraites par un chercheur indépendant en insu de la randomisation.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre de références vers un centre spécialisé pour VIF, mentionnées dans le DME, à partir de 12 mois avant la 1ère session de formation jusqu'à 12 mois après la 2<sup>ème</sup>
- critère secondaire : nombre d'identifications de VIF mentionnées dans le DME
- critère secondaire post-hoc : nombre de contacts enregistrés dans le centre spécialisé, aussi bien référés par les pratiques de médecine générale concernées par l'étude, que les présentations spontanées, que les références par d'autres instances
- résultats corrigés pour l'effet randomisation en grappes.

### Résultats

- sortie d'études de 3 pratiques ; données disponibles pour 24 pratiques (soit 7 000 femmes) dans chaque bras d'étude
- nombre de références : après 12 mois, 21 fois plus de références enregistrées dans les DME dans le groupe intervention versus groupe contrôle : 223 versus 12 soit un Rapport de Fréquence de 22,1 (IC à 95% de 11,5 à 42,4); sur les 223 références évoquées, seules 184 se sont présentées dans le centre spécialisé
- nombre de cas de VIF : 3 fois plus de cas rapportés dans les DME dans le groupe intervention versus contrôle : 641 versus 236 soit un Rapport de Fréquence de 3,1 (IC à 95% de 2,2 à 4,3)
- consultations enregistrées dans le centre d'aide : 7 fois plus de consultations de patientes issues des pratiques avec intervention versus contrôle : 238 versus 40 avec Rapport de Fréquence de 6,4 (IC à 95% de 4,2 à 10,0) ; pas de distinction possible entre référence faite par le médecin de la pratique évaluée, présentation spontanée, référence par une autre instance.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un programme d'apprentissage et de soutien pour les médecins et leurs collaborateurs administratifs en première ligne de soins améliore la référence en service spécialisé et l'identification de VIF envers les femmes. Ils estiment aussi que leurs observations diminuent les incertitudes concernant les programmes d'apprentissage et de soutien pour la VIF en première ligne de soins et montrent qu'un dépistage de VIF pour les femmes n'est pas une condition pour améliorer l'identification et la référence en service spécialisé.

## Considérations sur la méthodologie

L'intervention évaluée dans cette étude est unique. Elle est effectuée de manière hiérarchisée pour tous les collaborateurs d'un centre de médecine générale et vise à fournir les outils nécessaires afin de faire face à la VIF. Elle peut contribuer à rompre le tabou concernant l'assistance à offrir dans ce domaine de la santé chargé d'émotion.

Pour pouvoir évaluer correctement l'efficacité de cette intervention en termes d'identification de VIF et de référence pour VIF par les médecins généralistes, les chercheurs devaient avoir recours à une randomisation par grappes entre pratiques. Les résultats sont analysés à un niveau individuel après l'intervention, avec correction pour la randomisation en grappes. Une correction pour ce type de randomisation a également été effectuée lors du calcul de la puissance. Le nombre de patientes à inclure pour pouvoir montrer une différence a rapidement été atteint. La stratification a permis d'avoir des groupes plus homogènes, mais présente le désavantage d'occuper l'influence de facteurs confondants possibles. La nature de l'intervention ne permet pas de respecter l'aveugle des collaborateurs de la pratique et formateurs pour l'intervention. Ces biais ont peut-être quelque peu été compensés par l'extraction des données du DME par un chercheur externe, en insu de la randomisation. Le fait que les formateurs soient liés au centre spécialisé de référence constitue un risque de biais et limite l'extrapolation des résultats.

