

Dans le groupe des voyageurs, 27 cas (2,8%) de TEV ont été découverts pour 12 (1%) dans le groupe contrôle, soit un RR de 2,83 (IC à 95% de 1,46 à 5,49). Pour respectivement 20 (2,1%) et 10 (0,8%) de ces cas, il s'agit d'une thrombose isolée au niveau des muscles du mollet, sans symptomatologie. En raison du traitement immédiat de ces sujets par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), le lien entre cette découverte et une TVP (symptomatique) après quatre semaines n'était plus possible. Une occasion ratée donc de montrer la pertinence clinique de la mise en évidence d'une TVP asymptomatique. Si un lien pouvait être établi entre une TVP symptomatique et une TVP asymptomatique, les études qui s'ensuivraient devraient inclure moins de sujets.

#### *D'autres facteurs de risque?*

Dans toutes les études mentionnées ci-dessus, la majorité des patients présentant une TEV après un voyage en avion avaient également d'autres facteurs de risque de TVP, particulièrement une anamnèse positive de TEV et la présence d'une thrombophilie. L'étude cas-témoin de Martinelli<sup>12</sup> montre, par rapport à des personnes sans thrombophilie et n'ayant pas voyagé, un risque sextuplé en cas de présence de thrombophilie, doublé en cas de voyage en avion et multiplié par seize en cas d'association des deux facteurs de risque. L'utilisation d'une contraception orale quadruple le risque et le multiplie par quatorze en cas de voyage en avion<sup>12</sup>.

#### *Mesures préventives*

L'efficacité des mesures d'hygiène, telles que le port de vêtements larges, de se lever toutes les heures et de marcher si possible, de bouger les jambes, de boire suffisamment, de ne pas consommer d'alcool ni de tabac, est insuffisamment démontrée, mais ces directives n'étant guère lourdes, elles bénéficient du doute. Il en va autrement du port de bas de contention et de l'administration préventive d'anticoagulants. Les auteurs de cette synthèse n'abordent pas ce problème, tout en incluant des études d'intervention dans leur analyse. L'intérêt du port de bas de contention est montré dans l'étude LONFLIT 2. L'incidence de TVP dans une population de 833 passagers présentant un risque élevé de TEV et volant en moyenne douze heures, est de 0,24% dans le groupe portant des bas de contention pour 4,5% dans le groupe n'en portant pas<sup>9</sup>. Dans l'étude de Scurr incluant des patients à faible risque, aucune TVP n'a été mise en évidence dans le groupe avec port de bas<sup>10</sup>, chiffres confirmés dans l'étude LONFLIT 4<sup>13</sup>. Il s'agit cependant d'une étude à petite échelle, non en double aveugle, avec diagnostic échographique de TVP sans symptôme clinique. Pour ces mêmes raisons, les résultats de l'étude LONFLIT 3<sup>14</sup> incluant 300 personnes à haut risque de TVP réparties aléatoirement dans trois groupes (pas de prophylaxie, 400 mg d'aspirine durant trois jours ou une dose d'énoxaparine) ne permettent pas de tirer un enseignement pratique robuste.

## CONCLUSION



Cette synthèse méthodique et les études complémentaires n'apportent pas de preuve d'une augmentation de risque de thrombo-embolie lors d'un voyage en avion. Plusieurs études livrent cependant des arguments d'une augmentation de risque en cas de voyage prolongé (> 8 heures), particulièrement chez des passagers présentant d'autres facteurs de risque. Les mesures d'hygiène sont à recommander surtout chez ce type de passagers. L'intérêt du port de bas de contention ou de l'administration préventive d'anticoagulants est insuffisamment démontré.

## Références

voir site web.

## AINS topiques dans l'arthrose

Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.

Analyse: P. Chevalier

## RÉSUMÉ

### Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité des AINS topiques dans le traitement de l'arthrose?

### Contexte

L'arthrose est la pathologie articulaire la plus fréquente chez les personnes âgées et la cause la plus fréquente de



limitation des activités chez celles-ci. Comme le paracétamol, les AINS oraux sont efficaces dans cette indication, mais ces AINS oraux comportent un risque important d'effets indésirables, gastro-intestinaux ou autres, particulièrement dans cette tranche d'âge. L'application locale d'AINS serait donc, a priori, préférable. Est-elle efficace et sûre? Une précédente synthèse méthodique<sup>1</sup> concluait, en 1998, à leur efficacité à court terme, versus placebo, pour le traitement de douleurs chroniques incluant l'arthrose et la tendinite. Un effet dans l'arthrose au-delà de cette période de deux semaines, restait à préciser.

