



Minerva

f

Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Editorial	Rapport bénéfices/risques d'un médicament : mise à jour indispensable P. Chevalier	17
Minerva	Appendicite aiguë : antibiotiques plutôt que chirurgie ? P. Chevalier	18
	Mesure de l'index cheville-bras avec un stéthoscope ? K. D'Hollander	20
	Côlon irritable : antidépresseurs ou psychothérapie ? C. Bouüaert	22
	Carbocistéine pour diminuer les exacerbations de BPCO ? J. Buffels	24
Suites en bref	<ul style="list-style-type: none">• Etude ADVANCE chez les patients diabétiques en FA• Artérite périphérique et aspirine• Angor stable : prise en charge similaire si diabète• Angor non aigu : traitement médical ou intervention ?	26 26 27 27
Concepts et outils en EBM	Analyse en intention de traiter	28
Glossaire		

Février 2010

volume 9 ~ numéro 2



Colophon

Minerva ~ revue indépendante d'Evidence-Based Medicine (EBM)



Membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), un réseau international de bulletins et de revues concernant les médicaments et les traitements, publications indépendantes financièrement et intellectuellement de l'industrie pharmaceutique. Ce réseau inclut actuellement une soixantaine de membres répartis dans plus de 40 régions du monde. Davantage d'information sur www.isdbweb.org

collaborateurs

• Comité de rédaction

Rédacteurs en chef : Pierre Chevalier, Marc Lemiengre
Adjoints aux rédacteurs en chef : Anne Vanwelde, Tom Poelman

• Membres de la rédaction

Paul De Cort, Michel De Jonghe,
Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

• Secrétariat de rédaction

MinervaF : 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, Kris Soenen

• Conception graphique et mise en pages

Kris Soenen

• Imprimeur

Drukkerij Creative Printing

• Editeur responsable

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Version électronique de Minerva

Peut être consultée sur le site www.minerva-ebm.be

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.

avec le soutien de

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 :

- C. Bouüaert, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège
- J. Buffels, huisarts, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- K. D'Hollander, Projekt Farmaka, Gent

février 2010



Du neuf pour du vieux ?

La nabumétone, anti-inflammatoire non stéroïdien commercialisé en 1985 déjà en Irlande, n'a été commercialisée qu'en 1999 en France. La Revue Prescrire estimait¹, sur base d'études publiées avant 1996 (sauf une), que ce médicament n'apportait rien de nouveau, ni en termes d'efficacité, ni en termes d'effets indésirables parmi les anti-inflammatoires disponibles à l'époque, tout en étant une spécialité relativement onéreuse parmi ces anti-inflammatoires. Une spécialité de nabumétone est apparue sur le marché belge, il y a environ 2 ans, et a été acceptée au remboursement. Vingt ans séparent donc la commercialisation initiale de ce médicament et celle en Belgique. Les données scientifiques fournies à l'époque (éventuellement complétées après commercialisation) répondaient-elles à toutes les exigences actuelles d'évaluation d'efficacité et de sécurité de ce médicament ? Les données qui ont motivé les décisions prises en Belgique ne sont pas accessibles. Un article récent peut cependant alimenter notre réflexion dans ce domaine, article concernant un autre « vieux médicament », le buflomédil².

Un médicament qui vieillit bien ?

Nous avons déjà évalué une publication concernant le buflomédil³ pour la prévention cardiovasculaire dans Minerva⁴. Nous faisons référence à une méta-analyse sur le buflomédil⁵ dont 2 auteurs sont communs avec cette nouvelle publication². Ils utilisent, dans leur évaluation du rapport actualisé bénéfices/risques du buflomédil, en premier lieu des données de leur méta-analyse ; ces données sont relativement adéquates (mais avec la limite d'un biais de publication important) pour évaluer l'efficacité mais insuffisantes pour évaluer les effets indésirables. Comme pour tous les médicaments, les données contenues dans les études pilotes pour l'enregistrement d'un médicament, éventuellement complétées par des études « d'implantation » du médicament, sont insuffisantes pour mettre en évidence des effets indésirables plus rares qui n'émergent que lorsque ce traitement concerne une plus large population. Les auteurs ont donc pris en considération, pour évaluer ces effets indésirables, non seulement les études cliniques publiées mais aussi les bases de données de l'Organisation Mondiale de la Santé et celle d'Uppsala Monitoring Center en Suède, les Periodic Safety Update Reports (PSURs) qui sont légalement imposés aux firmes commercialisant un médicament (Market Authorization Holder – MAH) qui doivent y communiquer tout effet secondaire sérieux, ainsi qu'une recherche plus large dans la littérature. Ils observent ainsi des discordances nettes

