

Médicaments :

Type	Médicament	Inclus dans cette méta-analyse ?
A action ultrarapide	Apidra® Humalog® Novorapid®	Oui
Mélange d'analogues à action ultrarapide avec ou sans cristaux de protamine	Humalog Mix 25® Humalog Mix 50® Novomix 30®	Non
A longue durée d'action	Lantus® Levemir®	Non

Traitement médical pour le passage d'une lithiase urétérale

Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:1171-9.

Analyse: P. Chevalier

**RÉSUMÉ****Question clinique**

Quelle est l'efficacité des antagonistes calciques et des alpha-bloquants dans l'élimination d'une lithiase urétérale chez des adultes ?

Contexte

Les crises de coliques néphrétiques ne représentent pas une affection fréquente en médecine générale (2,4 pour 1 000 patients vus sur l'année)¹ mais 5 à 12% de la population en présentent au moins une au cours de sa vie² et l'affection est fréquemment récidivante. Elles nécessitent une intervention urgente pour soulager la douleur mais aussi le passage d'une lithiase au-delà de l'uretère. Certains médicaments, les antagonistes calciques et les alpha-bloquants, pourraient favoriser et/ou accélérer une élimination. Cette élimination se fait spontanément dans 71-98% des cas pour une lithiase ≤ 5 mm. Une méta-analyse n'avait pas encore été réalisée sur ce sujet.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

Les auteurs ont recherché les publications dans MEDLINE, PreMEDLINE, CINAHL et EMBASE, ainsi que dans les résumés de réunions scientifiques pour la recherche d'études non publiées (jusqu'en juillet 2005), sans restriction de langue.

Etudes sélectionnées

Les études randomisées, contrôlées, évaluant les antagonistes calciques ou les alpha-bloquants dans le traitement des lithiases urétérales ont été recherchées, d'un suivi d'au moins une semaine. Leur validité a été évaluée au moyen d'un score établi par la Cochrane Collaboration.

Population étudiée

Neuf études ont été retenues, avec un suivi de 15 à 48 jours. Elles incluent un total de 693 patients, âgés de 34,4 à 46,5 ans en moyenne, avec une proportion de 25 à 60%

de femmes selon les études, avec une lithiase dans le tiers distal de l'uretère (sauf dans une étude). Aucune mention claire n'est faite des motifs d'exclusion de patients dans les différentes études.

Mesure des résultats

Le critère primaire est l'élimination de la lithiase. L'analyse est faite en **modèle d'effet fixe** et **aléatoire**, en intention de traiter, avec analyse de sensibilité (omission des études une par une).

Résultats

Les patients recevant un antagoniste calcique ou un alpha-bloquant ont une probabilité de passage de la lithiase de 65% plus élevée que celle de patients ne recevant pas ces médicaments : RR (risque à comprendre comme la chance de passage) de 1,65 (IC à 95% de 1,45 à 1,88 ; $p < 0,0001$) et réduction absolue de risque (RAR) de 0,31 (IC à 95% de 0,25 à 0,38) avec un NST à 4. Pour les alpha-bloquants, le RR est de 1,54 (IC à 95% de 1,29 à 1,85) et pour des antagonistes calciques associés à des stéroïdes, le RR est de 1,90 (IC à 95% de 1,51 à 2,40), avec un bénéfice faible pour l'association versus antagoniste calcique seul. L'élimination spontanée de la lithiase urétérale est en moyenne de 47% dans le groupe contrôle. Le temps moyen de passage se situe à six jours pour plusieurs groupes traités jusqu'à vingt jours dans un groupe contrôle, mais avec un délai plus court en cas de traitement.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que leur recherche suggère qu'un traitement médical est une option pour faciliter le passage d'une lithiase urinaire pour des patients qui relèvent d'un traitement conservateur, épargnant ainsi la nécessité d'un traitement chirurgical ; ils reconnaissent qu'une étude randomisée de haute qualité reste cependant nécessaire.

Financement

Tous les auteurs ont reçu un soutien financier de plusieurs Fondations et/ou Agences de Recherche nationales, mais les sponsors ne sont intervenus à aucun stade de l'étude.

Conflits d'intérêt

Deux auteurs (sur sept) mentionnent avoir été consultants

pour une firme pharmaceutique ne fabriquant aucun médicament évalué dans l'étude.