## Interprétation des résultats

Cette étude montre l'efficacité d'un programme d'apprentissage nommé IRIS (Identification and Referral to Improve Safety) en termes d'identification et de référence de cas de VIF par le médecin généraliste. Cette formation diminue clairement le délai de consultation médicale pour cette problématique. Il faut bien sûr tenir compte du fait que cette intervention est effectuée au R-U. où les patients doivent être inscrits chez un médecin généraliste fixe. En raison du tabou couvrant le problème de la VIF, les victimes de cette VIF consultent fréquemment en Belgique un service d'urgence ou un autre médecin généraliste pour des problèmes liés à la violence, ce qui peut compliquer la coordination de la prise en charge. D'autre part, la consultation préalable indispensable d'un médecin désigné avant de pouvoir trouver une aide à un échelon supérieur peut constituer un obstacle insurmontable, amenant les patients à ne finalement chercher aucune aide. Les centres d'aide pour VIF étaient directement accessibles dans cette étude et une référence par d'autres instances était possible.

Vingt pour cent des personnes référencées ne consultent pas le centre spécialisé. Il existe donc encore d'autres barrières empêchant les victimes de bénéficier de l'aide spécialisée. Des cas beaucoup plus fréquents de VIF sont identifiés que ceux qui ont consulté le centre pour une aide. Cette observation n'est pas en soi perturbante : comme le mentionne le guide de pratique<sup>5</sup>, lors de la mise en route d'une assistance complémentaire il est important de suivre l'agenda du patient et, en attendant, de suivre soi-même activement le problème de violence, en tant que dispensateur de soins de première ligne. Il est dommage que

**Financement de l'étude :** the Health Foundation, financée par le UK National Health Service et effectuant des recherches financées par le National Institute of Health Research

**Conflits d'intérêt des auteurs :** les formateurs des sessions sont également les chercheurs de cette publication.

cette étude n'ait pas analysé la réussite du médecin, après cet apprentissage, en termes d'aide complémentaire aux patientes identifiées mais non référencées.

Cette étude ne mentionne également pas du tout l'effet en termes de santé et de bien-être pour les familles d'une prise en charge ultérieure dans les centres spécialisés. Ce domaine reste imprécis. Une synthèse méthodique<sup>6</sup> incluant 10 études hétérogènes (1 527 femmes) montre qu'un suivi intensif versus soins courants de femmes en foyers d'accueil permet une diminution de la violence physique mais avec des incertitudes quant à l'effet sur les perturbations émotionnelles, la dépression, la qualité de vie et le stress psychologique. Un bénéfice franc, à long terme, n'est pas prouvé pour des programmes de traitement ambulatoire ou une thérapie de couple.

Une dernière remarque : le type d'apprentissage offert dans ce domaine de la VIF n'est pas de même nature en Belgique que celui qui est évalué dans cette étude. La RBP de Domus Medica a été rédigée en 2009. Un apprentissage pour les réunions de CLEM a ensuite été proposé par Domus Medica. Cet apprentissage de 2 heures environ se déroule en collaboration avec un membre d'un Centre d'Aide aux Personnes (CAW en Flandre). La RBP est disponible pour tout médecin généraliste mais, sans l'apprentissage associé possible ([www.ifgeweld.be](http://www.ifgeweld.be)) n'a sans doute pas la même valeur d'aide dans l'identification et la référence vers des centres spécialisés. Les différents Centres d'Aide aux Personnes provinciaux ont instauré une cellule VIF en 2004, cellule qui offre une aide pour les couples référencés.

## Conclusion de Minerva

Cette étude bien élaborée montre qu'une formation intensive au niveau d'une pratique de médecine générale pour les médecins et ses collaborateurs, avec affiches, dépliants et personne de référence, est utile pour une meilleure identification de la VIF et une référence plus aisée pour ce problème vers un centre spécialisé. L'intensité de l'intervention rend difficile l'extrapolation vers la médecine générale en Belgique.

## Pour la pratique

La RBP belge<sup>5</sup> concerne le dépistage et la prise en charge de la violence intrafamiliale par le médecin généraliste. Elle recommande d'informer les personnes concernées quant à une assistance possible en cas de suspicion de violence intrafamiliale. Elle souligne aussi l'importance de tenir compte en tant que dispensateur de soins de ses propres limites et de chercher des collaborations. Cette RBP est confortée par un consensus international sur la nécessité pour les médecins et les collaborateurs en soins de santé d'aider à identifier et à aider les victimes de VIF<sup>7</sup>. La présente étude montre l'intérêt d'un programme d'apprentissage intensif pour les médecins généralistes et autres travailleurs de la santé de première ligne, qui peut représenter une stimulation importante dans l'intensification d'une offre d'apprentissage pour le médecin généraliste belge.

