

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette recherche font usage d'une méthodologie correcte de recherche et d'évaluation (toute publication analysée indépendamment par deux chercheurs, consensus si nécessaire, extraction des données standardisée, évaluation de la qualité méthodologique selon Schulz et Jadad et recherche de biais). Leur recherche est cependant décevante ; deux seules RCTs sur un très petit nombre de sujets et sur une courte durée. La durée de ces études est, en effet, inférieure à l'épuisement des réserves corporelles en vitamine B₁₂ (480 jours) et donc insuffisante selon les auteurs. Il s'agit également de deux études **ouvertes**, sans description de randomisation pour l'une d'entre elles et sans analyse en intention de traiter. Aucune n'est réalisée en première ligne de soins.

Autres études

Cette synthèse méthodique a été précédemment publiée en tant que synthèse Cochrane réalisée par les mêmes auteurs¹. De nombreuses études, non RCTs, ont été identifiées par les auteurs de cette recherche, montrant l'efficacité de l'administration orale de vitamine B₁₂. La présence d'une proportion importante de patients souffrant de malabsorption et/ou d'un nombre important de sujets avec déficit d'apport alimentaire est cependant insuffisamment connue, ce qui limite les conclusions

possibles. Une étude évaluant la dose à administrer par voie orale² estime que le seuil minimal est d'une dose quotidienne au moins égale à 500 µg. Pour rappel, il n'existe pas de preuve suffisante d'efficacité, en termes d'amélioration des fonctions cognitives, de l'administration de vitamine B₁₂ en cas de démence associée à un taux sérique de vitamine B₁₂ diminué³. Il n'y a également pas de preuve d'efficacité de la prise de suppléments de vitamine B₁₂ pour les troubles cognitifs pouvant accompagner une anémie pernicieuse⁴.

Pour la pratique

Pour cette pathologie fréquente, la littérature est à la fois fort riche en études et en même temps très pauvre en RCTs et donc en preuves. Il n'y a pas, actuellement en Belgique, de conditionnement contenant uniquement de la vitamine B₁₂ pour administration orale. Certains complexes de vitamines B contiennent des doses de pyridoxine (vitamine B₆) pouvant provoquer une polyneuropathie périphérique en cas de prise de doses importantes (plus de 3 g par jour de cette vitamine B₆) ou en cas d'usage prolongé. Une recherche plus rigoureuse reste indispensable pour évaluer l'efficacité de l'administration orale de vitamine B₁₂ en cas de déficit symptomatique. D'importantes économies (en termes de ressources financières et humaines) seraient possibles dans ce domaine.

CONCLUSION



Cette synthèse méthodique incluant deux études seulement conclut à l'efficacité semblable de l'administration orale et intramusculaire de vitamine B₁₂ sur des critères de réponse hématologique et neurologique chez un total de 108 patients montrant une déficience pour cette vitamine. Les preuves sont donc très faibles. Des questions importantes demeurent sur le type de population (entre autres souffrant de malabsorption) pouvant répondre à ce traitement oral.

Références

1. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
2. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B₁₂ deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1167-72.
3. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B₁₂ for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.
4. Vitaminen. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2006;1000-12. www.cvzkompassen.nl/fk/

Importance du fond d'oeil chez les patients hypertendus

van den Born BJH, Hulsman CAA, Hoekstra JB, et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73-7.

Analyse : P. De Cort

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est la plus-value de la réalisation d'un fond d'oeil en routine chez les patients hypertendus ?

Contexte

En 1939, Keith, Wagener et Barker ont décrit quatre stades de rétinopathie hypertensive. Depuis lors, le fond



d'œil est un des examens de routine dans la mise au point d'une hypertension chez un patient. Sa valeur est actuellement remise en question dans l'hypertension. Les recommandations européennes concernant l'hypertension artérielle les plus récentes¹ en conseillent cependant encore la pratique ; les recommandations belges² ne le mentionnent pas.

Méthodologie

Synthèse méthodique

Sources consultées

MEDLINE, EMBASE et la Cochrane Library.

