

# Minerva<sup>f</sup>

## Evidence-Based Medicine pour la première ligne

<b>Editorial</b>	Publicité médicamenteuse à la télévision : bientôt dans toute l'Europe ? M. De Meyere	1
<b>Minerva</b>	Quelle place pour l'angioplastie coronaire en sus d'un traitement médical optimal dans le contexte de l'angor stable ? E. Schröder	2
	Antihypertenseurs et survenue de diabète : des différences entre eux ? P. De Cort	4
	Une alimentation à base de soja prévient-elle une allergie alimentaire chez de jeunes enfants ? Pl. Hoffman, N. Baeck, T. Ysenbaert, T. Poelman	6
	Efficacité des infiltrations avec un corticostéroïde dans le syndrome du canal carpien ? T. Poelman	8
	Antidépresseurs chez les enfants et les adolescents G. Pieters	10
	Prévention des escarres de décubitus L. Paquay et P. De Cort	12
	Massage cardiaque sans insufflation bouche à bouche K. Monsieurs	14
<b>Concepts et outils en Evidence-Based Medicine</b>	Evaluation de la qualité méthodologique des méta-analyses	16
<b>Glossaire</b>		

Janvier 2008

volume 7 ~ numéro 1



### • Comité de rédaction

Rédacteur général : Marc De Meyere  
Rédacteurs en chef : Pierre Chevalier, Mieke van Driel  
Bureau de rédaction : Anne Vanwelde, Tom Poelman

### • Membres de la rédaction

Jean-Luc Belche, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Michel Roland, Etienne Vermeire

### • Secrétariat de rédaction

Minerva F : Anne De Waele  
CAMG-UCL, Tour Pasteur 53/5360  
B-1200 Bruxelles  
02 764 53 44  
anne.dewaele@uclouvain.be

Minerva secrétariat central : Brenda Dierickx

UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent

09 332 24 55 ~ 09 332 49 67

redactie@minerva-ebm.be

### • Traductions

Pierre Chevalier, Christine Vandeveld, Tom Poelman, Kris Soenen, Mieke van Driel

### • Conception graphique et mise en pages

Kris Soenen

### • Imprimeur

Drukkerij Sint Joris ~ Merendree

### • Editeur responsable

Marc De Meyere, Bergbos 233  
B-9820 Merelbeke

### 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.

Minerva est réalisé avec le soutien de l'Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), de la SSMG et de Domus Medica.



Cette revue est élaborée avec le soutien financier de l'INAMI qui en respecte l'indépendance rédactionnelle.



### Ont collaboré à ce numéro :

- N. Baeck, Kindergastroenterologie, Universitair Ziekenhuis, Leuven
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- M. De Meyere, Minerva
- I. Hoffman, Kindergastroenterologie, Universitair Ziekenhuis, Leuven
- K. Monsieurs, Vakgroep Inwendige Ziekten - Urgentiegeneeskunde, Universitair Ziekenhuis, Gent
- L. Paquay, infirmier
- G. Pieters, Dienst Psychiatrie-Gedragstherapie, Universitair Centrum Sint-Jozef, Kortenberg
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- E. Schröder, Chef de Département de Cardiologie, Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne
- M. van Driel, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- E. Vermeire, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Ysenbaert, Kindergastroenterologie, Universitair Ziekenhuis, Leuven

Les Etats-Unis et la Nouvelle Zélande sont, actuellement, les seuls pays autorisant une publicité directe dans les media pour les médicaments soumis à prescription. Tout nord-américain peut regarder des messages publicitaires concernant des médicaments durant 16 heures par an, soit davantage que ses heures de contact avec le médecin<sup>1</sup>...

## Diablotins

Frais dans notre mémoire, ce film publicitaire dans notre pays, présentant un diablotin causant un champignon sur les pieds : panique dans la population et réactions de peur chez les enfants. Le Medicines Health - Care Products Regulatory Agency aux E.-U. a autorisé cette publicité<sup>2</sup>. En Hollande, une plainte en justice a été introduite contre Novartis par les autorités mais celles-ci ont mordu la poussière : 'aucun produit n'était nommé, ni le nom de la firme'<sup>3</sup>. Détail piquant : 't Jong et coll. ont analysé l'effet de cette campagne en Hollande<sup>4</sup>. Dans 10 pratiques en première ligne, la vente de terbinafine orale et d'itraconazole a été examinée ainsi que le nombre de consultations pour mycose des pieds. Le nombre de consultations pour mycose des pieds ainsi que la vente de terbinafine augmentent, également après la campagne publicitaire, tandis que les chiffres de vente de la marque concurrente diminuent. Une campagne sans mention de la marque du médicament eut quand même un effet de marque spécifique. En marge, nous tenons à mentionner qu'il s'agit ici d'une affection à pronostic favorable, tandis que, d'autre part, certains effets indésirables sévères sont décrits (entre autres des anomalies hépatiques sévères).

## Ergotage versus communication ouverte

La discussion entre partisans et opposants d'une publicité libre pour les médicaments est en cours depuis longtemps<sup>5,6</sup>. L'industrie pharmaceutique a un lieu où elle aide les consommateurs dans le but de les rendre plus responsables de leur propre santé<sup>5</sup>. D'autres préviennent que, aussi bien les médecins que les patients sont sensibles à la publicité, mais que les médecins sont mieux capables, de par leur formation, de placer les messages publicitaires dans leur contexte<sup>6</sup>. L'affaire est à ce point actuelle qu'il existe une proposition du Forum Pharmaceutique dans la Commission Européenne « d'écarter du chemin tout obstacle à une communication directe des firmes pharmaceutiques aux patients » : un récent éditorial de Minerva a déjà attiré l'attention la-dessus<sup>7</sup>.

## Etudes

Au lieu de se lancer dans une discussion non fondée, Minerva choisit de se reposer sur des études publiées dans ce domaine. Les Annals of Family Medicine ont publié une des premières études valides concernant la publicité à la télévi-

sion<sup>1</sup>. Les auteurs ont analysé le contenu des messages publicitaires, envoyés habituellement en « prime time ». La plupart des publicités parlaient d'arguments rationnels (86%), mais très peu des causes de l'affection (26%), des facteurs de risque (26%) ou de la prévalence (25%). Une stratégie émotionnelle était toujours élaborée : répondre aux souhaits du patient qui ne peuvent jamais être réalisés. Rarement un changement de style de vie est cité comme alternative. L'accent est mis sur le fait que le patient peut à nouveau reprendre le contrôle de sa santé avec une conséquence sociale très positive. Plus de la moitié des produits sont présentés comme des percées. Les auteurs concluent que les messages publicitaires ont une valeur éducative faible et que leur promotion est en conflit avec la santé publique en général<sup>1</sup>. Très récemment, un aperçu des dix dernières années concernant l'influence et les méthodes de publicité directe aux patients est paru<sup>8</sup>. Les coûts totaux de la publicité ont grimpé de 11,4 billions de dollars en 1996 jusqu'à 29,9 en 2005. Le budget pour la promotion aux patients a augmenté de 330%. Les auteurs constatent que les campagnes de promotion commencent dans l'année après l'arrivée du médicament sur le marché et constatent que les données concernant les effets indésirables sont encore insuffisantes. Ils plaident pour la mise en place dans un premier temps d'un moratoire. Bristol-Myers Squibb a annoncé spontanément respecter ceci l'année suivante. Une deuxième conclusion est que la FDA fonctionne insuffisamment pour évaluer ces messages publicitaires et si nécessaire les repousser.

## Europe

La discussion concernant cette matière est aux portes de l'Europe. Le rapport déposé ne précise pas comment la littérature a été rassemblée ; différents avis ne sont pas étayés et des documents importants récents ne sont pas repris<sup>9</sup>. Avec les auteurs de l'éditorial du BMJ, nous plaçons pour les trois critères de base sur lesquels une information pour les patients doit reposer : fiable (EBM), comparative (les autres options doivent également être rapportées) et adaptée au patient<sup>9</sup>.

De tout ce qui précède, il semble que de plus en plus d'études sont disponibles, qui apportent une aide pour la prise d'une décision responsable en matière de publicité directe au patient concernant les médicaments. Le sous-titre de l'éditorial dans le NEJM résume bien tout : « les preuves concernant l'efficacité et les effets indésirables y sont mais sont négligeables. » Minerva défend une information indépendante pour le patient, mais craint qu'il y ait peu de référence à des sources EBM. Dans ce contexte, il est irresponsable d'autoriser une publicité libre pour les médicaments sur prescription, à la télévision ou non.

1. Frosch DL, Krueger PM, Hornik RC. Creating demand for prescription drugs: a content analysis of television direct-to-consumer advertising. *Ann Fam Med* 2007;5:6-13.
2. Jackson T. Regulator spells out rules on disease awareness campaigns. *BMJ* 2003;326:1219.
3. Sheldon T. Dutch GPs call for a ban on Novartis products. *BMJ* 2002;325:355.
4. 't Jong GW, Stricker BH, Sturkenboom MC. Marketing in the lay media and prescriptions of terbinafine in primary care: Dutch cohort study. *BMJ* 2004;328:931.
5. Holmer AF. Direct-to-consumer prescription drug advertising builds

- bridges between patients and physicians. *JAMA* 1999;281:380-2.
6. Hollon MF. Direct-to-consumer marketing of prescription drugs: creating consumer demand. *JAMA* 1999;281:382-4.
7. Chevalier P. Information du patient : comprendre les risques. [Editorial] *MinervaF* 2007;6(8):113.
8. Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *N Engl J Med* 2007;357:673-81.
9. Magrini M, Font M. Direct-to-consumer-advertising of drugs in Europe. *BMJ* 2007;335:526.

# Quelle place pour l'angioplastie coronaire en sus d'un traitement médical optimal dans le contexte de l'angor stable ?

**Question clinique** En présence de plaintes angineuses stables, quelle est la plus-value d'une angioplastie coronaire initiale en plus d'un traitement médical optimal sur les événements et les décès cardio-vasculaires ?

## Analyse

E. Schröder

## Référence

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.

## Contexte

De nombreuses procédures d'angioplastie sont réalisées dans un contexte de maladie coronaire stable (85 % des cas aux E.-U.). La supériorité de l'angioplastie par rapport à l'approche non invasive a été documentée dans des syndromes coronariens aigus (comme l'infarctus aigu avec onde de Pardee et différents tableaux cliniques à haut risque). En présence d'un angor stable, l'angioplastie permet à court terme de réduire la sévérité des plaintes angineuses et d'améliorer la capacité à l'effort. L'effet de l'angioplastie coronaire sur le pronostic à moyen - long terme reste incertain.

