

non compliquée¹. Des techniques laparoscopiques se sont également développées. Selon une synthèse Cochrane, une intervention laparoscopique nécessite un temps opératoire plus long et entraîne davantage de complications sévères (vésicales et vasculaires)². Les patients bénéficiant de cette technique se plaignent cependant moins de douleurs résiduelles et de perte de sensibilité ; ils reprennent également plus rapidement leurs activités quotidiennes. Une comparaison entre attitude expectative et technique d'intervention laparoscopique pourrait mieux nous éclairer quant à la chirurgie la plus adéquate mais une telle évaluation n'a pas été faite.

La prévention d'un étranglement aigu est la motivation principale pour ne pas reporter une opération, comme le mentionnent les guides de pratique chirurgicaux actuels^{3,4}. Cette étude montre qu'un étranglement n'est certes pas une complication fréquente. Des chiffres précis ne sont guère disponibles ; le NHS évoque, dans son guide de pratique, 5% d'interventions urgentes pour

hernies inguinales compliquées³. Quoique les auteurs mentionnent que les étranglements se produisent généralement chez les hommes plus âgés, relativement rapidement après la survenue de la hernie inguinale, cette étude, au vu de son suivi trop court, ne permet pas de situer un chiffre d'incidence⁵. Une douleur gênante pour les activités peut être une deuxième justification à une cure chirurgicale. Dans cette étude, la douleur diminue significativement après l'intervention. Par contre, une intervention n'est pas sans risque : hématome, infection de plaie, perte de sensibilité en plus des risques courants d'une opération. Une douleur chronique peut également être une séquelle d'une cure chirurgicale (jusqu'à 30% de douleurs légères et 1-3% de douleurs sévères). Une récurrence de hernie inguinale peut se produire (jusqu'à 14%)¹. La Nederlandse Vereniging voor Heelkunde avait déjà formulé l'avis d'adopter une attitude expectative en cas de hernie inguinale asymptomatique¹.

CONCLUSION



Cette étude montre, chez des adultes masculins présentant une hernie inguinale causant des symptômes et plaintes minimes, une absence de différence entre une cure chirurgicale et une attitude expectative en termes de douleur gênant les activités quotidiennes. Une attitude expectative pour un tel type de hernie semble justifiée au vu de l'incidence rare d'étranglement aigu. Cette prise en charge doit être revue dès l'accroissement des plaintes.

Références

1. Simons MP, de Lange D, Beets GL et al. Richtlijn 'Liesbreuk' van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2111-7.
2. McCormack K, Scott NW, Go PMNYH et al. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
3. National Institute of Clinical Excellence. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair. NICE 2004. Technology Appraisal Guidance, no 83. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=8120&nbr=4522
4. Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT). Surgical repair of groin hernias. Manchester (MA): Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT); 2003. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=5508&nbr=3751
5. Rai S, Chandra SS, Smile SR. A study of the risk of strangulation and obstruction in groin hernias. *Aust N Z J Surg* 1998; 68:650-4.

Bénéfice cardio-vasculaire d'une prise en charge intensive du diabète de type 1

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

Analyse : P. Van Crombrugge



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une prise en charge intensive versus prise en charge conventionnelle sur les événements cardio-vasculaires à long terme en cas de diabète de type 1 ?

Contexte

Le diabète de type 1 est associé à des complications microvasculaires et à une neuropathie. L'étude Diabetes

Control and Complications Trial (DCCT)¹ avec la recherche complémentaire Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study² ont pu montrer qu'une prise en charge intensive freine la survenue et la progression de la rétinopathie^{1,2}, de la néphropathie^{1,2} et de la neuropathie³. Parallèlement, certaines études ont « suggéré » une relation entre l'hyperglycémie et les lésions cardio-vasculaires⁴. La

preuve qu'une thérapie intensive et prolongée du diabète dans le diabète de type 1 et 2 pouvait entraîner une réduction des événements cardio-vasculaires n'avait pas encore été apportée.

Population étudiée

Dans l'étude DCCT originale, sont inclus 1 441 hommes diabétiques (au Canada et aux E.-U.), âgés de 13 à 40 ans. Une moitié de ceux-ci présente un diabète depuis 1 à 5 ans sans signe de rétinopathie ni de néphropathie et l'autre moitié présente un diabète depuis 1 à 15 ans, associé à des signes légers de rétinopathie et/ou de néphropathie. Sont exclus les patients présentant des antécédents cardio-vasculaires, une hypertension (>140/90 mm Hg) et une hypercholestérolémie (>3 ET au delà de la moyenne liée à l'âge et au sexe). Après une durée d'étude moyenne de 6,5 ans, 1 394 patients (97%) sont suivis durant 11 ans dans l'étude EDIC. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, ni au début du DCCT, ni à la fin du DCCT, ni à la fin de l'étude EDIC, en ce qui concerne les valeurs de lipides et de pression artérielle ou de nombre de fumeurs.