## Méthode

### Sources consultées

Les auteurs ont consulté les bases de données Medline, Embase, Scientific Citation Index, CINAHL, Cochrane Library ainsi que les résumés de conférences internationales récentes sur la période de 1966 à octobre 2003.

### Sélection des études

Les études randomisées, contrôlées, comparant les AINS topiques à un placebo ou à un AINS oral pour le traitement de l'arthrose uniquement ont été incluses (exclusion si arthrite rhumatoïde, chirurgie, traumatisme). Les données partielles de certaines études évaluant plusieurs pathologies ont cependant été incluses si elles concernaient spécifiquement un sous-groupe identifié de personnes souffrant d'arthrose. Aucune restriction de langue

n'a été faite. Treize études ont finalement été incluses.

### Population concernée

Les études concernent des sujets présentant des preuves cliniques ou radiologiques d'arthrose. Les critères de diagnostic ont été validés par deux rhumatologues auteurs de la présente méta-analyse. La population totale est de 1983 patients (d'âge moyen de 61 à 67 ans).

### Mesure des résultats

Les critères de jugement sont: l'ampleur de l'effet sur la modification de la douleur (globale ou au repos), les aspects fonctionnels, la raideur et la réponse clinique globale (pourcentage de patients mentionnant une réduction de la douleur excellente ou supérieure à 50% ou une amélioration des symptômes). Une analyse de sensibilité a été faite. Le nombre total d'effets indésirables et la proportion de ceux-ci entraînant un arrêt du traitement sont mentionnés.

### Résultats

Le taux d'arrêt de traitement est de 1 à 23% suivant les études. Les AINS topiques sont plus efficaces que le placebo, en termes de soulagement de la douleur liée à l'arthrose, de modification des aspects fonctionnels et de la raideur, mais uniquement pendant les deux premières semaines de traitement (*voir tableau*).

Tableau: ampleur (sommée) de l'efficacité des AINS topiques versus placebo et versus AINS oral

Critère	Semaines	Effet relatif AINS topiques versus placebo (IC à 95%)	Effet relatif AINS topiques versus AINS oral (IC à 95%)
Douleur	1	0,41 (0,16 à 0,66*)	-0,38 (-0,66 à -0,10)
	2	0,40 (0,15 à 0,65*)	-0,40 (-0,47 à 0,09)
	3	0,05 (-0,11 à 0,22)	-0,05 (-0,68 à 0,16)
	4	0,04 (-0,11 à 0,19)	-0,04 (-0,37 à 0,18)
Aspects fonctionnels	1	0,37 (0,20 à 0,53*)	-0,37 (-0,60 à -0,04)
	2	0,35 (0,19 à 0,53*)	-0,35 (-0,52 à 0,04)
	3	0,10 (-0,18 à 0,38)	-0,10 (-0,28 à 0,06)
	4	0,26 (-0,02 à 0,54)	-0,26 (-0,38 à 0,17)
Raideur	1	0,64 (0,19 à 1,09*)	nd
	2	0,33 (-0,13 à 0,79)	nd
	3	nd	nd
	4	nd	nd

\*p≤0,05; nd = non disponible

Une réponse clinique globale favorable est observée après une semaine mais non après quatre semaines. Les AINS topiques se révèlent moins efficaces que les AINS oraux (*voir tableau*). Ils n'occasionnent pas plus d'effets indésirables que le placebo, mais plus d'effets indésirables locaux par rapport aux AINS oraux (rash, prurit, sensation de brûlure): rapport relatif de 5,29 (IC à 95% 1,14-24,51).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que des RCTs se limitant à quatre

semaines montrent l'efficacité d'AINS topiques pour soulager l'arthrose mais sans efficacité supérieure à celle d'un placebo après deux semaines. Aucune étude n'étaye l'intérêt de cette utilisation à long terme.

### Financement

UK Arthritis Research Campaign.

### Conflits d'intérêt

Aucun n'est déclaré.

## DISCUSSION

### Méthodologie et limites mises en évidence

Cette méta-analyse présente une bonne qualité méthodologique. Elle a recherché l'hétérogénéité entre les études et en a tenu compte dans une analyse en **modèle d'effet aléatoire**. Elle a soigneusement écarté les doubles publications (fréquentes). Elle a également réalisé un **funnel plot** (figurant dans la publication, ce qui est assez rare) à la recherche d'un **biais de publication**. Celui-ci montre une asymétrie notable dans les 11 études AINS topique versus placebo, en faveur de la publication unique des études avec résultat positif. L'analyse de sensibilité montre une différence d'efficacité selon l'AINS topique utilisé. Il est donc difficile de généraliser l'efficacité constatée (à court terme) à tous les AINS. Pour ces deux raisons, les résultats favorables montrés dans cette méta-analyse sont à interpréter avec beaucoup de prudence. Aucune comparaison n'est donnée avec le traitement de référence de l'arthrose, le paracétamol.