## Population étudiée

- inclusion : patients angoreux stables depuis au moins un mois, avec des signes objectifs d'ischémie, avec, à la coronarographie, au moins une sténose proximale estimée à 70% ou plus sur une des 3 artères coronaires principales
- exclusion : angor persistant (Canadian Cardiovascular Society classe IV), test d'effort très pathologique, dysfonction VG, revascularisation récente et absence de sténoses propices à une tentative d'angioplastie
- âge moyen : 61,7 ( $\pm$  9,9) ans ; 15% de femmes ; 34% de patients diabétiques ; 38% avec anamnèse d'infarctus ; 15% avec anamnèse d'angioplastie et 11% de chirurgie coronaire ; 70% avec une atteinte coronaire pluritronculaire.

## Protocole d'étude

- étude randomisée, multicentrique (50 centres aux E.-U. et Canada)
- comparaison d'une approche interventionnelle combinée à un traitement médical optimal (n=1 149) au traitement médical intensif (n=1 138)

- traitement médical optimal : renforcement des médicaments prouvés efficaces et des mesures hygiéno-diététiques
- suivi : 2,5 à 7 ans (médiane : 4,6).

## Mesure des résultats

- **critère de jugement** primaire **composite** : décès et infarctus non fatal
- critères secondaires : critère composite (décès, infarctus du myocarde, AVC) et hospitalisation pour angor instable
- **analyse en intention de traiter.**

## Résultats

- pas de différence pour le critère primaire et les critères secondaires (*voir tableau*)
- durant le suivi, 32,6% des patients dans le groupe exclusivement médical subissent une revascularisation contre 21,1% dans le groupe interventionnel.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, dans un angor stable, l'approche interventionnelle d'emblée en sus d'une prise en charge médicale associant mesures hygiéno-diététiques et médicaments prouvés n'entraîne pas de réduction de la mortalité ni du taux d'infarctus ou d'hospitalisation pour angor instable.

**Financement** : Department of Veteran Affairs et Canadian Institutes of Health Research. L'industrie pharmaceutique a contribué au projet en accordant des fonds de recherche directement au 'Department of VA'.

**Conflits d'intérêt** : parmi les 22 auteurs, 7 rapportent des honoraires de consultance, 7 des honoraires pour exposés, 10 ont reçu des fonds de recherche, 1 est actionnaire.

Tableau : Nombre d'événements durant le suivi (4,6 ans) pour le groupe interventionnel coronaire plus traitement médical optimal versus groupe traitement médical optimal seul pour le critère primaire\* et les critères secondaires\*\*.

Evénements	Groupe interventionnel (n= 1 149)	Groupe médical seul (n= 1 138)	HR (IC à 95%)	valeur p
Décès et infarctus non fatal *	211 (19%)	202 (18,5%)	1,05 (0,87 à 1,27)	0,62
• décès	68	74		
• infarctus spontané	108	119		
Décès, infarctus du myocarde, AVC **	222	213	1,05 (0,87 à 1,27)	0,62
Hospitalisation pour angor instable **	135	125	1,07 (0,84 à 1,37)	0,56

1. Data kindly provided by V. Legrand on behalf of the BWGIC.
2. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
3. Hochman JS, Lamas CA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.

4. Fagard R, Chevalier P. Exercices physiques versus PTCA en cas d'angor stable. *MinervaF* 2005;4(7):108-10.
5. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-8.

## Méthodologie

Le recrutement des patients à inclure pour cette étude a eu lieu après la coronarographie de diagnostic. Un quart des patients ne remplissait pas les critères d'inclusion, dont la moitié en raison d'une anatomie coronaire défavorable pour une tentative d'angioplastie. L'objet de l'étude n'était donc pas d'évaluer l'utilité d'un bilan précis de l'anatomie coronaire.

L'approche médicale est intensive et bien documentée dans les deux groupes. Après 3 années de suivi, 93% des patients prennent une statine et 39% des patients prennent un autre agent hypolipidémiant supplémentaire. L'augmentation d'activité physique et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques sont bien documentés et similaires dans les deux groupes. Par sa conception et sa puissance statistique, l'étude permet donc de comparer correctement l'approche interventionnelle en sus de l'approche médicale versus l'approche exclusivement médicale. Les limitations potentielles de l'étude sont la sous-représentation des femmes, la faible utilisation d'endoprothèses (stents) chimiquement actives et la durée de suivi limitée à 5 ans.

## Résultats

Les auteurs ont choisi comme critère de jugement primaire l'association d'événements cliniques 'forts' (décès, infarctus documentés selon des critères prédéfinis). Aucun effet bénéfique n'a été observé en faveur de l'angioplastie sur la mortalité, sur les taux d'infarctus ou d'AVC. Deux seules différences sont observées entre les deux approches, mais il ne s'agit pas de critères primaires, ce qui rend les conclusions à leur propos hypothétiques. Le taux de revascularisation durant le suivi est plus élevé dans le groupe traitement médical optimal seul. Une diminution transitoire des plaintes angineuses dans le groupe interventionnel est observée à 3 ans de suivi, 72% du groupe interventionnel n'ont plus de plaintes angineuses, contre 67% du groupe médical ( $p < 0,02$  pour la différence), permettant une réduction du recours aux dérivés nitrés, mais ce bénéfice relatif disparaît à 5 ans. Durant le suivi, 32,6% des patients dans le groupe exclusivement médical subissent une revascularisation contre 21,1% dans le groupe interventionnel.

Cette étude ne permet pas de se prononcer sur un bénéfice potentiel de la mise en place d'une endoprothèse chimique (avec libération progressive d'un médicament) en termes de diminution des réinterventions (montrée dans certaines études) ou en termes de pronostic (non modifié selon les données actuelles). Notons que la part de l'angor stable

dans les indications d'angioplastie est généralement plus faible en Europe par rapport aux Etats-Unis. En Belgique, seulement 40% des angioplasties ont été réalisées dans un tableau de maladie coronaire stable en 2004<sup>1</sup>.

## Autres études

Une méta-analyse<sup>2</sup> évalue les interventions coronaires percutanées versus traitements conservateurs en cas d'ischémie coronarienne non aiguë (au moins une semaine après un syndrome coronarien aigu). Elle inclut 11 RCTs, 2950 patients, dont 25 à 55% ont fait un infarctus du myocarde (dans 8 études). Aucune endoprothèse n'est mise en place dans 5 études, dans 6 autres un stent (métallique) est mis en place chez 40 à 100% des patients (pour les chiffres qui sont donnés). Les traitements conservateurs sont variables selon les études (et leur année de déroulement). Sur un suivi d'un à sept ans, aucune différence statistiquement significative n'est montrée pour les différents critères : décès, décès d'origine cardiaque ou infarctus du myocarde, infarctus du myocarde non fatal, CABG dans le suivi, PCI dans le suivi. Aucune différence n'est observée suivant la mise en place ou non d'un stent. Les auteurs de la méta-analyse mentionnent que les populations des diverses études incluses sont hétérogènes.

Des résultats similaires<sup>3</sup> ont été observés dans une RCT chez des patients stables en phase post-infarctus avec une occlusion persistante de l'artère coronaire responsable de l'infarctus et présentant un critère de haut risque (fraction d'éjection  $< 50\%$  ou occlusion proximale), sur un suivi moyen de 1 059 jours. Ces patients sont soit traités par intervention coronaire percutanée avec mise en place d'une endoprothèse et ajout d'un traitement médical optimal ( $n=1 082$ ) soit soumis à un seul traitement médical optimal ( $n=1 084$ ). Le critère primaire composite est : décès, reinfarctus myocardique, insuffisance cardiaque de grade IV New York Heart Association. Après 4 ans, l'incidence cumulée de cas de critères primaires est de 17,2% dans le groupe avec intervention (PCI) et de 15,6% dans le groupe traitement médical seul, HR 1,16 (IC à 95% de 0,92 à 1,45 ;  $p=0,20$ ). Nous avons déjà commenté dans Minerva<sup>4</sup> une étude montrant, chez des patients présentant une ischémie coronarienne stable avec une lésion limitée à un vaisseau<sup>5</sup>, un nombre moindre d'incidents coronariens et de décès, ainsi qu'une meilleure capacité à l'effort, pour un entraînement physique par comparaison à une angioplastie transluminale percutanée avec mise en place d'une endoprothèse, et ceci à moindre coût.

## ● Conclusion de Minerva

Cette grande étude randomisée montre qu'en présence de plaintes angineuses stables, le recours systématique à l'angioplastie coronaire immédiate en sus d'une prise en charge médicamenteuse et hygiéno-diététique optimale ne permet pas d'améliorer le pronostic (décès et/ou infarctus) sur une période de suivi d'environ 5 ans. Elle confirme une précédente méta-analyse sur ce sujet.

# Antihypertenseurs et survenue de diabète : des différences entre eux ?

- **Question clinique** Certaines classes d'antihypertenseurs peuvent-elles être considérées comme diabéto-gènes, ou, a contrario, d'autres peuvent-elles prévenir la survenue d'un diabète ?

## Analyse

P. De Cort

Remerciements à Ann Van den Bruel pour son avis

## Référence

Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.

## Contexte

Malgré la parution de quatre méta-analyses « classiques » indépendamment l'une de l'autre, montrant que les médicaments antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine diminuent l'incidence de survenue d'un diabète, une hétérogénéité non acceptable apparaît dans les comparaisons entre inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans). Les observations issues de RCTs et de méta-analyses qui montreraient une incidence accrue de diabète avec les diurétiques et les bêta-bloquants se situent dans un même contexte d'hétérogénéité<sup>1</sup>.

## Méthodologie

Méta-analyse en réseau

### Sources consultées

- MEDLINE, Cochrane Library, OvidWeb (de 1966 à septembre 2006)
- listes de références des études.

### Etudes sélectionnées

- RCTs à long terme évaluant des antihypertenseurs chez des patients initialement non diabétiques, enregistrant les nouveaux cas de diabète
- inclusion : 22 RCTs
- exclusion : 8 RCTs incluant initialement des diabétiques, 43 ne mentionnant pas clairement l'incidence de nouveaux cas, 4 en vertu d'une publication double et 3 en fonction de leur protocole particulier.