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

## Biais du temps d'avance au diagnostic et biais de sélection des cancers les plus favorables

M. Lemiengre

Lorsque l'on veut dépister précocement un cancer par dépistage systématique, on peut, lors de la détermination de la survie, faire deux fautes systématiques. La première faute (biais du temps d'avance au diagnostic) est l'impression d'une plus longue survie alors qu'il ne s'agit que d'un diagnostic plus précoce et d'une durée de maladie plus longue pour le patient. Une deuxième faute (biais de sélection des cancers les plus favorables) est la conséquence d'une sélection par le dépistage de tumeurs à croissance plus lente avec une survie naturellement meilleure ce qui fait que la survie plus longue est moins la conséquence du dépistage que la suite de la sélection de tumeurs avec un meilleur pronostic.

### Biais du temps d'avance au diagnostic

Le cancer est une maladie avec différents stades. Le départ est une cellule qui dégénère, le stade final est le décès par extension locale ou métastases. Quelque part dans le cours de ce processus le patient se présente chez le médecin avec un symptôme, des crachats sanguins, une douleur abdominale, des difficultés urinaires, une grossesse qui n'existe pas. Le diagnostic est posé un court ou un long moment ensuite.

Le but du dépistage est d'avancer le point du diagnostic avant le stade auquel les symptômes cliniques se développent. En cas de cancer, les symptômes apparaissent généralement suite à la croissance locale ou à cause du retentissement sur une fonction vitale. La rationalité du dépistage du cancer est que la découverte du cancer à un stade plus précoce équivaut à la découverte d'un petit cancer avec des possibilités de traitements plus efficaces.

naissance ————— a ————— b ————— c ————— décès  
a : première cellule cancéreuse; b : tumeur détectable par dépistage;  
c : premiers symptômes

La figure trace la ligne de vie théorique pour un patient cancéreux. Au point **a** survient une dégénérescence maligne d'une cellule. Durant la première période de croissance locale, la lésion est généralement trop petite pour être découverte par un test. A partir du point **b**, la tumeur devient bien détectable par un test de dépistage approprié. La rapidité d'apparition du **b** après le **a** dépend du type de cancer et de la méthode de dépistage utilisée. Le cancer du col de l'utérus se développe dans la zone de transition entre l'épithélium glandulaire simple mucosecrétant et l'épithélium malpighien exocervical (non kératinisé). La technique de dépistage utilisée consiste à gratter des cellules au niveau de cette jonction au moyen d'une petite brosse ou d'une spatule. Cette méthode équivaut à un examen direct et le point **b** doit ici sans doute être relativement proche du point **a**. Lors du dépistage du cancer du sein, l'autoexamen par les femmes permet de trouver en général des tumeurs d'environ un centimètre cube. La mammographie, un examen aussi indirect, permet de trouver des cancers qui échappent à la sensibilité de mains même bien expérimentées. La qualité de la méthode fait se déplacer le point **b** dans la direction du point **a**.