entre l'outil considéré comme la meilleure source d'information, le PSUR, et les autres sources. Ils soulignent particulièrement les divergences pour les cas de décès liés au buflomédil rapportés par les différentes sources : 20 dans la littérature, 20 potentiellement liés à ce médicament pour l'OMS, pour 11 seulement dans la base de données officiellement tenue par la firme commercialisant le médicament. Ils en concluent que d'autres sources que les PSURs doivent être consultées pour évaluer correctement le profil d'effets indésirables. Consultés à ce sujet, ils estiment que pour le buflomédil, cette recherche a nécessité 250 heures de recherches et contacts. Au moment où les instances européennes étudient la possibilité d'affaiblir les PSURs (les firmes ne seraient plus obligées d'y inclure tous les effets indésirables connus par elles), les membres de l'International Society of Drugs Bulletin se réunissent pour fonder une meilleure pharmacovigilance. Ils ont, entre autres, observé que des effets indésirables transmis par des centres de pharmacovigilance à la firme responsable ne sont pas repris dans les PSURs. Quelle structure doit-elle se charger de cette tâche au niveau belge ou européen et qui va en prendre l'initiative d'une mise à jour exhaustive pour les « vieux » médicaments ?

Faire du vieux avec du neuf ?

Les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), qu'elles soient nationales ou européennes, peuvent être associées à des « plans de gestion de risque » c'est-à-dire à l'obligation de réaliser des études de suivi (le plus fréquemment de pharmacovigilance) ou d'autres études cliniques. Ces plans servent souvent, en fait, à accepter une évaluation insuffisante ou incomplète d'un médicament avant sa commercialisation. L'évaluation est donc en pratique financée par les ventes⁶. Le problème majeur pour ces études est que leurs résultats ne sont quasiment jamais rendus publics⁷. Il n'existe donc pas de garantie transparente que d'éventuelles faiblesses lors de l'enregistrement d'un médicament, déjà soulignées dans Minerva⁸, soient effectivement corrigées.

Le médecin est tenu d'apporter les meilleurs soins à ses patients, notamment pour ce qui concerne les traitements, médicamenteux entre autres. Il attend qu'il en soit de même au niveau des autorités responsables de la commercialisation de ces médicaments, aussi bien pour des médicaments plus anciens que pour de nouveaux médicaments trop faiblement évalués avant commercialisation. Nous aimerions avoir davantage de garanties, dans la transparence, d'une évaluation exhaustive et mise à jour du rapport bénéfices/risques de ces médicaments.

1. Nabumétone. Un AINS sans originalité. *Rev Prescr* 1999;19:729-32.
2. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf* 2009;32:283-91.
3. Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group, Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;117:816-22.
4. Chevalier P. Buflomédil en prévention cardiovasculaire en cas d'artérite ? *Minerva* 2009;8(9):128-9.

5. De Backer TL, Vander Stichele RH, Bogaert MC. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
6. Dérogations à l'AMM "classique" : accès plus rapide au marché, au détriment de l'évaluation des médicaments. *Rev Prescr* 2008;28:696-701.
7. Suivi post-AMM : beaucoup d'annonces, mais où sont les résultats ? *Rev Prescr* 2007;27:897-8.
8. Chevalier P. Enregistrement sans fin. [Editorial] *MinervaF* 2007;6(9):129.



Appendicite aiguë : antibiotiques plutôt que chirurgie ?

- **Question clinique** Un traitement antibiotique est-il efficace et sûr en premier choix en cas d'appendicite aiguë chez des patients de plus de 18 ans ?
- **Contexte** Une appendicectomie précoce est le traitement de référence d'une appendicite aiguë. Cette intervention peut cependant présenter des risques : occlusion intestinale chez 1,3% des opérés sur 30 ans de suivi et mortalité accrue de 0,24% à 30 jours (données des années 1990)^{1,2}. Ces dernières années, plusieurs petites études ont évalué l'intérêt d'un traitement antibiotique à la place d'une intervention. Une RCT un peu plus importante³ mais de très faible niveau de preuve **GRADE**, montrait un intérêt possible d'une antibiothérapie versus chirurgie chez des hommes âgés de 18 à 50 ans. Cet intérêt potentiel peut-il être confirmé chez les femmes comme les hommes adultes (plus de 18 ans) ?

Analyse

P. Chevalier

Référence

Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009;96:473-81.

Population étudiée

- 369 patients consécutifs, âgés de plus de 18 ans
- se présentant dans 1 parmi 3 hôpitaux suédois (dont 2 universitaires) de la région de Göteborg
- avec appendicite présumée (sur anamnèse, status clinique, tests de laboratoire, et, dans certains cas, examen par ultrasons, scanner et examen gynécologique).