### Population étudiée

- 143 153 sujets
- caractéristiques anthropométriques et démographiques non rapportées.

## Mesure des résultats

- nombre de sujets développant un diabète sous traitement antihypertenseur
- ni description ni standardisation des critères de diagnostic du diabète.

## Résultats

Survenue de diabète : **Odds ratios** avec le groupe diurétiques comme référence:

	OR	IC à 95%	valeur p
les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)	0,57	0,46 à 0,72	0,0001
inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	0,67	0,56 à 0,80	< 0,0001
antagonistes calciques	0,75	0,62 à 0,90	0,002
placebo	0,77	0,63 à 0,94	0,09
bêta-bloquants	0,90	0,75 à 1,09	0,30

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'en prenant un traitement par diurétiques comme référence, il y a significativement moins de survenue de diabète sous sartans et IEC, et, ensuite, antagonistes calciques puis placebo, sans différence significative pour les bêta-bloquants.

**Financement :** National Institutes of Health.

**Conflits d'intérêt :** le premier auteur a reçu des honoraires et des subsides de recherche de plusieurs firmes pharmaceutiques et le deuxième a bénéficié de paiements pour consultance de la firme Takeda.

1. Elliott WJ. Differential effects of antihypertensive drugs on new-onset diabetes? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:249-56.
2. Thomas L. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statist Med* 2002;21:2313-24.
3. Bosch J, Yusuf S, Cerstein HC, et al; DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.
4. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-47.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
6. De Cort P. L'étude ALLHAT: les diurétiques en premier choix pour traiter l'hypertension artérielle. *MinervaF* 2003;2(5):73-6.
7. Verdecchia P, Reboldi C, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963-9.

## Considérations sur la méthodologie

Les auteurs commencent par tracer une trame unissant les différentes études comparant les mêmes antihypertenseurs, entre eux ou versus placebo. Une méta-analyse classique est ensuite réalisée avec comme critère de jugement la survenue d'un diabète. Le critère de jugement (diabète) n'est mentionné comme tel que dans une seule étude (l'étude DREAM<sup>3</sup>), et en tant qu'effet indésirable parmi les autres dans la plupart des études. Les auteurs mentionnent l'existence d'une hétérogénéité dans la méta-analyse initiale sans en préciser le calcul. Lors d'une étape ultérieure, les Risques Relatifs obtenus sont testés quant à leur « incohérence » suivant le programme de Thomas Lumley<sup>2</sup> pionnier de cette nouvelle méthode d'analyse statistique<sup>4</sup>. Une évaluation de l'incohérence ou de la dissemblance des études est réalisée. Les auteurs obtiennent un  $\omega=0,00017$ , valeur très basse plaçant pour une bonne consistance interne des paramètres choisis.

Le lecteur et clinicien attentif se pose quand même quelques questions. Différentes méta-analyses classiques reprises dans cette publication, première étape pour réaliser une méta-analyse en réseau, montrent une hétérogénéité significative. Comment n'apparaît-elle pas dans la mesure de l'incohérence ? La définition diagnostique du diabète sucré n'est pas du tout standardisée. Certaines études sont basées sur la seule déclaration du patient (HOPE), la plupart sur une détermination de la glycémie à jeun et sporadiquement sur une épreuve d'hyperglycémie orale provoquée (EHOP). Les valeurs seuils pour le diagnostic du diabète ont, de plus, varié dans le déroulement des études. Quel est l'apport de la mesure de cette « incohérence » ? Les auteurs admettent qu'il s'agit d'une nouvelle méthode statistique et que, pour cette raison, les valeurs de référence pour ce paramètre sont encore à fixer.

## Mise en perspective des résultats

Les résultats observés dans cette étude peuvent être exprimés différemment. La référence pourrait être l'effet du placebo sur la survenue d'un diabète, d'autant plus que l'incidence de diabète dans une population de patients hypertendus est importante. Les auteurs mentionnent bien ces calculs, sans les mettre en exergue (pas de graphique, pas de mention dans le résumé). Dans cet abord des résultats, aucune différence significative n'est observée pour la survenue d'un diabète entre le groupe placebo et les groupes IEC, sartans ou même bêta-bloquants ! Seul, le groupe de patients traités initialement par des diurétiques montre un risque légèrement accru (OR 1,30 ; IC à 95% de 1,07 à

1,58 ;  $p=0,009$ ) et celui des sujets sous sartans donne un risque légèrement diminué (OR 0,75 ; IC à 95% de 0,61 à 0,91 ;  $p=0,003$ ) pour la survenue d'un diabète.

## Valeur d'hypothèse

Cette méta-analyse en réseau, avec les réserves précitées au point de vue méthodologique, peut tout au plus confirmer qu'un médicament du système rénine-angiotensine-aldostérone a une influence plus favorable sur le métabolisme glucidique qu'un diurétique. L'étude DREAM<sup>3</sup> qui évalue, sur 3 ans, un traitement par IEC (ramipril) chez 5 269 patients à risque cardiovasculaire bas, mais avec EHOP pathologique, en termes de prévention du diabète et des décès comme critères primaires. Elle est également incluse dans la présente méta-analyse, même si la plupart de ses participants sont normotendus. Cette RCT ne montre pas de diminution significative de l'incidence de diabète, ni de décès ; elle note cependant une régression plus fréquente vers une normoglycémie sous ramipril (critère secondaire ; OR 1,16 ; IC à 95% de 1,07 à 1,27 ;  $p=0,0001$ ). Si le ramipril a un effet favorable sur le métabolisme glucidique, celui-ci est limité et ne se traduit pas, sur une durée restreinte de 3 ans, par un bénéfice en termes d'événements cardiovasculaires ou de décès. Rappelons aussi, dans ce contexte, la méta-analyse en réseau de Psaty<sup>4</sup> ( $n=192\ 478$ ). Celle-ci n'évalue pas précisément le risque de survenue d'un diabète ; l'évaluation des résultats pour les critères forts montrent que cette éventuelle survenue n'influencerait que légèrement ou pas du tout les résultats cliniques. Dans l'étude ALLHAT<sup>5,6</sup> également, les diurétiques préviennent les incidents coronariens et l'infarctus non fatal aussi bien chez les diabétiques que chez les autres. Verdecchia<sup>7</sup> a publié les résultats d'une étude de cohorte de 795 patients hypertendus, naïfs de traitement antihypertenseur, dont 6,5% de diabétiques au départ. Après environ 6 ans, 5,8% des personnes développent un diabète nouveau sous antihypertenseur, soit 53,5% des personnes sous diurétique et 30,4% des sujets sans diurétique ( $p=0,004$ ). La glycémie initiale et un traitement diurétique semblent deux variables explicatives. Il reste à savoir si ce diabète survenu sous traitement est aussi à risque de provoquer des événements cardiovasculaires. D'autre part, les diurétiques à faible dose n'influencent pas défavorablement les critères cardiovasculaires primaires, au contraire. Les études individuelles sont cependant de trop courte durée et non protocolées pour évaluer ce critère ; une évaluation correcte reste indispensable. Qu'un traitement antihypertenseur avec un sartan apporte une réduction de l'incidence de diabète est une intéressante hypothèse mais reste à confirmer.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse ne montre finalement pas de différence statistiquement significative pour la survenue d'un diabète entre différents traitements antihypertenseurs : IEC, sartans, antagonistes calciques, bêta-bloquants et placebo. Seuls les diurétiques montrent une faible augmentation du risque. A défaut d'études probantes, protocolées pour juger le risque de survenue d'un diabète de type 2 sous traitement antihypertenseur, diurétique particulièrement, avec évaluation des implications cliniques éventuelles, les guides de pratique belges et les conclusions de la conférence de consensus restent d'application : les diurétiques thiazidiques à faible dose restent un premier choix en cas d'hypertension essentielle non compliquée. En cas de diabète de type 2 sans néphropathie, les diurétiques thiazidiques à faible dose restent, aux côtés des IEC (ou des sartans en cas d'intolérance aux IEC) un traitement de premier choix.

# Une alimentation à base de soja prévient-elle une allergie alimentaire chez de jeunes enfants ?

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité d'une alimentation adaptée à base de soja, versus allaitement maternel, alimentation à base de lait de vache maternisé, ou alimentation par hydrolysats, en prévention de l'allergie ou intolérance alimentaire chez des enfants sans ces symptômes ?

## Analyse

I. Hoffman, N. Baeck,  
T. Ysenbaert, T. Poelman

## Référence

Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

## Contexte

Un allaitement maternel exclusif à long terme est associé à une incidence moindre d'allergies<sup>1,2</sup>. Les nourrissons sont souvent nourris en complément ou ensuite durant de courtes ou longues périodes avec des laits de vache maternisé ou à base de soja. Depuis 1929, une alimentation à base de soja est utilisée chez les enfants allergiques au lait de vache<sup>3-5</sup>, mais il n'est toujours pas établi qu'un tel régime puisse réduire le risque de survenue d'une allergie ou d'une intolérance alimentaire chez des enfants sans anamnèse de tels symptômes.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL
- références dans les études, synthèses et guides de pratique.

### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées ou **quasi-randomisées** évaluant le lait de soja versus lait maternel, maternisé ou hydrolysé chez des nourrissons de moins de 6 mois, avec moins de 20% de sorties d'étude
- 3 études comparant lait de soja et lait maternisé ; suivi des enfants variant de 4 à 10 ans ; n de 50, 235 et 487
- pas d'étude comparant lait de soja et allaitement maternel ou hydrolysats.

### Population étudiée

- enfants de moins de 6 mois
- sans allergie alimentaire mais à haut risque d'allergie: asthme, eczéma, rhume des foins chez un parent au premier degré.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : incidence d'allergie (générale), incidence d'allergie spécifique (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique, allergie au lait de vache, allergie au soja), intolérance alimentaire
- critères secondaires : biométrie et état de nutrition, aspects financiers
- analyse en **modèle d'effets fixes et aléatoires**.

## Résultats

Comparaisons limitées au lait de soja versus lait maternisé, avec suivi sur une longue période (*voir tableau*).

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une alimentation non maternelle à base de protéines de soja ne peut être recommandée en prévention d'une allergie ou intolérance alimentaire chez des nourrissons à haut risque pour ces symptômes. D'autres recherches sont indiquées pour préciser le rôle d'une alimentation à base de soja en prévention d'une allergie ou d'une intolérance alimentaire chez des enfants chez lesquels un allaitement maternel n'est pas possible, avec des cas d'allergie ou d'intolérance aux protéines du lait de vache dans la famille.