Etudes sélectionnées

Les auteurs ont recherché toutes les publications depuis 1990 concernant hypertension et rétinopathie. Les études évaluant la **variabilité interobservateurs** ont été sélectionnées uniquement si les images de fond d'œil étaient évaluées indépendamment par au moins deux observateurs, avec calcul d'une **valeur kappa**. Pour ces études de corrélation, la pression artérielle et le risque cardio-vasculaire ne pouvaient être préalablement connus de l'examineur. Dix-huit études ont été finalement incluses.

Population étudiée

Seules les études incluant des adultes (>18 ans) ont été incluses. Pour l'évaluation de l'association entre rétinopathie et lésion des organes cibles, l'inclusion s'est limitée aux études concernant les hypertendus. Les études concernant les diabétiques ou des patients présentant une crise hypertensive ont été exclues.

Mesure des résultats

Les critères de jugement sont : la variabilité inter-observateurs (valeur kappa) dans l'interprétation des images au fond d'œil, la relation entre rétinopathie hypertensive et pression artérielle (**sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative**), et le lien entre rétinopathie hypertensive, lésion des organes cibles et risque cardio-vasculaire (odds ratio).

Résultats

Variabilité interobservateurs

Six études évaluent la variabilité interobservateurs sur base

de photos de la rétine. Pour l'évaluation des modifications rétiniques microvasculaires, il y a peu de concordance (kappa de 0,3 à 0,4 pour les rétrécissements artériolaires focaux et kappa de 0,4 à 0,6 pour les croisements artérioveineux). La concordance est, par contre, bonne en ce qui concerne les hémorragies et les exsudats (kappa de 0,7 à 0,9).

Relation entre rétinopathie et pression artérielle

Quatre études analysent la relation entre rétinopathie hypertensive et pression artérielle. Les valeurs prédictives positive et négative pour cette association sont basses, respectivement de 47% à 72% et de 32% à 67%.

Relation entre rétinopathie et lésion des organes cibles

L'odds ratio des résultats sommés pour l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients présentant une rétinopathie hypertensive (n=996 issus de quatre études) est de 2,22 (IC à 95% de 1,36 à 3,62).

Relation entre rétinopathie et risque cardio-vasculaire

Six études (dont trois études de cohorte prospectives) évaluent la corrélation entre lésions rétiniques microvasculaires et risque cardio-vasculaire : celle-ci n'est pas constante, sauf pour l'accident vasculaire cérébral (AVC). Dans l'étude de cohorte au long cours (n=2 302 avec un suivi >15 ans), l'odds ratio pour l'AVC est de 3,4 (IC à 95% de 1,0 à 11,3) en cas de rétinopathie modérée à sévère. Dans une autre, l'augmentation de risque d'AVC est identique pour les patients normotendus présentant une rétinopathie.

Conclusion des auteurs

Les auteurs estiment que les preuves sont insuffisantes pour conclure que le fond d'œil apporte une plus-value dans la prise en charge des patients hypertendus.

Financement

Aucun.

Conflits d'intérêt

Aucun n'est mentionné.

DISCUSSION

Méthodologie

Il est étonnant de constater que, dans un domaine aussi largement étudié (2 869 articles isolés par la recherche !), seul un nombre limité d'articles peut être inclus dans une synthèse méthodique se focalisant sur des questions de recherche bien précises. Etant donné le manque de critères de jugement standardisés, les calculs statistiques ont peu de sens. Les auteurs se limitent donc, à raison, à une synthèse de la littérature pour de nombreux critères. La relation entre hypertrophie ventriculaire gauche à l'échographie et rétinopathie fait exception, quatre études non hétérogènes permettant une sommation de leurs résultats. Au vu de

l'absence d'une description précise des caractéristiques des études incluses, il reste difficile, au-delà de cette absence d'analyse statistique, de tirer des conclusions. Le flou est total : comment sont constituées les populations d'étude (âge, sexe, comorbidité, grade d'hypertension, première ou deuxième ligne de soins, ...), processus pour la réalisation du fond d'œil (par un ophtalmologue ou par un médecin de première ligne, avec ou sans dilatation, avec quel appareillage ? ...) et pourquoi une telle divergence dans la terminologie descriptive des images rétiniques ? Pour toutes ces raisons, les conclusions de cette synthèse méthodique ont un niveau de preuve limité.