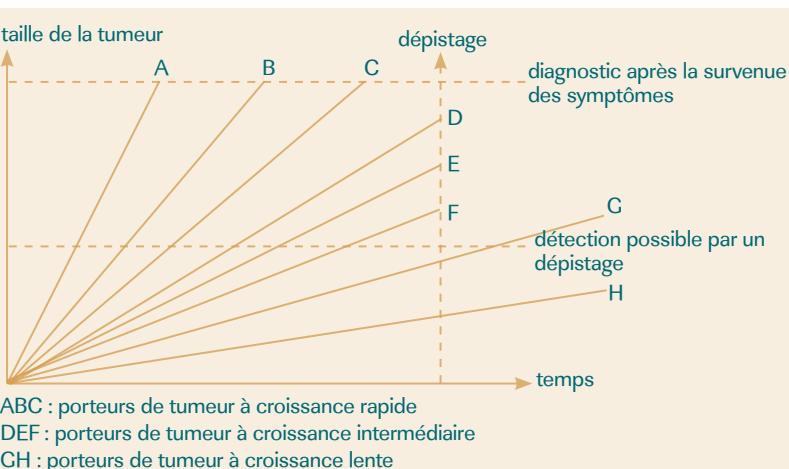
*Si vous pouvez monter dans un bus toutes les 10 minutes à un point déterminé, alors vous le verrez parfois passer sous votre nez et parfois il arrivera en même temps que vous mais la durée moyenne d'attente des passagers sera de cinq minutes. Pour le dépistage, il en va de même. La population à risque que l'on va rechercher se trouvera toujours entre **b** (détectable) et **c** (symptomatique) mais en*

naissance ————— a ————— b ————— c ————— décès  
naissance ————— a ————— b ————— s ————— c ————— décès  
TPS AD  
(temps d'avance au diagnostic)

moyenne le temps entre le moment du dépistage et le moment où les symptômes pourraient apparaître sera la moitié de la phase pré-clinique de détection. Cette période de temps depuis le dépistage (**s**) jusqu'au moment où les symptômes devraient théoriquement se manifester (**c**) est appelé temps d'avance au diagnostic.

Un biais de temps d'avance au diagnostic est donc une falsification des résultats par le temps d'avance au diagnostic quand on compare la survie d'une population dépistée avec la survie d'une population non dépistée choisie comme groupe contrôle. Le temps d'avance au diagnostic moyen peut être calculé en déterminant l'incidence des nouvelles lésions trouvées lors de sessions immédiatement successives de dépistage. En ajoutant cette période à la survie dans le groupe contrôle on neutralise l'effet du temps d'avance au diagnostic. Si on ne le fait pas, alors l'effet du dépistage est sous-estimé<sup>4</sup>.

### Biais de sélection des cancers les plus favorables



Nous savons que des tumeurs issues d'un même tissu se comportent quand même biologiquement différemment. Grossièrement, on distingue des porteurs de tumeurs à croissance rapides (ABC) et des porteurs de tumeurs à croissance lente (DEFCH). L'intervalle entre les séquences de dépistage détermine le nombre de porteurs de tumeur à croissance rapide qui seront dépistés dans la phase préclinique de détection (entre le point **b** et le point **c**). On choisit l'intervalle de dépistage en fonction d'un bénéfice supposé en années de vie, de la praticabilité, du coût et de la limitation des conséquences négatives du dépistage (fardeau psychologique, faux positifs). Les porteurs de tumeurs à croissance rapide A, B, C manifestent leur tumeur durant l'intervalle entre les dépistages ; ce sont des tumeurs dites d'intervalle. Pour les porteurs de tumeurs à croissance intermédiaire D, E et F, le dépistage les rend apparents avant leurs manifestations cliniques. Les porteurs de tumeurs à croissance lente G et H ne peuvent être détectés lors du dépistage, le seuil de dépistage n'étant pas atteint. Un dépistage devrait donc sélectionner des tumeurs moins agressives, avec un pronostic naturellement meilleur et ceci à un stade plus précoce. L'effet falsifiant de ceci sur les résultats des études comparant la survie entre des personnes dont la tumeur est détectée lors d'un dépistage et un groupe contrôle avec des personnes chez lesquelles la tumeur est confirmée quand elle se manifeste cliniquement est appelé biais de sélection des cancers les plus favorables. On peut ici corriger quand on connaît la survie de porteurs de tumeurs à croissance rapide et qu'on compare celle-ci avec la survie de porteurs de tumeurs à croissance lente. Ces données sont aussi issues d'études descriptives et ici aussi des facteurs confondants non connus fournissent les biais nécessaires.