**Financement** : NSW Centre for Perinatal Health Services Research, University of Sydney, Australie.

**Conflits d'intérêt** : pas de conflits d'intérêt mentionnés pour la méta-analyse. Deux études ont bénéficié de subsides de l'industrie alimentaire.

Tableau : Risque relatif (avec IC à 95%) d'apparition dans l'enfance de : allergie, asthme, eczéma, rhinite allergique, urticaire, allergie aux protéines du lait de vache, allergie aux protéines du soja (analyse en modèle d'effets aléatoires).

Critère	Nombre d'études	Risque relatif	IC à 95%
Allergie (en général)	2	0,67	0,18 à 2,46
Asthme	3	0,71	0,26 à 1,92
Eczéma	2	1,57	0,90 à 2,75
Rhinite allergique	2	0,69	0,06 à 8,00
Urticaire	1	0,36	0,11 à 1,18
Allergie aux protéines du lait de vache	1	1,09	0,45 à 2,62
Allergie aux protéines du soja	1	3,26	0,36 à 29,17

## Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont exploré la littérature de manière systématique, mais leur quête se résume à 3 études correspondant à leurs critères de sélection. Ces 3 études ne sont guère récentes (1966, 1979 et 1988). L'évaluation de la qualité méthodologique de ces études montre que le processus de randomisation n'est précisé que dans une d'entre elles, sans insu de l'intervention pour les trois et avec un insu du critère de jugement dans une seule des trois. La proportion de sorties d'études est mentionnée et varie de 4 à 16% selon l'étude. Une hétérogénéité statistique importante est observée, avec analyse en modèle d'effets aléatoires à la clef. Il faut souligner que les chiffres de survenue d'allergie survenant dans l'enfance diffèrent dans le texte et dans le résumé. Deux des trois études sont financées par des firmes productrices d'aliments pour bébés.

## Mise en perspective des résultats

Une définition de référence précise pour une allergie ou une intolérance alimentaire n'est pas donnée. Chaque étude se base sur le jugement clinique d'un médecin pour déterminer l'incidence d'asthme, de rhinite allergique, d'eczéma atopique ou d'allergie alimentaire. Une étude utilise les tests RAST pour les IgE au lait de vache et de soja (découverts fin des années 60). Une autre a recours à des priktests et à des mesures du débit expiratoire de pointe. Il n'y a pas de critères de jugement secondaires évalués. Une hétérogénéité clinique est également présente. Le lait de soja est comparé au lait de vache chez des enfants qui n'ont pas préalablement reçu d'allaitement maternel, chez des enfants qui ont arrêté celui-ci et, enfin, chez des enfants qui le poursuivent. Plusieurs co-interventions sont effectuées :

restriction de lait de vache chez la mère par exemple. Ces éléments ajoutés à l'absence de précision des critères de jugement ne nous permettent pas de conclure quant au rôle d'une alimentation à base de soja en prévention de l'allergie. La puissance des études est probablement trop faible pour montrer un éventuel effet favorable d'une alimentation à base de soja, particulièrement du fait du nombre faible d'enfants inclus (50, 235 et 487). Aucune conclusion n'est possible concernant l'allergie à l'adolescence ou à l'âge adulte étant donné la durée du suivi (4 à 10 ans).

## Autres études

Le consensus de l'American Academy of Pediatrics, l'ES-PGHAN Committee on Nutrition et la Vlaamse Vereniging voor Kindergeneeskunde<sup>4-6</sup> mentionnent qu'une alimentation à base de soja n'a aucune plus value par rapport à une alimentation basée sur du lait de vache pour une prévention de l'allergie, ce qui correspond, dans les grandes lignes, aux conclusions de la présente synthèse méthodique. Une alimentation à base de soja n'est pas hypoallergénique mais peut être un bon choix en cas d'allergie IgE médiée aux protéines du lait de vache après l'âge de 6 mois<sup>1</sup>. Ce type d'allergie n'est présent, selon la littérature, que dans 8-14% des cas, ce qui est manifestement moins que ce qui est généralement admis.

Une autre Cochrane Review observe que, chez des enfants à haut risque, ni une alimentation partiellement hydrolysée ni une alimentation totalement hydrolysée ne diminue, versus un lait maternisé, l'incidence d'allergie (générale, alimentaire ou eczéma, asthme) dans l'enfance<sup>7</sup>. Cette synthèse ne localise cependant aucune étude comparant laits hydrolysés et alimentation à base de soja.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre qu'une alimentation basée sur le soja n'est pas plus efficace que du lait de vache maternisé en prévention d'une allergie dans l'enfance chez des nourrissons à haut risque d'allergie (parent au premier degré allergique). Chez de tels enfants, un allaitement maternel jusqu'à l'âge d'un an reste un premier choix pour prévenir une allergie ultérieure.

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
2. Muraro A, Dreborg S, Halken S. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291-307.
3. Turck D. Soy protein for infant feeding : what do we know ? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:360-5.
4. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Coulet O. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-61.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt 1):148-53.
6. Werkgroep voeding Vlaamse Vereniging Kindergeneeskunde. Richtlijnen over borstvoeding en kunstvoeding voor zuigelingen van 0 tot 12 maanden. <http://users.skynet.be/sky86240/borstenkunstvoeding.htm>
7. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

# Efficacité des infiltrations avec un corticostéroïde dans le syndrome du canal carpien ?

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité d'une infiltration locale avec un corticostéroïde versus placebo et versus autre intervention non chirurgicale dans le traitement du syndrome du canal carpien idiopathique ?

## Analyse

T. Poelman

## Référence

Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

## Contexte

Des études rétrospectives et des études prospectives non randomisées évaluant l'efficacité des infiltrations avec un corticostéroïde chez des patients présentant un syndrome du canal carpien montrent des résultats contradictoires. Comme une partie importante des patients présentant des symptômes légers à modérés (tels qu'insensibilité intermittente, paresthésies et douleurs) guérit spontanément, l'efficacité de ces infiltrations ne peut être montrée que grâce à des études contrôlées.

## Méthodologie

Synthèse méthodique

### Sources consultées

- Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials register, MEDLINE, EMBASE, CINAHL
- liste de références et auteurs des articles trouvés
- articles non publiés recherchés via la Canadian Society of Clinical Neurophysiology et l'American Association of Electrodiagnostic Medicine.

### Études sélectionnées

- études randomisées et **quasi-randomisées** dans lesquelles au moins un groupe reçoit une injection de corticostéroïdes dans le canal carpien
- les groupes contrôles reçoivent des traitements conservateurs tels que corticostéroïdes systémiques, AINS ou attelles
- 25 études trouvées ; 12 études (n=671) incluses.

### Population étudiée

- patients présentant un syndrome du canal carpien au niveau d'une ou des deux mains
- critères d'exclusion : anamnèse d'intervention au niveau du ligament annulaire antérieur du tarse, autre atteinte nerveuse périphérique (polyneuropathie)
- âge des participants non mentionné ; ratio hommes/femmes de 1 sur 5 dans 2 études
- symptômes présents depuis plus de trois mois dans 2 études ; depuis moins d'un an dans 1 étude.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : amélioration clinique (de préférence fonctionnelle ou de la qualité de vie) après 3 mois de suivi
- critères de jugement secondaires : amélioration des paramètres neurophysiologiques, amélioration clinique endéans les 3 mois et après un suivi d'un an, nécessité d'une opération, amélioration de la qualité de vie, incapacité de travail
- en fonction du résultat du Chi<sup>2</sup> pour l'hétérogénéité, analyse en **modèle d'effets fixes** ou **aléatoires**.

## Résultats

- critère de jugement primaire : seule l'amélioration subjective des symptômes est évaluée dans toutes les études (*voir tableau*).
- comparaisons effectuées ne montrant pas de différence significative : injection de faibles doses versus de fortes doses de corticostéroïdes, corticostéroïdes à longue versus à courte durée d'action, une versus deux injections, point d'injection proximal versus distal.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une infiltration de corticostéroïde en cas de syndrome du canal carpien apporte une amélioration clinique supérieure à celle d'un placebo, un mois après l'injection. Une amélioration significative au-delà d'un mois après l'injection n'est pas montrée. Deux injections n'apportent pas de plus-value par rapport à une seule. Une infiltration de corticostéroïde donne des résultats supérieurs par rapport à un corticostéroïde oral à trois mois (après l'infiltration). Après deux mois, il n'y a plus de différence clinique significative entre les infiltrations de corticostéroïdes et l'administration d'AINS associée au port d'une attelle.

**Financement** : pas de sponsor.

**Conflits d'intérêt** : aucune mention

Tableau : Amélioration subjective des symptômes (RR ou différence moyenne avec IC à 95%) des différents traitements du syndrome du canal carpien.

Traitement	Suivi	N	n	Effet	IC à 95%
Infiltration de corticostéroïde vs placebo	≤ 1 mois	2	141	RR 2,58	1,72 à 3,87
Infiltration de corticostéroïde vs corticostéroïde oral	3 mois	1	60	DMP - 7,10	-11,68 à -2,52
Infiltration de corticostéroïde vs corticostéroïde intramusculaire	1 mois	1	37	RR 3,17	1,02 à 9,87
Infiltration de corticostéroïde vs AINS + attelle	2 mois	1	23	DMP 0,10	-0,33 à 0,53

RR = risque relatif ; DMP = différence moyenne pondérée ; N = nombre d'études ; n = nombre de patients

## Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont utilisé une méthodologie validée par la Cochrane Collaboration. La sélection des études a été réalisée par trois personnes indépendamment l'une de l'autre, non en insu cependant du nom des auteurs, des institutions de recherche et de la revue publiant l'étude sélectionnée. Seules les deux études qui ont évalué l'efficacité d'une infiltration locale avec un corticostéroïde versus placebo sont de bonne qualité méthodologique (score de Jadad de 5). Le score de Jadad pour les autres études est inférieur à 3.