Protocole d'étude

L'étude EDIC est une étude d'observation, multicentrique, qui suit l'étude DCCT. Dans cette première étude, les patients sont randomisés soit dans un groupe qui reçoit un traitement intensif du diabète (≥ 3 injections d'insuline par jour ou pompe à insuline avec des valeurs cibles de glycémie à jeun <120 mg/dl, de glycémie postprandiale <180 mg/dl et d'HbA_{1c} <6,05%), soit dans un groupe qui reçoit un traitement conventionnel du diabète (sans valeurs cibles spécifiques de glycémie). Dès l'inclusion dans l'étude EDIC, tous les patients reçoivent un traitement intensif.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est le délai de survenue du premier événement cardio-vasculaire parmi les suivants : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral non fatal, mort de cause cardio-vasculaire, infarctus du myocarde subclinique, angor prouvé par l'observation de signes ischémiques lors d'une épreuve d'effort ou par

la présence de sténoses cliniquement significatives à la coronarographie, nécessité de CABG (pontage) ou de PTCA (dilatation par voie percutanée). L'analyse se fait en intention de traiter sur base de l'inclusion dans l'étude DCCT.

Résultats

Au terme des 17 ans, 46 événements cardio-vasculaires sont survenus auprès de 31 patients dans le groupe de traitement intensif initial, versus 98 chez 52 patients dans le groupe de traitement conventionnel initial ($p=0,007$). Une analyse séparée des différents événements cardio-vasculaires ne montre pas de différences significatives. La réduction absolue de risque de 52 événements chez environ 590 personnes sur une période de 17 ans correspond à un NST de 10 pour éviter un événement sur une période de 20 ans.

A la fin de l'étude DCCT, l'HbA_{1c} du groupe de traitement intensif est significativement plus basse que celle du groupe traité de façon conventionnelle (7,4 vs 9,1%), mais à la fin de l'étude EDIC, ces différences ne sont plus significatives (7,9 vs 7,8%). Après correction pour la différence en HbA_{1c} durant l'étude DCCT, la réduction d'événements cardio-vasculaires dans le groupe soigné de façon intensive n'est plus significative. La microalbuminurie est significativement plus basse dans le groupe soigné de façon intensive, tant au terme de l'étude DCCT qu'au terme de l'étude EDIC. Après correction pour une microalbuminurie plus basse, la réduction du nombre d'événements cardio-vasculaires reste significative dans le groupe soigné de façon intensive.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement intensif du diabète de type 1 apporte un effet favorable à long terme sur le risque de survenue de pathologies cardio-vasculaires.

Financement

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases et National Center for Research Resources (E.-U.).

Conflits d'intérêt

Aucun n'est déclaré.

DISCUSSION

Premiers résultats à long terme pour le diabète de type 1

L'absence de RCT montrant un effet protecteur, sur le système cardio-vasculaire, d'un traitement intensif du diabète, contraste fortement avec les preuves apportées quant à l'effet protecteur des interventions hypolipémiantes (HPS, CARDS etc.) et antihypertensives (UKPDS, HOT, Systeur etc.) sur les risques cardio-vasculaires des diabétiques. L'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) inclut de jeunes patients (âge moyen : 27 ans à l'inclusion) dont le diabète est de survenue récente (en moyenne 5 ans) et chez qui les risques cardio-vasculaires absolus sont forcément bas. Une absence de démonstration de différences significatives après une durée d'étude de

6,5 ans était donc prévisible, la puissance de l'étude ne le permettant pas. De plus, personne ne présente d'hypertension ni d'hyperlipidémie au départ de l'étude DCCT (critères d'exclusion), et seuls 3% présentent de l'hypertension et 28% de l'hyperlipidémie après 6,5 ans. C'est néanmoins à partir de ce moment précis qu'une réduction non significative de 41% ($p=0,06$) des problèmes cardio-vasculaires (surtout artéritiques) est constatée⁵.

Effet protecteur du contrôle de la glycémie ?