### Efficacité

Une précédente méta-analyse<sup>1</sup> avait évalué l'efficacité des AINS topiques à court terme (2 semaines) dans des affections chroniques, arthrose et tendinite, versus placebo, autre AINS topique ou AINS oral. Le critère de jugement était principalement l'autoévaluation par le patient (résultat excellent, bon). Elle montrait une efficacité des AINS topiques versus placebo significativement supérieure dans 7 études sur 12 (1 097 patients). Aucune distinction n'était cependant faite entre les études pour la tendinite et celles pour l'arthrose. Le petit nombre d'études ne permettait également pas de faire de comparaison entre les différents AINS topiques pour ces affections chroniques.

Une synthèse méthodique a évalué l'efficacité des rubéfiants locaux contenant des salicylates<sup>2</sup>. Le critère de jugement était une efficacité d'environ 50% de réduction de la douleur, entre autres chez 429 patients présentant

des douleurs chroniques (arthrite, problèmes musculo-squelettiques). Il ne s'agit donc pas d'une population spécifique de patients arthrosiques. Une réponse moyenne de 54% (écart de 35 à 80% selon les études) est montrée pour les salicylates dans les douleurs chroniques, versus 36% (écart de 20 à 53%) avec le placebo.

Une autre synthèse méthodique évaluait l'efficacité de la capsïcine locale pour le traitement de la douleur chronique (neuropathique ou musculo-squelettique)<sup>3</sup>. Le critère de jugement était une réduction de la douleur d'environ 50%. Pour les trois études concernant des affections musculo-squelettiques avec douleur chronique (368 patients), la capsïcine ou un plâtre montre un bénéfice relatif de 1,5 (IC à 95% de 1,1 à 2,6) versus placebo. Aucun résultat n'est donné pour la capsïcine seule, ni spécifiquement dans l'arthrose. La synthèse de Clinical Evidence<sup>4</sup> reprend la méta-analyse de Moore<sup>1</sup> et une RCT comparant du salicylate de cuivre versus placebo ne montrant aucune différence entre eux. Une revue de la littérature<sup>5</sup> concluait en 1999 à l'absence de preuve solide d'efficacité des AINS topiques dans le traitement de la douleur arthritique chronique et à l'absence de comparaison avec un traitement par paracétamol. Les auteurs concluaient à l'absence de justification de ce traitement.

### Effets indésirables

Si, dans les études analysées dans la présente méta-analyse, les AINS topiques n'ont pas provoqué plus d'effets indésirables locaux qu'un placebo, ils en ont présenté plus versus AINS oral. Il faut également rappeler qu'ils peuvent provoquer des effets systémiques indésirables sévères, même si ceux-ci semblent fort rares: dermatoses évoluant à distance de la zone d'application, asthme, hémorragie digestive, insuffisance rénale aiguë de mécanisme immunoallergique ou une aggravation d'une insuffisance rénale chronique<sup>6</sup>.

## CONCLUSION



Pour le traitement des symptômes liés à l'arthrose, cette méta-analyse montre une efficacité des AINS topiques supérieure à celle d'un placebo, pendant les deux premières semaines de traitement mais non à 4 semaines. Aucune différence n'est observée par rapport à un AINS oral. L'absence de publication ne montrant pas d'effet favorable (biais de publication évident) rend cependant toute conclusion caduque. Des effets indésirables locaux comme systémiques sont aussi décrits avec les AINS topiques.

## Références

1. Moore R, Tramer M, Carroll D et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-4.
2. Mason L, Moore R, Edwards J et al. Systematic review of efficacy of topical rubefaciens containing salicylates for the treatment of acute and chronic pain. *BMJ* 2004;328:995-8.
3. Mason L, Moore A, Dery S et al. Systematic review of topical capsïcine for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991-5.
4. Göttsche P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Evid* 2004;12:1702-10.
5. Anonymous. Topical NSAIDs for joint disease. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1999;37:87-8.
6. Anonymous. Insuffisance rénale due aux AINS topiques. *La Revue Prescrire* 2001;21:676.

## Efficacité de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* sur le pyrosis et le reflux

Harvey RF, Lane JA, Murray LJ et al. Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-intestinal reflux: Bristol *Helicobacter* project. *BMJ* 2004;328:1417-20.