Les auteurs ont utilisé comme gold standard pour le diagnostic du syndrome du canal carpien le 'Practice parameter for carpal tunnel syndrome' de l'American Academy of Neurology (voir site web)<sup>1</sup>. Toutes les études incluses répondent-elles à cette définition ? Elles ont toutes (à une exception près) eu recours à des examens cliniques et électrophysiologiques pour arriver à poser un diagnostic correct de syndrome du canal carpien. La disparité entre des plaintes de sensibilité diminuée, de douleur, de picotements dans le territoire du nerf médian (prévalence de 14,4%) versus syndrome du canal carpien diagnostiqué sur base clinique et électrophysiologique (prévalence de 2,7%) est en effet grande<sup>2</sup>. La seule information figurant dans la plupart des études concernant la sévérité de l'atteinte est l'exclusion des patients présentant une atrophie de l'éminence thénar. La durée des symptômes (si mentionnée) varie de six mois à quatre ans. Cette durée est, selon une précédente étude d'observation, un indicateur important pour déterminer l'efficacité d'un traitement par infiltration avec un corticostéroïde<sup>3</sup>.

## Efficacité des infiltrations avec un corticostéroïde

Aucune des études ne mentionne le critère d'évaluation primaire choisi par les auteurs de cette synthèse méthodique. Elles ont toutes évalué l'amélioration subjective (« absence de symptômes » ou « symptômes a minima ne nécessitant plus de traitement ») ce qui ne nous renseigne guère sur l'ampleur de l'évolution de la sévérité de symptômes spécifiques par rapport aux données initiales. En outre, les résultats concernant les critères fonctionnels et la qualité de vie sont très pauvres. Une des études comparant une infiltration avec un corticostéroïde versus placebo<sup>4</sup>

est effectuée chez des patients présentant un syndrome du canal carpien sévère (80% des participants ne présentaient plus de potentiel d'action pour le nerf médian). Les résultats observés un mois après l'injection ne sont plus fiables, le respect de l'insu ayant été levé.

## Infiltration avec un corticostéroïde versus autres traitements

Les études comparant injection de corticostéroïde et usage oral ou intramusculaire de corticostéroïde, ne mentionnent pas si l'effet de l'infiltration persiste au-delà de trois mois. Le groupe utilisant des corticostéroïdes oraux présente davantage d'effets indésirables (dyspepsie, insomnie, polyphagie). L'étude qui compare une infiltration avec un corticostéroïde avec la prise d'AINS et port d'une attelle présente une puissance insuffisante (n=23) pour pouvoir montrer une différence d'efficacité entre les traitements. Cette synthèse méthodique n'a pas recherché d'études comparant un traitement conservateur avec la chirurgie. Nous avons précédemment analysé dans Minerva une étude montrant que deux infiltrations successives semblent plus efficaces, à court terme mais non à long terme, que la chirurgie et ceci après un échec thérapeutique d'au moins deux semaines du port d'une attelle et de prise d'un AINS<sup>5</sup>.

## En pratique

Une recherche dans TripDatabase et MEDLINE n'a pas permis de trouver de guides de pratique pour le traitement du syndrome du canal carpien. Nous ne savons pas, actuellement, quel traitement en particulier présente plus d'efficacité, pour quel type de patient, pour quel stade de sévérité clinique et électrophysiologique, en fonction de la durée des symptômes. De plus, nous savons que chez certains patients? les symptômes s'améliorent spontanément endéans les six mois<sup>6</sup>. Cette évolution favorable est confirmée dans une étude récente, qui démontre en outre qu'une durée brève des symptômes laisse envisager un bon pronostic<sup>7</sup>. Nous ne disposons pas de données chiffrées concernant les risques iatrogènes tels qu'une rupture tendineuse ou une atteinte nerveuse causée par une infiltration de corticostéroïde.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique montre que chez des patients atteints d'un syndrome du canal carpien (sévére), une infiltration avec un corticostéroïde apporte une amélioration subjective des plaintes supérieure à celle de l'injection d'un placebo, un mois après l'injection. Au-delà d'un mois, aucune différence n'est observée. L'efficacité relative des infiltrations de corticostéroïdes versus autres traitements conservateurs devrait faire l'objet d'études supplémentaires.

1. American Academy of Neurology. Practice parameter for carpal tunnel syndrome. *Neurology* 1993;43:2406-9.
2. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-8.
3. Gelberman RH, Aronson D, Weisman MH. Carpal tunnel syndrome. Results of a prospective trial of steroid injection and splinting. *J Bone Joint Surg* 1980;62:1181-7.
4. Dammers JW, Veering MM, Vermeulen M, et al. Injection with methylprednisolone proximal to the carpal tunnel: randomised double blind trial. *BMJ* 1999;319:884-6.

5. Barbier O, Chevalier P. Infiltration ou chirurgie pour le syndrome du canal carpien ? *MinervaF* 2006;5(1):14-6.
6. Futami T, Kobayashi A, Wakabayashi N. Natural history of carpal tunnel syndrome. *J Jpn Soc Surg Hand* 1992;9:128-30.
7. Padua L, Padua R, Aprile I, et al. Multiperspective follow-up of untreated carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Neurology* 2001;56:1459-66.

- **Question clinique** Quels sont l'efficacité et le risque suicidaire et/ou de tentative de suicide avec des antidépresseurs pour la dépression, le trouble obsessionnel compulsif et autres troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent ?

## Analyse

G. Pieters

## Référence

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-96.

## Contexte

La Food and Drug Administration (FDA) a enjoint, en 2005 aux E.-U., suite à une méta-analyse concernant les antidépresseurs chez les enfants et adolescents, les fabricants de ces médicaments d'inclure un avertissement dans leur notice à propos du risque d'idéation suicidaire chez des enfants (et en mai 2007 également chez les jeunes adultes âgés de 19 à 24 ans). Une polémique importante a suivi dans les milieux psychiatriques.

## Méthodologie

Synthèse méthodique

### Sources consultées

- Pubmed (1988 à juillet 2006)
- études pertinentes identifiées par les agences de médicaments aux E.-U. et R.-U.
- résumés de réunions scientifiques publiés
- registres d'études cliniques et auteurs.

### Etudes sélectionnées

- études cliniques randomisées publiées ou non, comparant un antidépresseur de seconde génération (non tricyclique ou IMAO) à un placebo, dans l'indication trouble dépressif majeur (TDM), trouble obsessionnel compulsif (TOC) ou autre trouble anxieux
- inclusion : 27 RCTs, 15 pour TDM (n=3430), 6 pour TOC (n=718) et 6 pour autres troubles anxieux (n=1 162)
- exclusion : **études avec permutation**, avec seulement un comparateur actif, avec traitement comportemental cognitif ajouté, avec recrutement non terminé ou dont le premier auteur ne peut livrer les données
- durée moyenne d'étude : 8 semaines pour TDM, 11 semaines pour les autres.

### Population étudiée

Patients de moins de 19 ans.

## Mesure des résultats

- pourcentage de répondeurs
- évolution des symptômes (fin d'étude par rapport au début)
- critère primaire de risque : idéation suicidaire ou tentative de suicide (ou préparation)
- analyse en **modèle d'effets aléatoires**
- **NST** et **NNN** calculés.

## Résultats

- TDM : répondeurs 61% pour les antidépresseurs, 50% pour le placebo, différence sommée de 11% (IC à 95% de 7 à 15) ; NST 10 (7 à 15) ; suicides et tentatives de suicide 2% pour les antidépresseurs, 1% pour le placebo, différence de 1% (-0,1 à 2) ; NNN 112
- TOC : répondeurs 52% pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), 32% pour le placebo, différence sommée de 20% (13 à 27) ; NST 6 (4 à 8) ; suicides et tentatives de suicide : différence de 0,5% (-1 à 2) ; NNN 200
- autres troubles anxieux : répondeurs 69% pour les antidépresseurs, 39% pour le placebo, différence sommée de 37% (32 à 52) ; NST 3 (2 à 5) ; forte hétérogénéité ; suicides : 1% pour les ISRS, 0,2% pour le placebo, différence de 0,7% (-0,4 à 2) ; NNN 143
- pas de suicide réussi ; pour les adolescents, risque suicidaire plus important (groupes placebo) en cas de TDM que pour les autres indications ; pour les enfants, risque accru uniquement pour la fluoxétine versus placebo.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, versus placebo, les ISRS présentent une efficacité limitée dans le traitement d'un trouble dépressif majeur, intermédiaire en cas de trouble obsessionnel compulsif et plus importante en présence d'un autre trouble anxieux chez un enfant ou un jeune de moins de 19 ans.

**Financement :** National Institute of Mental Health qui n'a joué aucun rôle dans les différentes étapes de cette recherche.

**Conflits d'intérêt :** différents auteurs mentionnent avoir pris part à des études financées par des producteurs d'antidépresseurs.

1. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:865-72.
2. Brent D. Antidepressants and suicidal behavior: cause or cure? *Am J Psychiatry* 2007;164:989-91.
3. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, et al. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007;164:884-91.

4. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007;164:1356-63.
5. Leckman JF, King RA. A developmental perspective on the controversy surrounding the use of SSRIs to treat pediatric depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1304-6.

## Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse repose en grande partie sur les mêmes études que celles qui figurent dans le rapport de la FDA ; ses conclusions sont cependant quelque peu différentes. Les analyses portent sur 3 indications, ce qui est important, permettant une interprétation plus nuancée des observations : un traitement d'un trouble dépressif par un ISRS paraît moins bien scientifiquement étayé, surtout chez les jeunes enfants, que celui d'un autre trouble anxieux que le TOC. Une période de trouble dépressif plus prolongée chez un jeune péjore l'issue du traitement, ce qui plaide pour un diagnostic et un traitement (médicamenteux) précoces. Les troubles anxieux précèdent souvent une dépression chez les enfants et ces troubles semblent donc mieux répondre aux ISRS, arguments supplémentaires pour un diagnostic et un traitement rapides. L'âge module également l'issue du traitement des troubles anxieux, sans doute parce que les enfants les plus jeunes présentant des angoisses de séparation plus fréquentes semblent moins bien répondre aux ISRS.

Les limites de l'étude restent importantes : l'exclusion, dans les études, des jeunes adultes et des enfants présentant un risque suicidaire marqué, affaiblit la validité méthodologique de l'estimation du deuxième critère de jugement primaire, le risque suicidaire (tentatives et idéation) ; l'inférence de ces résultats dans la pratique clinique est moins fiable. Il n'est cependant pas exclu qu'un traitement par antidépresseur actif à de (jeunes) patients à risque suicidaire élevé ne diminue ce risque. Dans les études originales, cet effet indésirable est rapporté spontanément et il n'est classifié qu'ensuite en idéation suicidaire, tentative de suicide ou préparation d'un suicide. Quel est l'objet de la mesure : réellement l'idéation et le comportement suicidaires induits par le médicament ou seulement l'impact du médicament sur la mention spontanée de cette idéation suicidaire ?