Protocole d'étude

- étude prospective contrôlée
- randomisation par parité/imparité de la date de naissance
- soit dans un groupe antibiothérapie intraveineuse (n=202)
- soit dans un groupe appendicectomie (n=167)
- antibiothérapie intraveineuse : céfotaxime 1 g deux fois par jour, plus métronidazole 1,5 g une fois par jour pour au moins 24 heures ; après amélioration, poursuite d'un traitement antibiotique oral (ciprofloxacine 2 x 500 mg / j et métronidazole 400 mg 3 x / j pendant un total de 10 jours)
- appendicectomie à ciel ouvert ou par voie laparoscopique avec monodose antibiotique préopératoire et traitement antibiotique postopératoire en cas d'appendice gangréneux ou perforé
- possibilité pour le patient de choisir l'autre traitement, ou pour le chirurgien de préférer l'intervention
- comparaison avec une population de référence (population d'un des 3 hôpitaux) hors intervention.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : efficacité du traitement (pour le traitement antibiotique : amélioration sous antibiothérapie sans appendicectomie sur une moyenne d'un an ; pour l'appendicectomie : appendicite ou autre indication chirurgicale confirmée lors de l'opération) et complications

majeures (ré intervention, formation d'un abcès, occlusion intestinale, plaie déhiscente ou herniée, problème d'anesthésie sérieux ou cardiaque)

- critères de jugement secondaires : complications mineures, durée de l'antibiothérapie, douleur abdominale après la sortie d'hôpital, durée du séjour hospitalier et de maladie, coût individuel du séjour hospitalier
- **analyse en intention de traiter et par protocole.**

Résultats

- 52,5% de traitement antibiotique effectif dans ce groupe, 92,2% d'appendicectomies effectives dans le groupe appendicectomie
- efficacité en ITT (résultats par protocole entre parenthèses) : 48% (90,8%) pour l'antibiothérapie et 85% (89,2%) pour la chirurgie pour le séjour hospitalier primaire ; 41,1% (78,2%) pour l'antibiothérapie et 85% (89,2%) pour la chirurgie à un an
- récurrence d'appendicite : 13,9% sur une médiane d'un an dont 1/3 dans les 10 jours et 2/3 dans les 3 à 16 mois
- complications mineures : similaires dans les 2 groupes
- complications majeures : 2 x plus en ITT (5,4% vs 10,8%), 4 x plus par protocole (2,5% vs 10,0%) en cas d'appendicectomie ; p<0,050.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement antibiotique paraît être un traitement de premier choix sûr chez des patients non sélectionnés présentant une appendicite aiguë.

Financement : Region Västra Götaland.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

1. Andersson RE. Small bowel obstruction after appendectomy. *Br J Surg* 2001;88:1387-91.
2. Blomqvist PC, Andersson RE, Cranath F, et al. Mortality after appendectomy in Sweden 1987-1996. *Ann Surg* 2001;233:455-60.
3. Styrd J, Eriksson S, Nilsson I, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-7.

4. Humes D, Speake W, Simpson J. Appendicitis. *Clinical Evidence online*. Search date November 2006.
5. Eriksson S, Granstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995;82:166-9.

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT inclut un nombre suffisant de patients pour une puissance choisie de 80% pour une différence de 10-15% pour l'efficacité et les complications entre antibiothérapie et chirurgie. Le **secret de l'attribution** n'est pas correctement assuré au vu du critère de répartition dans les bras (parité/imparité de la date de naissance) mais cette étude n'est également pas en double aveugle et les patients peuvent changer de groupe de traitement s'ils le souhaitent ou si leur chirurgien décide d'opérer même si le patient est attribué au groupe antibiotique. Les auteurs ont effectué une analyse des résultats par protocole et en intention de traiter, ce qui permet une interprétation plus fouillée de ces résultats d'autant plus qu'ils sont fort différents selon le type d'analyse. Etant donné le nombre de facteurs pouvant influencer les résultats, les chercheurs auraient dû nous proposer une analyse en régression.