Alors que les deux cohortes de l'étude DCCT (prise en charge intensive ou conventionnelle du diabète) reçoivent dès l'inclusion dans l'étude EDIC, un même traitement (= intensif en routine) et présentent une HbA_{1c} comparable, dès 2000, un effet protecteur sur la rétinopathie et sur la

néphropathie est observé, se maintenant après quatre ans². En 2006, des résultats analogues en ce qui concerne la neuropathie sont publiés, huit ans après la fin de l'étude DCCT. Un soi-disant «effet de mémoire» du bon contrôle métabolique a été avancé. Cet effet prolongé est donc également observé actuellement sur les complications cardio-vasculaires durant une période de suivi beaucoup plus étendue (17 ans!). Ceci est très important. C'est en effet la première fois qu'un effet bénéfique de cette prise en charge du diabète sur les critères de jugement cardio-vasculaires est observé. La pertinence clinique est d'autant plus grande que ces complications surviennent chez des patients diabétiques de type 1 à un âge relativement jeune, lorsqu'ils sont encore les plus productifs et ont des responsabilités familiales importantes. Même si ces avantages semblent plutôt faibles de façon absolue (environ 0,5 incident par an), ils doivent être cumulés aux avantages déjà connus sur le plan des complications microvasculaires et neuropathiques. En outre, ces avantages doivent être multipliés par la longue période de perte en années en bonne santé, lorsque la maladie cardio-vasculaire ou le décès survient dès un âge moyen. Une spéculation reste également possible : ce bénéfice aurait pu être beaucoup plus important si, durant l'étude EDIC, la différence en contrôle de glycémie de la DCCT entre les deux groupes de traitement avait été maintenue (procédé inacceptable sur le plan éthique!). Cette différence n'a donc été implémentée que durant les cinq premières années d'une durée totale de 17 ans.

Une question persiste : l'effet protecteur provient-il du contrôle de la glycémie ou d'un des différents aspects du traitement intensif (par exemple la prise en charge diététique dans le groupe intensif de l'étude DCCT) ? Nous n'avons pas de réponse définitive, mais tout semble indiquer que ce serait le contrôle de la glycémie. Les autres facteurs de risque cardio-vasculaire sont, en effet, largement similaires dans les deux groupes (l'IMC est même plus élevé dans le groupe intensif). L'analyse en régression suggère que la valeur de l'HbA_{1c} peut expliquer la plus grande partie du gain. L'absence d'une microalbuminurie a également de l'importance dans la protection contre les maladies cardio-vasculaires, mais le contrôle glycémique semble bien être le facteur le plus important (suivi par la pression artérielle) pour éviter les

lésions rénales liées au diabète de type 1. Le mécanisme «effet de mémoire», qui semble être montré tant pour les problèmes micro que macrovasculaires, fera encore l'objet de nombreux débats et d'études complémentaires.

Traitement intensif précoce

En tout cas, il semble sensé de cibler un bon contrôle glycémique aussi tôt que possible dans le déroulement de l'affection. Cet article ne précise cependant pas les objectifs thérapeutiques à atteindre. Il est probable que la plupart des cliniciens, au vu des données livrées par cette étude, vont tendre, encore plus que par le passé, vers une prise en charge intensive du diabète de type 1, ciblant une valeur de HbA_{1c} <7%, à condition que ceci puisse être atteint sans exposer le patient à des hypoglycémies gênantes et sans entamer sa qualité de vie de façon trop importante. Pour implanter cette approche, il faudra, comme dans l'étude DCCT, une prise en charge multidisciplinaire incluant le diabétologue, le médecin traitant, l'infirmier(e) spécialisé(e) pour le diabète, la diététicienne et le(a) patient(e). Ceci est un défi difficile mais faisable. L'«Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidémiologie du Diabète» (IPQED), à laquelle 130 centres du diabète belges conventionnés participent, a pu montrer que c'était possible⁶. Un échantillon aléatoire a montré qu'environ un quart des diabétiques de type 1 atteint une HbA_{1c} ≤7% et que la valeur médiane d'HbA_{1c} pour tous les patients diabétiques de type 1 était de 7,9% (ce qui est comparable aux résultats de l'étude EDIC, mais, ici, dans une population non sélectionnée, «real life»). Ces résultats ont été obtenus grâce à des équipes multidisciplinaires (diabétologues, infirmier(e)s spécialisé(e)s en diabète, diététiciennes), en collaboration avec le médecin traitant, et avec l'aide d'une éducation au diabète et à un autocontrôle de la glycémie. En tenant compte du fait (au contraire de ce qui est fait dans les études commentées) qu'aucune sélection de patients n'a eu lieu ici (non seulement les patients motivés, mais bien tous les patients, avec les «cas désespérés») et que les mesures de soutien sont forcément plus limitées que lors des études, un contrôle correct de la glycémie semble donc possible dans la pratique quotidienne, dans un cadre multidisciplinaire.

CONCLUSION



Cette étude montre qu'un traitement intensif du diabète chez des patients présentant un diabète de type 1, peut réduire, à long terme, l'incidence des événements cardio-vasculaires. Outre les effets favorables déjà montrés sur les complications microvasculaires et la neuropathie, ces données constituent un argument supplémentaire pour réaliser une prise en charge intensive aussi tôt que possible chez les patients présentant un diabète de type 1.

Références

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
3. Martin CL, Albers J, Herman WH et al; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-4.
4. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.