## Autres études

La discussion concernant un risque accru versus un rôle préventif des antidépresseurs en matière de comportement suicidaire est encore en cours. Des études d'observation et d'intervention apportent des résultats contradictoires sur la

relation entre traitement et comportement suicidaire. Une étude cas-contrôles récente montre un risque suicidaire multiplié par 1,5 en cas de traitement par antidépresseur versus absence chez des enfants et des adolescents<sup>1</sup>. Des critiques soulignent qu'une décade de diminution des chiffres de suicide chez les adolescents a pris fin en 2004 avec une augmentation de 18% par rapport à l'année précédente<sup>2</sup>. La concordance dans le temps est cependant insuffisante pour établir un lien causal avec les avertissements de la FDA. Une enquête montre l'efficacité de cette mise en garde de la FDA : réduction significative de diagnostic de dépression chez l'enfant et de traitement par ISRS, principalement chez les pédiatres et les médecins de première ligne<sup>3</sup>. De 1999 à 2004, le diagnostic de dépression chez l'enfant augmente de 3 à 5 pour 1 000 dans une grande cohorte (n=65 349) ; après les avertissements de la FDA, ce taux rétrograde aux valeurs observées en 1999. Le pourcentage de personnes déprimées ne recevant pas d'antidépresseurs est multiplié par 3 par rapport aux prévisions, avec une diminution de 60% des prescriptions d'ISRS. Une augmentation significative d'alternatives de traitements n'est pas observée. Une étude chez des adultes montre une évolution semblable<sup>4</sup>.

## Pour la pratique

La prudence reste le maître mot d'un traitement par ISRS chez l'enfant. Nous pouvons utiliser les résultats de la méta-analyse évaluée ici pour informer les patients et leurs familles des avantages et risques dans des indications et groupes d'âge spécifiques. Nous manquons cependant de données scientifiques concernant les effets à long terme sur le développement cérébral de l'enfant et des jeunes ; des données d'études animales ne sont pas rassurantes à ce propos<sup>5</sup>. Des études prospectives sur ces questions de recherche sont rapidement indispensables. Entretemps, le clinicien suivra de près les patients (particulièrement les plus jeunes) prenant un antidépresseur quant au risque suicidaire. Une attention soutenue est de mise pour des groupes d'enfants à risque suicidaire, tels des enfants de parents souffrant d'une pathologie affective ou victimes de sévices sexuels.

## Recommandation de Minerva

Cette étude montre que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont une efficacité limitée dans le trouble dépressif majeur, modérée dans le trouble obsessionnel compulsif et importante dans les autres troubles anxieux chez les enfants et les adolescents. D'autre part, cette étude confirme un risque accru de suicide avec les ISRS dans ces indications pour ces groupes d'âge. Ces observations doivent inciter les psychiatres qui suivent des enfants ou des adolescents à informer correctement ceux-ci et leurs parents, à poser l'indication avec rigueur et à assurer un suivi strict.

### Analyse

L. Paquay  
P. De Cort

### Référence

Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-84.

### Contexte

Les escarres de décubitus constituent un problème important principalement dans le contexte des soins de santé de patients chroniques. Le coût lié à leur traitement est élevé. Les preuves de l'efficacité de mesures et de matériel divers utilisés pour leur prévention sont peu nombreuses.

### Méthodologie

Synthèse méthodique

#### Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE et CINAHL jusqu'en juin 2006
- UMI Proquest Digital Dissertations
- ISI Web of Science, Cambridge Scientific Abstracts
- listes de références des articles sélectionnés.

#### Etudes sélectionnées

- RCTs reprenant des critères cliniques pertinents (p ex incidence d'escarres de décubitus)
- 59 RCTs sélectionnées parmi 763 publications ; 13 845 patients
- critères de qualité utilisés : 6 des 10 critères CLEAR NPT (voir cadre) pour l'évaluation des RCTs non pharmacologiques; seules 3 études satisfont à tous les critères ; 7 ne satisfont qu'à un seul critère.

#### Population étudiée

Toutes les études sélectionnées ont été réalisées en institution de soins : hospitalisation aiguë (70% des patients inclus), institutions pour soins chroniques (17%), services de revalidation (2,5%) et institutions mixtes (12,5%).

### Mesure des résultats

Diminution ou non des escarres de décubitus dans le groupe intervention.

### Résultats

#### Interventions ciblant une remédiation à la mobilité réduite

- 51 études avec un suivi variant de 1 à 224 jours ; n=11 551
- *matelas et coussins répartissant les charges de manière statique* (eau, air, gel ou mousse) et *systèmes dynamiques* (matelas à pression alternée, matelas à chambres à air séparées, coussins remplis de gel) : 16 études dont 4 dans des unités de soins chroniques comparant un système statique avec un matelas standard : seuls des protège-matelas en mousse ou en peau de mouton (N=2) semblent supérieurs à des protège-matelas standard, en soins chroniques ; 14 études dont 3 effectuées lors de soins chroniques comparent matériel statique et dynamique, sans montrer de différence dans la prévention d'escarres en soins chroniques

- *changement de position* toutes les 4 heures avec un matelas spécial versus changement de position toutes les 2 heures avec un matelas normal : une seule étude, de piètre qualité méthodologique, effectuée en soins chroniques, montre une incidence moindre d'escarres avec la première intervention
- *exercices de continence* : une étude ne montre pas d'effet.

#### Interventions ciblant l'amélioration de l'état nutritionnel

Cinq études sur un suivi de 14 à 182 jours ; n=1 475 : 1 seule étude en soins chroniques, sans différence observée entre un régime avec suppléments et un régime standard.

#### Interventions ciblant l'amélioration de l'état cutané

Trois études avec un suivi de 21 à 30 jours : aucune étude effectuée pour des soins chroniques.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs de cette synthèse méthodique concluent que des supports de repos favorables, le repositionnement du patient, l'optimisation de l'état nutritionnel et l'humidification de la peau au niveau du sacrum sont des méthodes efficaces de prévention des escarres de décubitus. Ils réclament cependant des études avec méthodologie correcte, évaluant également les aspects coût/efficacité de ces interventions.

**Financement :** Canadian Institutes of Health Research, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care.

**Conflits d'intérêt :** les auteurs signalent l'absence de mention de conflits d'intérêt dans les études originales ; les institutions finançant la synthèse méthodique ne sont intervenues à aucun moment dans celle-ci.

#### Critères CLEAR NPT

1. Randomisation correcte
2. Secret de l'attribution correct
3. Insu correct des patients si possible
4. Insu correct des évaluateurs
5. Programme de suivi solide
6. Analyse in intention de traiter

## Considérations sur la méthodologie

Au terme d'une recherche correcte, les auteurs ne se sont pas, à juste titre, aventurés dans une méta-analyse. Les RCTs sommées sont déjà, à première vue, fort différentes au point de vue question de recherche, méthodologie et critère d'évaluation. Dans un souci d'apporter quelque structure dans une variété importante de protocoles, les auteurs ont regroupé les études par domaine d'intervention : mobilité, état nutritionnel et soins cutanés. Une hétérogénéité clinique importante persiste cependant entre les études ainsi regroupées, encore renforcée par les contextes différents : hôpital, maisons de soins, centres de revalidation. Quelle extrapolation possible en première ligne de soins ? La durée des études varie de 1 à 224 jours.

Malgré la mention d'un score, classique, de Jadad, la qualité méthodologique des différentes RCTs est surtout évaluée suivant les critères CLEAR NPT pour les études non pharmacologiques : seules 3 études sur les 59 incluses ont un score acceptable. La qualité d'une synthèse dépend de la qualité des études qu'elle inclut, ce qui pose question pour celle-ci. Nous ne pouvons également pas exclure un biais de publication, l'inventaire des études montrant un nombre important de petites études, avec probabilité de non publication de celles présentant un résultat négatif. Nous ne pouvons l'affirmer, entre autres au vu de l'absence d'un funnel plot. L'existence d'une hétérogénéité statistique n'est pas à évoquer dans un tel contexte. Cet article se résume à une accumulation d'études sans calcul statistique possible, ce qui ne permet pas non plus de tirer de conclusions. Intéressant, important, mais un premier pas seulement sur la route encore longue vers l'evidence-based medicine.

## En perspective des guides de pratique belges

Malgré la faiblesse méthodologique de cette étude, les auteurs estiment que des conclusions peuvent être tirées pour la pratique. Celles-ci sont cependant en contraste flagrant avec les recommandations formulées dans le guide de pratique belge pour la prévention des escarres de décubitus<sup>1</sup>. Les auteurs de ce texte de consensus ne peu-

vent également se baser sur des méta-analyses, mais leur interprétation de la littérature disponible (plus large que les références incluses dans cette synthèse) semble plus transparente. Ils affirment que pour la prévention des escarres les peaux de mouton, mais aussi les frictions à la glace, les pansements (gras) protecteurs, la chaleur locale, l'éosine, les huiles d'escarre et bandages ne sont pas indiqués<sup>1</sup>. D'autre part, en ce qui concerne l'optimisation de l'état nutritionnel, le guide de pratique belge mentionne que l'évaluation de l'état nutritionnel est un indicateur de risque d'escarre, mais une mesure préventive inefficace. Selon ses auteurs, les études évaluant l'importance de suppléments alimentaires, dans lesquelles le groupe contrôle montre un risque relatif de développer des escarres statistiquement significativement plus élevé<sup>2</sup>, apportent un niveau de preuve insuffisant pour une prévention des escarres (liés à la pression et la force de friction) par des suppléments alimentaires<sup>3</sup>.

## Pour la pratique

Cette synthèse confirme surtout la faible qualité méthodologique de la plupart des RCTs concernant la prévention des escarres de décubitus. Il existe cependant des guides de pratique élaborés par des experts<sup>1</sup> ou des institutions réputées<sup>4</sup> qui interprètent la littérature de manière plus critique que ne le font les auteurs de cette synthèse. Ils donnent également les informations nécessaires aux soignants. L'implantation de ces recommandations est un autre aspect intéressant, non aisée comme l'observe une récente enquête<sup>5</sup>. Nous ne pouvons que déplorer cette pauvreté de données scientifiques dans un domaine aussi fréquent que la prévention des escarres de décubitus, problème très fréquent en première ligne de soins, avec une morbidité élevée. N'est-il pas urgent que les décideurs octroient une priorité à cette recherche ? En cette absence, des dépenses importantes sont consacrées à des traitements et des moyens qui ne reposent pas sur l'evidence-based medicine et qui prospèrent grâce à cette absence de preuve fiable.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique montre le manque de RCTs de bonne qualité méthodologique dans le domaine de la prévention des escarres de décubitus. A ce jour, il n'est pas possible de formuler des directives basées sur des preuves dans ce domaine. Les guides de pratique actuels reposent sur des consensus et des études de faible qualité.