Références et sources des figures : voir site web

### Analyse en Intention de Traiter - ITT (Eng: Intention To Treat analysis)

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

### Analyse par protocole (Eng: per protocol analysis)

Dans une analyse par protocole, on exclut de l'examen des chiffres tous les patients qui ne répondent pas strictement aux critères stipulés dans le protocole. Dans une analyse en intention de traiter, en revanche, tous les patients randomisés sont compris dans l'analyse.

### Critères de Wilson et Jungner (OMS, 1968)

1. Pertinence : la maladie à mettre en évidence doit appartenir aux problèmes de santé importants.
  2. Traitabilité : la maladie doit être traitable au moyen d'une méthode thérapeutique généralement admise.
  3. Disponibilité des moyens : les moyens disponibles pour poser le diagnostic doivent être suffisants.
  4. Identification : un stade latent identifiable doit exister pour justifier la volonté de recherche.
  5. Evolution naturelle : l'évolution naturelle de la maladie à mettre en évidence doit être connue.
  6. Qui est malade ? Il doit exister un consensus sur les critères de maladie.
  7. Méthode de détection : une bonne méthode de détection doit exister.
  8. Acceptabilité : la méthode de détection doit être acceptable pour la population.
  9. Coût-bénéfice : les coûts doivent être proportionnels aux bénéfices.
  10. Continuité : le processus de détection doit être continu.
- (Référence : Wilson JMC, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968)

### Ecart-type (ET) (Eng: standard deviation (SD) – NL: standaarddeviatie, 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.

### 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.

### Nombre de Sujets à Traiter – NST (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.

### Randomisation en grappes (Eng: cluster randomisation)

La répartition de la population étudiée au moyen de la randomisation signifie que chaque personne participant à l'étude a la même chance de faire partie d'un des groupes faisant l'objet

de l'étude. La répartition selon les groupes se fait généralement par tirage aléatoire.

Lorsque la randomisation se fait au niveau de groupes d'individus (et non plus par individu) on parle de randomisation par grappes.

### Rapport de cotes –RC (Eng: Odds Ratio - OR)

La cote (Odds) représente un rapport de risque, le rapport entre la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un événement et la probabilité de non survenue de cette maladie ou de cet événement. Le rapport de cotes (RC) représente le rapport entre deux cotes.

### Rapport de hasards (Eng: Hazard Ratio - HR)

Désigne le risque relatif de survenue d'un résultat dans une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox qui permet de calculer une courbe de survie qui tienne compte de l'influence de co-variables, parmi lesquelles une non-participation équivalente en temps des différents participants de l'étude. La probabilité d'un résultat est appelée «hasard» et le «rapport de hasards» est la relation (le rapport) entre risques observés dans le groupe avec les covariables et le groupe sans co-variables. Il est égal au risque relatif d'un critère à chaque moment.

### Score de déprivation

Score permettant de prendre en compte un risque socioéconomique pour la santé en tant que tel. Par exemple, les Ecossais proposent le Scottish Index of Multiple Deprivation\* régulièrement réadapté. Ce score contient 37 indicateurs couvrant sept domaines : les revenus actuels, l'emploi, la santé, les compétences et formations scolaires, l'accès aux services (et transports) publics, le logement et la criminalité. Des aires géographiques précises, limitées, sont ainsi définies.

\* SIMD. Using the Scottish Index of Multiple Deprivation 2006. Scottish Executive National Statistics Publication. <http://www.scotland.gov.uk.simd>

### Statistique Q

Le test Q permet de montrer une absence d'hétérogénéité mais sans mesurer cette hétérogénéité. Le test I<sup>2</sup> est donc un complément utile au test Q.

### Stratification

Lors d'une stratification, la population observée dans une étude est subdivisée en une ou plusieurs catégories selon des critères déterminés tels que l'âge, le sexe, le statut social, etc. Cette technique est utilisée pour mieux prendre en compte des facteurs de confusion ou variables confondantes.