5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular disease and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
6. Debacker N, Nobels F, Scheen A et al. Initiative pour la promotion de la qualité et épidémiologie du diabète sucré (IPQED). Institut scientifique de Santé Publique. IPH/EPI reports nr. 2005-002. <http://www.iph.be/reports.asp?Lang=FR&ReportID=2692>

Glucosamine et/ou chondroïtine pour la gonarthrose ?

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis (GAIT Study). *N Engl J Med* 2006;354:795-808.

Analyse : P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de l'administration de glucosamine et/ou de sulfate de chondroïtine dans la gonarthrose versus AINS (célécoxib) et placebo ?

Contexte

La localisation la plus fréquente d'arthrose accompagnée de douleur est le genou. L'incidence de la gonarthrose croît avec l'âge des patients. Les guidelines recommandent le paracétamol en première intention pour le traitement de la douleur liée à l'arthrose et les AINS en cas d'échec de celui-ci¹⁻⁵. Des interventions non pharmacologiques se sont également révélées efficaces pour la douleur arthrosique du genou². Des alternatives au paracétamol et aux AINS sont également de plus en plus fréquemment proposées et surtout promotionnées : glucosamine, chondroïtine, acide hyaluronique. Dans les synthèses les plus récentes, la glucosamine se montre efficace pour certains critères WOMAC mais pas pour leur ensemble (douleur, ankylose, fonction articulaire⁶). L'efficacité de la chondroïtine est jugée probable dans la gonarthrose⁷. Toutes les études concernaient cependant des populations peu importantes en nombre.

Population étudiée

L'étude inclut 1 583 patients (parmi 3 238 évalués dans des centres cliniques) âgés d'au moins 40 ans (moyenne d'âge de 59 ans) présentant une gonarthrose douloureuse depuis au moins six mois (et sur la majorité des jours dans le mois précédent), certifiée radiologiquement, avec une valeur de 125 à 400 au score WOMAC (de 0 à 500) pour la douleur et une classe I, II ou III sur la **classification fonctionnelle ARA**. Parmi ces patients, 64% sont de sexe féminin et leur IMC moyen est de 31,7 kg/m². Sont exclus, les patients présentant : autre pathologie médicale ou arthritique pouvant influencer l'évaluation, pathologie fémoropatellaire dominante, anamnèse de traumatisme cliniquement significatif ou de chirurgie du genou, comorbidité pouvant compromettre la participation à l'ensemble de l'étude.

Protocole d'étude

Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et célécoxib, multicentrique, en **double placebo**. Les patients sont répartis aléatoirement dans cinq groupes :

hydrochloride de glucosamine 500 mg 3 fois par jour, sulfate de chondroïtine 400 mg 3 fois par jour, glucosamine 500 mg plus sulfate de chondroïtine 400 mg 3 fois par jour, célécoxib 200 mg par jour ou placebo. La qualité et la concentration des présentations de glucosamine et de chondroïtine étaient contrôlées. La randomisation est effectuée par blocs, stratifiée selon les dix-huit centres et l'intensité de la douleur au score WOMAC (légère ou modérée à sévère). La prise de paracétamol est autorisée (maximum 4 g par jour) sauf dans les 24 heures précédant les évaluations (semaines 4, 8, 16 et 24). Les autres analgésiques (narcotiques et AINS compris) ne sont pas autorisés. Un contrôle des effets indésirables avec dosages sanguins et hémocult (à 24 semaines) a été effectué. La durée de l'étude est de 24 semaines. **L'analyse est faite en intention de traiter avec une analyse LOCF uniquement pour les critères secondaires semble-t-il.**

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est une réduction de la gonalgie de 20% par rapport à la valeur initiale sur l'**échelle WOMAC** pour la douleur. Les critères secondaires sont : score d'ankylose et fonctionnel articulaire sur les échelles WOMAC correspondantes, évaluation globale par le patient de sa maladie et de la réponse au traitement sur une **échelle visuelle analogique (VAS)**, évaluation globale de la maladie par l'examinateur sur une échelle visuelle analogique, présence d'un gonflement des tissus mous ou d'un épanchement intra-articulaire, autres scores et consommation de paracétamol.

Résultats

Le taux moyen de sortie d'étude est de 20,5% sans différence significative entre les groupes dont les caractéristiques initiales sont semblables. Les principaux résultats sont résumés dans le *tableau* ci-dessous. A noter un taux de réponse important dans le groupe placebo de 60,1%. Les auteurs mentionnent un taux de réponse significativement supérieur pour l'association chondroïtine-glucosamine versus placebo pour les patients présentant une douleur initiale modérée à sévère (79,2% vs 54,3% ; p=0,002). Il n'y a pas de différence significative de l'évaluation globale de la pathologie par l'examinateur. Il n'y a également pas de différence significative dans le recours au paracétamol entre les différents groupes (ni suivant une stratification