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse a été construite avec rigueur. Elle a exclu, entre autres, les études dans lesquelles le traitement médical était adjuvant d'un traitement chirurgical. Les auteurs détaillent, par ailleurs, les motifs d'exclusion de plusieurs études. Ils n'ont repris que les études dans lesquelles les groupes contrôles étaient constitués de patients ne recevant aucun traitement médical visant à aider à l'élimination de la lithiase (antispasmodiques, anticholinergiques ou corticostéroïdes) mais n'ont sélectionné que deux classes de médicaments réputés efficaces pour faciliter le passage d'une lithiase urétérale, sans reprendre, par exemple, les antispasmodiques ou les anticholinergiques. Une comparaison par rapport à ces médicaments n'est donc pas possible. La fiabilité de leurs résultats reste cependant faible au vu des études trouvées : dans la majorité de celles-ci, les groupes de traitements contiennent moins de 40 patients. Si les auteurs ne mentionnent pas les critères d'exclusion dans les études, ils précisent, dans leur introduction, que ce type d'étude ne peut être réalisé que s'il n'y a pas d'indication de désenclavement (rein unique, pyélonéphrite sur obstruction) et qu'une analgésie peut être obtenue. La moyenne d'âge enregistrée ne permet pas de tirer des conclusions pour les personnes âgées, plus particulièrement sujettes aux effets indésirables des médicaments utilisés dans cette indication.

Efficacité clinique

Le pourcentage de patients avec passage de la lithiase dans les groupes placebo des études se situe entre 20 et 80%. Les antagonistes calciques (nifédipine) ou alpha-bloquants (quatre études sur cinq avec la tamsulosine) montrent cependant une fréquence plus grande d'élimination, sauf

dans deux études dans lesquelles l'avantage n'est pas statistiquement significatif. Une comparaison entre les deux classes de médicaments donne des résultats non concordants (deux études sans différence, une en faveur des alpha-bloquants). Leur bénéfice est donc un passage plus fréquent, plus rapide aussi dans plusieurs études, avec moins de douleurs et de recours à des analgésiques. Les doses utilisées ne sont cependant pas mentionnées dans cette méta-analyse, problème évident pour la mise en pratique des conclusions. Les effets indésirables sont très mal mentionnés dans les études, ce qui ne permet pas d'en estimer ni la fréquence ni la sévérité. Nous avons analysé dans Minerva une méta-analyse évaluant l'efficacité de traitements analgésiques (opioïdes, AINS) dans la colique néphrétique^{3,4}. Si une efficacité des AINS dans le passage d'une lithiase a été évoquée, elle n'a jamais été prouvée dans des études versus placebo. Des analyses en sous-groupes dans la présente méta-analyse n'apportent pas d'élément non plus en faveur de cette hypothèse. Nous n'avons pas trouvé de guidelines sur ce sujet.

Par rapport à une intervention invasive

Si une intervention invasive n'est pas indispensable, elle doit être évitée au vu des risques qu'elle comporte : 10 à 20% de complications pour une urétéroscopie, avec complications graves (perforation urétérale, avulsion, sténose) dans 3 à 5% des cas⁵. Une lithotripsie doit souvent être plusieurs fois répétée et comporte un risque de saignement sous capsulaire rénal. Le coût de ces interventions est plus élevé que celui des médicaments, auquel il faut ajouter l'hospitalisation éventuelle. La méta-analyse ne donne cependant aucune précision sur le lieu de traitement des patients avec un traitement médicamenteux.

CONCLUSION



Cette méta-analyse montre, chez des adultes d'âge moyen (35 à 45 ans) présentant une lithiase majoritairement urétérale distale (dernier tiers) sans indication formelle d'intervention, que l'administration d'un antagoniste calcique (nifédipine) ou d'un alpha-bloquant (tamsulosine le plus souvent) permet un passage plus fréquent et aussi souvent plus rapide de la lithiase. Cette conclusion est basée sur des études de petite taille et demande donc confirmation dans de plus larges populations.

Références

1. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyman J. Het voorkomen van ziekten in de huispraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
2. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int* 2003;91:758-67.
3. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004;328:1401-4.
4. Chevalier P. Opioïdes ou AINS dans la colique néphrétique? *MinervaF* 2006;5:47-8.
5. Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. *J Urol* 2001;166:538-40.