1. Defloor T, Herremans A, Grypdonck M, et al. *Herziening Belgische richtlijnen voor decubituspreventie*. Brussel: Federaal Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu, 2004. ([www.decubitus.be](http://www.decubitus.be))
2. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V, et al; GAGE Group. *Groupe Aquitain Geriatrique d'Evaluation. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients*. *Nutrition* 2000;16:1-5
3. Brienza DM, Karg PE, Ceyer MJ, Kelsey S, Trefter E. *The relationship between pressure ulcer incidence and buttock-seat cushion interface*

*pressure in at-risk elderly wheelchair users*. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:529-33.

4. *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. CBO. Decubitus. Tweede herziening*. Utrecht, 2002 ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).
5. Paquay L, Wouters R, Defloor T, et al. *Adherence to pressure ulcer prevention guidelines in home care: a survey of current practice. Accepted for publication in Journal of Clinical Nursing*, 16 May 2007.

# Massage cardiaque sans insufflation bouche à bouche

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité du massage cardiaque effectué par quiconque avec insufflation bouche à bouche versus sans, sur les conséquences neurologiques encourues chez des personnes présentant un arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital ?

## Analyse

K. Monsieurs

## Référence

SOS-KANTO study group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only: an observational study. *Lancet* 2007;369:920-6.

## Contexte

Certains rapports mentionnent que dans au moins deux-tiers des cas d'arrêt cardiaque brutal, une réanimation cardiopulmonaire (CPR) n'est pas entreprise entre autres par crainte d'une contamination lors de l'exécution du bouche à bouche ou de la complexité de la technique enseignée. Quelques petites études ont analysé l'efficacité de la réanimation avec insufflation par le bouche à bouche versus sans.

## Population étudiée

- région de Kanto (Japon), durant 18 mois
- adultes de plus de 18 ans, amenés dans 58 services d'urgence hospitaliers après réanimation en présence de témoins en dehors de l'hôpital
- inclusion : 4 068 personnes d'un âge moyen de 68 ans (ET 55 à 80).
- critères d'exclusion : arrêt cardiaque persistant après l'arrivée des secours, maladie terminale documentée, directive de ne pas réanimer, absence de massage cardiaque.

## Protocole d'étude

- étude d'observation, prospective, multicentrique
- les paramédicaux concernés, lors de leur arrivée, observent, s'enquêtent de et enregistrent la technique de réanimation utilisée par l'intervenant.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : présence d'un bon état neurologique (score 1 ou 2 sur l'échelle de Glasgow-Pittsburgh - voir cadre) 30 jours après l'arrêt cardiaque
- critère secondaire : survie (score 1, 2, 3 ou 4 sur l'échelle de Glasgow-Pittsburgh) 30 jours après l'arrêt cardiaque.

## Résultats

- 2 917 (72%) patients ne bénéficient pas d'une CPR ; 439 (11%) ne reçoivent qu'un massage cardiaque et 712 (18%) une réanimation conventionnelle (massage cardiaque + bouche à bouche)

- status neurologique favorable à 30 jours chez davantage de personnes du groupe recevant une réanimation quelle qu'elle soit versus absence de réanimation par un passant (5,0% vs 2,2%;  $p < 0.0001$ ) ; pas de différence significative entre le groupe avec uniquement massage cardiaque et celui avec réanimation conventionnelle ( $p = 0,14$ )
- status neurologique significativement plus favorable dans le sous-groupe avec trouble du rythme pouvant être choqué et en cas d'initiation du massage cardiaque seul dans les 4 minutes.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il faut préférer un massage cardiaque sans bouche à bouche chez des adultes présentant un arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital, particulièrement en cas d'apnée, de trouble du rythme pouvant être choqué et en cas de délai court entre l'arrêt cardiaque et le début de la réanimation.

**Financement :** Laerdal Foundation for Acute Medicine et Ministry of Health, Labour and Welfare du Japon.

**Conflits d'intérêt :** les auteurs mentionnent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

### Score de Glasgow-Pittsburgh

Score	Status neurologique
1	normal
2	handicap léger
3	handicap sévère
4	état végétatif
5	décès

1. Handley AJ, Koster R, Monsieurs K, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 - Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2005;67: S7-S23.
2. Ewy GA. Cardiac arrest - guideline changes urgently needed. *Lancet* 2007;369:882-4.

3. Van Hoeyweghen RJ, Bossaert LL, Mullie A, et al. Quality and efficiency of bystander CPR. Belgian Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation* 1993;26:47-52.
4. Hallstrom A, Cobb L, Johnson E, Copass M. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med* 2000;21:1546-52.

## Considérations sur la méthodologie

Cette étude possède un protocole d'observation et non de randomisation. Un **biais de sélection** ne peut donc être exclu. Les auteurs signalent eux-mêmes que la qualité de la réanimation par un passant et celle des soins hospitaliers après la réanimation initiale n'est pas enregistrée. Les patients avec un arrêt cardiaque lié à une asphyxie, une noyade ou un traumatisme cérébral étaient sous-représentés. Les résultats sont donc représentatifs essentiellement de sujets ayant présenté un arrêt cardiaque de cause cardiaque. Une évolution neurologique plus favorable n'est identifiée que lors d'une analyse en sous-groupes, non identifiables par un profane, ce qui rend les observations peu utilisables dans la pratique.

## Massage cardiaque uniquement ?

La question de recherche est importante. Si une réanimation sans bouche à bouche est effectivement préférable à une réanimation standard, des vies humaines pourraient être épargnées en modifiant les directives actuelles de réanimation (30 massages cardiaques pour 2 insufflations). Insuffler par la technique du bouche à bouche est difficile et, pour cette raison, mal appliqué. Pendant les essais d'insufflation, le massage cardiaque est parfois suspendu, avec un effet défavorable sur la survie. Durant les premières minutes de l'arrêt cardiaque d'origine cardiaque il y a suffisamment de réserves en oxygène dans le corps, ce qui justifie de cibler un bon massage (continu) cardiaque, sans insuffler. N'enseigner au profane que le massage cardiaque pourrait simplifier l'apprentissage de la réanimation, le raccourcir et le rendre moins onéreux. D'autre part, l'absence de ventilation pourrait avoir un effet négatif sur la survie d'enfants et de patients présentant un arrêt cardiaque sur asphyxie,

noyade ou traumatisme cérébral.

Le rapport entre massages et insufflations effectués n'est pas mentionné ni enregistré. Cette donnée est pourtant essentielle dans l'interprétation des résultats. L'étude a été réalisée en 2002-2003 ; à cette époque les guides de pratique recommandaient encore un rapport de 15 massages pour 2 insufflations. Depuis 2005, les guides de pratique recommandent un rapport de 30 compressions pour 2 insufflations, en insistant fort sur la non interruption des massages pour autant que possible<sup>1</sup>. Il est donc possible que, par rapport aux recommandations actuelles, une réanimation limitée au massage cardiaque ne présente pas d'avantage. Dans ce contexte, l'éditorial se rapportant à l'article est tendancieux, affirmant que « il est connu depuis longtemps que le massage cardiaque sans insufflation est meilleur qu'avec insufflation » et incite à recourir, sans réserve, à un massage sans insufflation dans tous les cas d'arrêt cardiaque<sup>2</sup>.

## Autres études

Un registre belge évaluant la qualité de la réanimation par les passants, a observé une survie (patient conscient 14 jours après l'arrêt cardiaque) de 16% dans le groupe « réanimation de bonne qualité », 10% en cas de massage cardiaque uniquement et 7% en l'absence d'une réanimation par les passants<sup>3</sup>. Une étude effectuée à Seattle (E.-U.) au cours de laquelle les témoins recevaient des instructions pour la réanimation par téléphone, avec ou sans insufflations, ne montre pas de différence de survie entre les deux groupes<sup>4</sup>. Les auteurs de cette étude SOS KANTO mentionnent aussi que les précédentes études ont une puissance insuffisante pour montrer un effet favorable d'une réanimation sans insufflation.

## Conclusion de Minerva

Cette étude d'observation confirme l'affirmation d'un intérêt égal d'une réanimation effectuée par un passant en dehors de l'hôpital sans insufflation ou avec insufflation. Elle présente des limites méthodologiques (biais de sélection possible). Les guides de pratique européens actuels recommandent, pour la réanimation, une alternance de 30 massages cardiaques et de 2 insufflations<sup>1</sup>. En cas d'impossibilité ou de refus d'insufflation, l'exécution d'un massage cardiaque est, en tous cas, nécessaire.



## Merci à Mieke van Driel

Nous tenons à remercier vivement Mieke van Driel, rédactrice en chef, pour tout le travail qu'elle a accompli depuis de nombreuses années (bientôt dix ans) pour Minerva, veillant sans relâche et sans concession sur la qualité de la Revue mais aussi sur les impératifs d'organisation pour que la Revue vous parvienne chaque mois.

Nous poursuivrons dans la voie qu'elle a tracée et lui souhaitons une pleine réussite dans ses nouveaux projets à l'autre bout du monde.



*Les membres francophones du comité de rédaction de Minerva*



La rédaction consacre un rubrique 'Formation médicale continue' (FMC) à l'explicitation de concepts et outils en Evidence-Based Medicine (EBM). Voici le quatrième article dans la série concernant les méta-analyses, biais de publication dans la littérature, hétérogénéité des études, qualité des méta-analyses, lecture critique d'une méta-analyse.

## Evaluation de la qualité méthodologique des méta-analyses

P. Chevalier, M. van Driel, E. Vermeire

Il arrive de plus en plus fréquemment d'être confronté à des résultats divergents de synthèses ou de méta-analyses traitant d'un même sujet. Ce phénomène, guère nouveau, a déjà été abordé dans Minerva<sup>1</sup>. Il faudra donc, d'abord, regarder de quelle méta-analyse il s'agit : si elle inclut uniquement des RCTs ou uniquement des études d'observation, ou un mélange des deux ou une inclusion également d'études qualitatives. Les résultats peuvent en être fort différents, comme, par exemple, en ce qui concerne le risque cardiovasculaire des COXIBS<sup>2</sup> entre méta-analyse de RCTs et méta-analyse d'études d'observation. En cas de sélection d'un même type d'étude, uniquement des RCTs par exemple, d'autres critères d'inclusion peuvent être ajoutés par les chercheurs désireux d'élaborer une méta-analyse : contexte de réalisation de l'étude, critères de jugement utilisés, durée d'étude, nombre minimal de patients inclus, ce qui peut modifier le résultat final. Le point principal nous semble cependant être l'inclusion ou non d'études dans la méta-analyse selon la qualité méthodologique de l'étude.