### Test I<sup>2</sup> de Higgins

Le test I<sup>2</sup> de Higgins calcule le pourcentage de variation entre les études lié à une hétérogénéité et non au hasard, donnée importante lors de la sommation des différents résultats. Ce test statistique évalue la non concordance ('inconsistency') dans les résultats des études. Au contraire du Test Q, le test I<sup>2</sup> dépend du nombre d'études disponibles. Un résultat de test de 0 à 40% = l'hétérogénéité pourrait être peu importante ; 30 à 60% = l'hétérogénéité peut être modérée ; 50 à 90% l'hétérogénéité peut être substantielle ; 75 à 100% l'hétérogénéité est considérable.

## Nouvelles analyses courtes placées sur le site web

- **Diabète de type 2 chez la personne âgée : insuline NPH ou glargin ? P. Chevalier**

**Analyse de :** Lee P, Chang A, Blaum C, et al. Comparison of safety and efficacy of insulin glargin and Neutral Protamine Hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:51-9.

**Conclusion de Minerva :** cette synthèse narrative de 5 RCTs sponsorisées par la firme commercialisant l'insuline glargin montre un avantage statistique de celle-ci versus insuline NPH chez des personnes âgées dont le diabète de type 2 est insuffisamment équilibré sous antidiabétiques oraux. Elle montre une moindre incidence, sous glargin, d'hypoglycémies nocturnes et nocturnes sévères, de pertinence clinique cependant faible. Cet avantage en efficacité sur l'HbA1c et en termes d'hypoglycémies sévères (toutes) n'est pas confirmé dans une synthèse systématique plus ancienne, plus large. Le rapport coût/ utilité reste prohibitif versus insuline NPH.

- **FA post AVC/AIT : apixaban versus aspirine si warfarine non envisagée P. Chevalier**

**Analyse de :** Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-31.

**Conclusion de Minerva :** cette publication montre que le bénéfice de l'apixaban versus aspirine en termes de prévention d'un AVC ou d'une embolie systémique est similaire chez des patients en FA et à risque accru, qu'ils aient ou non présenté un AVC/AIT. La comparaison n'est pas faite, dans cette étude AVERROES, versus antivitamine K, très souvent indiquée mais non envisagée chez les patients de cette étude.

- **Dénosumab, raloxifène et acide zolédonrique pour l'ostéoporose post-ménopausique ? P. Chevalier**

**Analyse de :** Gauthier K, Bai A, Perras C, et al. Denosumab, raloxifene, and zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical effectiveness and harms [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2012 (rapid response report: systematic review).

**Conclusion de Minerva :** L'alendronate reste le médicament le mieux évalué (avec l'acide zolédonrique) pour la prévention des fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales, éléments bien prouvés dans leur ensemble uniquement post fracture de fragilité. Il n'y a pas d'évaluation des autres médicaments en seconde ligne (post réponse inadéquate ou intolérance aux bisphosphonates oraux).

- **Patients diabétiques et soins pharmaceutiques G. Laekeman**

**Analyse de :** Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, et al. Effectiveness of a community pharmacist intervention in diabetes care: a randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:602-13.

**Conclusion de Minerva :** cette étude de qualité méthodologique limitée conclut qu'une intervention du pharmacien peut influencer positivement le contrôle glycémique chez des patients avec un diabète de type 2. L'efficacité est cependant faible et équivoque. Des études de plus longue durée, évaluant suffisamment le point de vue du patient, sont nécessaires pour montrer la durabilité de telles initiatives.

- **Probiotiques versus placebo en cas de gastroentérite aiguë M. Van Winckel**

**Analyse de :** Vandenplas Y, De Hert SC; the PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotical vs. placebo for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:862-67.

**Conclusion de Minerva :** cette étude montre que, chez des enfants âgés de 3 mois à 15 ans présentant une diarrhée aiguë, une association de probiotiques raccourcit la durée de la diarrhée d'un ½ à 1 jour, sans effet prouvé pour la prévention des complications. Le recours à d'autres médicaments dans cette étude représente un risque de biais.