Analyse: L. Ferrant



### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Quelle est la prévalence du pyrosis (brûlant) et du reflux gastro-oesophagien chez des patients pour lesquels la présence d'*Helicobacter pylori* est mise en évidence versus ceux chez qui cette recherche est négative? Quelle est l'efficacité, après deux ans, de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* sur ces plaintes?

#### Contexte

Une infection par *Helicobacter pylori* (Hp) provoque habituellement une gastrite antrale avec sécrétion gastrique augmentée. Nous pouvons donc nous attendre à ce qu'une éradication de l'Hp ait un effet sur le pyrosis et sur le reflux gastro-oesophagien.

#### Population étudiée

Au départ de sept pratiques de médecine générale de Bristol (R.U.) invitées à participer à l'étude, 10 537 personnes âgées de 20 à 59 ans répondent positivement à l'invitation. Sont exclues les personnes présentant une allergie aux macrolides, aux antihistaminiques H<sub>2</sub> ou au bismuth. Près de 60% des patients inclus sont âgés de 40 à 55 ans. Un quart est fumeur, a pris des AINS endéans les trois derniers mois et/ou présente un BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.

#### Méthodologie

Les 10 537 personnes subissent toutes un test respiratoire à l'urée et remplissent un questionnaire validé concernant la fréquence et la sévérité de la douleur épigastrique, du pyrosis et du reflux gastro-oesophagien. Une **étude transversale** permet de comparer les symptômes de toutes les personnes Hp-positives (n=1 634) avec ceux d'un groupe de personnes Hp-négatives (n=3 268) choisies au hasard. Finalement 1 558 patients présentant un test respiratoire positif sont inclus dans une étude clinique (RCT) et répartis aléatoirement dans un groupe qui reçoit 500 mg de clarithromycine et 400 mg de citrate de bismuth - ranitidine deux fois par jour (n=787) et dans un groupe qui reçoit un placebo (n=771). Sans en divulguer le résultat, le test respiratoire est réalisé à nouveau six mois plus tard. Au cours d'un suivi de deux ans, le nombre de mentions de dyspepsie dans les dossiers des patients est évalué.

### DISCUSSION

#### Importance de cette étude

Ces dernières années, les avis concernant le rôle de l'*Helicobacter pylori* dans les symptômes de dyspepsie et l'efficacité d'un traitement d'éradication étaient contra-

#### Mesure des résultats

En premier lieu, la prévalence du pyrosis et du reflux gastro-oesophagien est comparée pour le groupe Hp-positif versus groupe Hp-négatif. Dans l'étude clinique prospective, la prévalence de ces plaintes est à nouveau comparée après deux ans entre le groupe d'éradication et le groupe placebo.

#### Résultats

L'étude transversale a permis de trouver une relation faible mais significative entre une infection Hp et la présence de pyrosis (OR 1,14; IC à 95% de 1,05 à 1,23). Il n'y avait pas de relation avec le reflux (OR 1,05; IC à 95% de 0,97 à 1,14). Le pyrosis est significativement associé avec la douleur épigastrique, avec le reflux, avec l'obésité, avec la prise régulière d'AINS ou d'IPP, avec le tabagisme et avec une douleur dans la poitrine à l'effort. L'âge, le sexe, la prise d'alcool et les facteurs socio-économiques ne sont pas des facteurs de risque pour le pyrosis. La RCT n'a pu montrer d'efficacité du traitement d'éradication sur la prévalence de pyrosis (OR 0,99; IC à 95% de 0,88 à 1,12) ou de reflux (OR 1,04; IC à 95% de 0,91 à 1,19) sur les deux ans de la durée de l'étude. Ce traitement n'a pas eu d'effet sur l'amélioration de plaintes préexistantes de pyrosis et de reflux. Après six mois, le test respiratoire est négatif chez 91% des patients traités versus 14% des patients non traités.

#### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le pyrosis est plus fréquent chez des personnes infectées par *Helicobacter pylori*, mais que ceci n'est pas le cas pour le reflux. Un traitement d'éradication n'a pas d'influence sur les symptômes de pyrosis et de reflux.

#### Financement

NHS South and West Regional Research and Development Directorate et la firme GlaxoSmithKline UK.

#### Conflits d'intérêt

Les deux premiers auteurs ont été financés par GlaxoSmithKline pour leur participation au symposium AGA en 2000.

dictoires<sup>1</sup>. La prévalence de Hp dans un groupe hétérogène de patients est de 15,5%, dans cette étude. La Belgique ne dispose pas de chiffres récents, mais il est connu que la prévalence auprès des adultes est de 28%