### Qualité des études

Pour évaluer la qualité méthodologique d'une RCT, c'est souvent le score de Jadad<sup>3</sup> qui est utilisé, mais il y a de nombreux autres scores. En 1999, Jüni et coll.<sup>4</sup> en relevaient 26. Ils en ont utilisé 25 pour faire une méta-analyse de 17 études comparant une héparine à bas poids moléculaire à une héparine normale dans la prévention thromboembolique post-opératoire. Suivant l'échelle utilisée (comportant de 3 à 34 items), les études donnant le meilleur score de qualité soit ne montrent pas de bénéfice de l'HBPM soit montrent un bénéfice versus héparine normale. Les auteurs concluent que certains tests destinés à identifier les études de haute qualité méthodologique posent problème. Ils plaident pour des tests utilisant les éléments repris par Jadad (secret de l'attribution, double aveugle, sorties d'études et arrêts de traitement). Ils concluent aussi que des méta-analyses de petites études de qualité discutable, ne peuvent, malgré toutes les analyses statistiques, remplacer des études de protocole correct avec des échantillons de population adéquats. L'utilisation du seul score de Jadad montre ses limites. Comme nous l'avons vu dans Minerva, une méta-analyse évaluant l'efficacité des probiotiques<sup>5</sup>, incluant des études avec score de Jadad correct (>3) conclut à l'effet protecteur des probiotiques contre la diarrhée. Une autre méta-analyse, réalisant une sommation des résultats des études avec analyse en intention de traiter ne montre pas de bénéfice pour ce traitement<sup>6</sup>.

### Qualité médiocre: quelle importance

D'autres tables d'évaluation de la qualité méthodologique, avec ou sans score chiffré, permettent d'évaluer plus précisément la qualité méthodologique des études (Dutch Cochrane, SIGN par exemple).

Egger et coll.<sup>7</sup> se sont demandés quelles étaient les caractéristiques des études difficiles à trouver (non publiées, publiées dans une autre langue que l'anglais, publiées dans des journaux non indexés dans MEDLINE) ou de faible qualité (secret d'attribution de traitement inadéquat/pas clair, non en double aveugle). Ils voulaient également voir si la non inclusion de telles études modifiait l'estimation de l'effet sommé, les valeurs p et l'aspect du funnel plot. Ils concluent que l'inclusion ou l'exclusion d'études de faible qualité méthodologique a un effet substantiel. Ils insistent également sur le fait qu'il vaut mieux investir dans une évaluation approfondie de la qualité des études accessibles sans difficulté plutôt que dans la recherche d'études quasi introuvables.

L'évaluation (correcte) de la qualité méthodologique des études entraîne-t-elle une modification réelle du processus de conclusion finale ? Plusieurs auteurs évaluent avec soin la qualité méthodologique des études, mais omettent cependant de tenir compte

de leurs observations lors de l'inclusion des résultats ou non de ces études dans la méta-analyse. Les résultats d'étude de qualité méthodologique pauvre ne devraient pas être inclus, au risque de rendre la fiabilité générale aléatoire<sup>7,8</sup>. Moja et coll.<sup>9</sup> ont étudié les processus d'analyse de 965 synthèses méthodiques (809 de la Cochrane Collaboration et 156 autres, publiées dans des revues). Si la qualité est analysée dans 88,5% de ces synthèses, le plus fréquemment à l'aide du score de Jadad (mais pour une proportion de 12% seulement), la prise en compte de cette évaluation de la qualité n'est réelle que dans 51,4% des interprétations des résultats, sans différence entre les synthèses de la Cochrane et les autres.

Il faut y ajouter, dans les conclusions de la méta-analyse rédigées par les auteurs, leur interprétation finale. Jorgensen et coll.<sup>10</sup> constatent que, à propos d'un même médicament, les synthèses sponsorisées par l'industrie pharmaceutique sont moins strictes sur l'analyse des limites méthodologiques des études incluses et offrent des conclusions plus favorables que celles réalisées par la Cochrane Collaboration. Un appel donc à une grande vigilance dans la lecture des méta-analyses.

### Références

1. Van Driel M. De meta-analyse mammografisch doorgelicht. Huisarts Nu (Minerva) 1998;27(2):268-9.
2. Chevalier P, van Driel M. COXIBS, autres AINS et risque athérothrombotique. MinervaF 2007;6(1):8-10.
3. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 1999;282:1054-60.
4. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. JAMA 1998;280:278-80.
5. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2006;6:374-82.
6. Johnston B, Supina A, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. CMAJ 2006;175:377-83.
7. Egger M, Juni P, Bartlett C, et al. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. Health Technol Assess 2003;7:1-76.
8. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.
9. Moja LP, Telaro E, D'Amico R, et al. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality study cross sectional study. BMJ 2005;330:1053-5.
10. Jorgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. BMJ 2006;333:782-6.

### Analyse en intention de traiter (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 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 la compliance au traitement ou de la fidélité à l'entièreté de l'étude.

### Biais de sélection

Une erreur systématique peut être introduite lors de la composition des groupes de recherche. On parle de biais de sélection quand l'altération des résultats est causée par une différence entre les personnes incluses ou exclues de l'étude. Par exemple, si on sélectionne systématiquement pour les inclure dans la recherche les personnes pour lesquelles l'intervention étudiée est la plus efficace.

### Critère composite (Nl: samengesteld eindpunt)

Le critère de jugement d'une étude est dit composite quand il contient différents éléments. Un critère composite peut poser problème au point de vue pertinence quand les éléments qui ont le plus de poids (plus fréquents, plus à l'avantage de l'intervention) sont peu pertinents (critères non cliniques, critères dépendant d'un choix arbitraire).

### Etude avec permutation (Eng: crossover study)

Dans une étude clinique avec permutation, les personnes examinées sont réparties en deux groupes. Le premier groupe reçoit d'abord le traitement A et ensuite le traitement B, alors que le second groupe sera traité dans l'ordre inverse. Un avantage de ce type d'étude est que le nombre de personnes qu'il est nécessaire d'inclure pour mesurer un effet est petit. Une critique de cette méthode est que l'effet du premier traitement peut être encore présent lorsqu'on débute le deuxième traitement.

### Etude d'observation (Syn: étude non expérimentale / épidémiologique - Nl: observationeel / beschrijvend / epidemiologisch onderzoek)

C'est une étude au cours de laquelle aucune intervention ou expérimentation n'est mise à l'épreuve. Elle peut permettre d'étudier l'évolution naturelle d'une maladie. Une étude cas-contrôles qui cherche à établir un lien entre un résultat donné et un facteur causal est également une étude d'observation. Il n'y a pas, dans ces études, « d'intervention » dans le décours naturel des éléments.

### Etude quasi randomisée

Une randomisation systématique ou quasi randomisation consiste à répartir les sujets dans les différents bras de l'étude non à l'aide de nombres aléatoires mais d'une autre façon, par exemple par alternance c'est-à-dire alternativement selon l'ordre d'arrivée, de rédaction du dossier ou de la date de naissance. Cette méthode constitue une bonne approche d'une randomisation mais est méthodologiquement plus faible. Il est, par exemple, plus facile de découvrir à quel groupe un patient appartient.

### Intervalle de confiance IC (Eng: Confidence Interval, CI - Nl: Betrouwbaarheidsinterval, BI)

Dans une étude clinique, il est rarement possible d'explorer l'entièreté de la population. Nous devons souvent nous limi-

ter à un petit groupe choisi dans l'ensemble de la population (échantillon). L'intervalle de confiance nous donne le champ (la fourchette) des valeurs dans lequel la valeur réelle se situe dans la population avec un certain degré de vraisemblance. Un intervalle de confiance à 95% est souvent choisi. Ceci signifie que, si l'enquête ou étude est reproduite 100 fois dans la même population avec des échantillons différents, dans 95 des cas la valeur trouvée se situera dans l'intervalle de confiance donné. Cela s'appelle un intervalle de confiance à 95%. Plus l'échantillon est numériquement important, plus l'intervalle de confiance est étroit.

### Modèle d'effets aléatoires (Eng: Random effects model)

Si une hétérogénéité statistique est démontrée entre les différentes études, un modèle d'effets aléatoires peut être utilisé. Dans ce modèle, il est tenu compte du fait que les effets divergents observés dans les études sont liés à des variations dues au hasard mais aussi à des variations réelles entre les études.

### Modèle d'effets fixes (Eng: Fixed effects model)

S'il n'y a pas d'hétérogénéité statistique démontrée, nous pouvons, dans une méta-analyse, utiliser le modèle d'effets fixes qui présuppose qu'il n'y a qu'une seule valeur sous-jacente pour l'effet constaté. Suivant ce modèle, une variation des effets observés est liée au hasard.

### Nombre nécessaire pour nuire NNN (Eng: Number Needed to Harm - NNH)

Nombre de personnes qu'il faut traiter pour observer un critère « négatif » (un effet secondaire nuisible ou un décès) consécutif à l'intervention. Calculé à partir de l'Augmentation Absolue de Risque (AAR) du critère négatif \* 100.

### 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. Calculé à partir de la Réduction Absolue de Risque (RAR).  $NST = 1/RAR * 100$ .

### Rapport de cotes RC (Eng: odds ratio - OR)

Une cote (Eng: odds) représente un 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. Un rapport de cotes représente le rapport entre deux cotes.

### Rapport de hasards RH (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.

### Score de Jadad

Score élaboré par Jadad pour évaluer la qualité méthodologique des RCTs (Jadad A. Randomised Controlled Trials. London: BMJ Books, 1998). Il comporte trois critères : randomisation, aveugle (insu) et sorties d'étude (disparus de vue ou arrêts de traitement). Un point est attribué à la présence de chaque item. Un point supplémentaire est attribué ou retiré pour la randomisation suivant qu'elle est correcte ou non et de même pour l'insu.