Noms de marque

Nifédipine: Adalat®, Doc Nifedipine®, Hypan®, Nifedipine-Ratiopharm®

Tamsulosine: Doc Tamsulosine®, Merck-Tamsulosine®, Omic®, Tamsulosine EG®, Tamsulosine HCl Yamanouchi®, Tamsulosine Sandoz®, Tamsulosine Teva®, Tamsulosine-Ratiopharm®

Vitamine B₁₂ par voie orale plutôt qu'intramusculaire ?

Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279-85.

Analyse : P. Chevalier



RÉSUMÉ

Question clinique

L'administration de vitamine B₁₂, à plus fortes doses, par voie orale, peut-elle être aussi efficace qu'une administration intramusculaire, sur des critères hématologiques et cliniques de déficience en vitamine B₁₂ ?

Contexte

L'absorption de vitamine B₁₂ au niveau de l'iléon terminal est dépendante de la présence du facteur intrinsèque synthétisé au niveau de l'estomac. Une absorption de la vitamine B₁₂ par diffusion passive est également observée, non affectée chez des patients souffrant d'anémie pernicieuse ou ayant subi une résection gastro-duodénale. Cette résorption passive, qui représente 1 à 2% de l'absorption totale de vitamine B₁₂, peut-elle corriger les symptômes d'un déficit en vitamine B₁₂ ? En est-il de même en cas de syndrome de malabsorption ?

Méthode

Synthèse méthodique

Sources consultées

Les auteurs ont consulté les bases de données de la Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE et Lilacs, les auteurs des études pertinentes trouvées ainsi que des experts dans le domaine et les firmes fabriquant les préparations de vitamine B₁₂.

Etudes sélectionnées

Les études randomisées, publiées ou non, évaluant l'efficacité de l'administration orale de vitamine B₁₂ pour le traitement d'un déficit en vitamine B₁₂. Sont exclues, les études concernant : la prévention cardio-vasculaire (doses faibles de vitamine B₁₂ et absence de déficit en vitamine B₁₂), la déficience primaire en folates, l'insuffisance rénale terminale ou en hémodialyse. Sur les 57 études isolées, seules deux RCTs remplissent les critères de sélection, les deux n'étant pas en aveugle.

Population concernée

Sont concernés, 108 sujets présentant un déficit en vitamine B₁₂ (taux inférieur à 240 pg/ml) avec comparaison entre administration orale et intramusculaire de vitamine B₁₂.

Mesure des résultats

Le critère de jugement principal évalué est le taux sanguin de vitamine B₁₂. Les autres critères sont : l'homocystéinémie, les taux d'acide méthylmalonique et d'hémoglobine, le volume corpusculaire moyen (MCV), les signes et symptômes cliniques de déficience en vitamine B₁₂, les coûts, l'acceptation par le patient et sa qualité de vie.

Résultats

Les doses de vitamine B₁₂ utilisées sont de 1 000 à 2 000 µg per os et de 1 000 µg en intramusculaire. Les auteurs ne peuvent réaliser de méta-analyse, étant donné l'hétérogénéité des deux études. La première montre un taux sanguin de vitamine B₁₂ significativement supérieur en cas d'administration orale de 2 000 µg par jour pendant 120 jours (n=18 ; 643 ± 328 pg/ml) versus administration intramusculaire de 1 000 µg aux jours 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 et 90 (n=15 ; 306 ± 118 pg/ml) : après deux mois p<0,001 pour la différence, différence restant significative à 4 mois (p<0,0005). Une amélioration des symptômes neurologiques (paresthésies, ataxie, perte de mémoire) est observée pour 4 patients dans chaque groupe. Dans l'autre étude, les patients reçoivent une dose initiale de 1 000 µg de vitamine B₁₂ per os (n=26) ou intramusculaire (n=34) pendant dix jours, puis hebdomadaire pendant quatre semaines, puis mensuelle à vie. Dans les deux groupes, une augmentation des taux sériques de vitamine B₁₂ et une amélioration de la fonction cognitive, de la neuropathie sensorielle et du sens vibratoire sont observées, sans différence statistique entre les deux groupes.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent, sur preuves limitées, à l'efficacité semblable de l'administration orale (2 000 µg et 1 000 µg par jour puis hebdomadaire puis mensuelle) et intramusculaire pour des critères de réponse hématologique et neurologique.

Financement

Aucun financement externe.

Conflits d'intérêt

Un des auteurs est consultant et actionnaire d'une firme commercialisant une vitamine B₁₂ pour administration orale.