Quelques constatations importantes sont cependant à souligner.

Précision du fond d'œil en cas d'hypertension

Il existe, tout d'abord, une importante variabilité dans l'interprétation de photographies d'images rétiniennes (un œil par patient !). La concordance n'est suffisante que pour les lésions sévères (hémorragies et exsudats). Nous ignorons si les examinateurs étaient expérimentés dans ce domaine et si ces constatations sont identiques en cas d'observation directe du fond d'œil. C'est cependant la première donnée qui nous invite à la réflexion. N'est-ce pas au stade débutant de l'hypertension, et surtout si les chiffres tensionnels sont peu éloignés des seuils jugés anormaux, qu'un examen technique complémentaire pourrait guider le praticien dans sa décision d'instaurer un traitement rigoureux ? Le fond d'œil n'est donc pas un recours possible dans cette situation, uniquement en raison de sa reproductibilité non fiable. Il y a plus. Parmi 100 patients hypertendus, seuls 3 à maximum de 21 semblent présenter une rétinopathie (sensibilité). Les études ne mentionnent pas le grade d'hypertension, mais nous pouvons supposer qu'il s'agit des formes les plus sévères. Cette faible sensibilité illustre donc le fait que la rétinopathie est une constatation peu fréquente chez les patients hypertendus. D'autre part, la valeur prédictive positive pour la rétinopathie est faible : moins de la moitié des lésions rétiniennes sont associées à une hypertension. C'est également le cas pour les lésions les plus sévères, telles que les hémorragies et les exsudats (47% à 72% prédisent une hypertension) ! Les auteurs auraient dû mentionner le rapport de vraisemblance positive (ou

force probante), qui tient moins compte de la prévalence de l'affection. Nous calculons un LR+ situé entre 1,83 et 2,0, donc fort bas. De nombreux autres facteurs sont, en effet, associés à une rétinopathie « hypertensive » : tabagisme, ethnicité, épaissement de l'intima, plaques athéromateuses carotidiennes, cholestérolémie, diabète, IMC³. D'autre part, la haute spécificité (88% à 98%) indique que peu de sujets normotendus présentent une rétinopathie. La faible valeur prédictive négative (32% à 59% pour le rétrécissement artériel) signifie qu'au moins la moitié des patients ne présentant pas de rétinopathie ont quand même une hypertension. Les LH- sont ici respectivement de 0,93 et 0,91. Cette étude ne nous permet pas de déterminer si la sévérité de la rétinopathie dépend de la durée et du grade d'hypertension.

Corrélation avec le risque cardio-vasculaire

Après cette analyse en expertise médicale, nous pouvons conclure qu'une image rétinienne pathologique nous apprend peu de chose. Pour déterminer la corrélation entre rétinopathie et risque cardio-vasculaire, six études de cohorte sont alignées. Il faut souligner la quasi absence de concordance montrée entre des lésions minimales et la morbidité cardio-vasculaire. En cas de rétinopathie sévère, un risque accru de complications est cependant systématiquement observé, surtout pour l'AVC. Ce lien entre rétinopathie et AVC est également présent chez les patients normotendus. Les recommandations belges² et celles du NHG-Standaard⁴ ne se prononcent pas sur la place du fond d'œil dans la prise en charge de l'hypertension.

CONCLUSION



Cette synthèse méthodique montre que la réalisation d'un fond d'œil dans le cadre de la mise au point chez un patient hypertendu ne présente aucune plus-value. La variabilité interobservateurs est trop importante, les forces probante et excluante sont trop faibles et aucune conséquence ne peut en être tirée pour la stratégie thérapeutique.

Références

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
2. De Cort P, Phillips H, Govaerts F, Van Royen P. L'hypertension. Recommandations de Bonne Pratique. SSMG, 2004.
3. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, et al. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004;159:819-23.
4. Walma EP, Grundmeijer HGLM. NHG-Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.