Interprétation des résultats

Dans le résumé, les auteurs ont choisi de mentionner les résultats par protocole. Ils donnent ainsi un résultat pour l'efficacité légèrement plus favorable, mais non significativement (90,8 % versus 89,2%), pour le traitement antibiotique versus appendicectomie... pendant le séjour hospitalier primaire. A un an, les résultats, par protocole (78,2% versus 89,2%) comme en intention de traiter (41,1% versus 85%), sont significativement en faveur de la chirurgie. Cette différence de résultats illustre bien un abord différent d'analyse : l'efficacité d'une technique « en elle-même » (par protocole) et son efficacité dans la réalité (intention de traiter) ... d'une étude, ce qui est encore différent de la pratique quotidienne. Le rôle des chirurgiens est à souligner. Ils participent ici à une étude comparant 2 approches thérapeutiques. Dans le groupe antibiotique, dans 32% des cas c'est le chirurgien qui décide d'opérer un patient et dans 13% c'est le patient qui désire être opéré. Dans 70% des cas le chirurgien ne motive pas sa décision d'opérer les patients de ce groupe-là. Cette observation induit de nettes réserves sur la faisabilité d'un choix thérapeutique réel en dehors d'un protocole d'étude. Il n'est également apparemment pas tenu compte, dans le groupe antibiothérapie, des complications liées à une appendicectomie ultérieurement nécessaire. Pour évaluer non pas une technique thérapeutique sur un épisode relativement bref mais bien l'effet (bénéfice/risques) d'une approche thérapeutique pour des patients, il est nécessaire d'inclure ces complications ultérieures éventuelles dans l'évaluation. L'ensemble de ces précédentes remarques invite à émettre des réserves quant aux conclusions des auteurs. A court terme, un traitement antibiotique hospitalier, par voie intraveineuse initiale obligatoire, peut dispenser certaines personnes (mal définies dans cette étude, ce qui ne permet pas de donner des directives pour la pratique) d'une intervention chirurgicale pendant au moins un

an dans 91% des cas. La chirurgie, immédiate ou différée pour 9% des personnes initialement traitées par antibiotiques, présente plus de risques de complications majeures. D'autre part, dans un peu plus de 10% des cas d'intervention chirurgicale, selon le critère d'efficacité établi, il n'y a ni appendicite confirmée ni autre indication chirurgicale, ce qui fait courir un risque « inutile » au patient. Une antibiothérapie initialement hospitalière pourrait donc être proposée, mais n'est, même dans le cadre de cette étude sous haute surveillance, réalisée que pour la moitié des patients choisis, avec un moindre bénéfice à un an que celui de la chirurgie.

Autres études

Dans sa synthèse de la littérature EBM, Clinical Evidence⁴ signale (novembre 2006) 2 RCTs comparant antibiothérapie et chirurgie. La première⁵ montre chez 40 personnes l'efficacité de l'administration de 2 g de céfotaxime 2x/j et de tinidazole 800 mg/j par voie intraveineuse pendant 2 jours puis d'ofloxacine 200 mg 2x/j plus tinidazole 500 mg 2x/j par voie orale pendant 8 jours sur la douleur versus appendicectomie à ciel ouvert. 35% des sujets ont été réadmis dans les 7 mois en moyenne (écarts de 3 à 12) pour appendicite avec appendicectomie. La deuxième RCT³, plus récente, inclut 252 hommes âgés de 18 à 50 ans et évalue l'efficacité du même schéma antibiotique (sauf durée du traitement oral portée à 10 jours) versus appendicectomie à ciel ouvert ou laparoscopique. Elle montre des durées de maladie et d'incapacité de travail similaires dans les 2 groupes. Elle présente cependant de nombreuses limites méthodologiques. Parmi les patients traités par antibiothérapie, 12% doivent être opérés dans les 24 heures et 15% doivent être opérés dans l'année qui suit (écarts de 1 à 10 mois).

Pour la pratique

Les résultats de cette RCT analysés en ITT, analyse correspondant mieux à la réalité potentielle qui sera observée dans la pratique quotidienne, ne sont pas en faveur d'une antibiothérapie, ni pour la durée du séjour hospitalier ni à un an. Les complications majeures des traitements sont plus fréquentes en cas de chirurgie mais, en chiffre absolu, ce pourcentage de complications en cas de chirurgie est inférieur au taux de récurrence d'appendicite après antibiothérapie, avec appendicectomie consécutive (13,9%) et complications également possibles. De précédentes études montraient des taux de récurrence d'appendicite de 35 et de 15% dans l'année. L'antibiothérapie doit être initiée à l'hôpital, par voie intraveineuse, et poursuivie pendant une dizaine de jours. Cette étude est également fortement influencée par le choix du patient qui veut être opéré et par le choix du chirurgien qui décide d'opérer de toute façon, souvent en ne motivant pas ce choix. N'est-ce pas une réalité de la pratique quotidienne également ?

Conclusion de Minerva

Les auteurs de cette étude présentent sous un jour très favorable un bénéfice équivalent d'une antibiothérapie (intraveineuse, hospitalière, initiale, puis orale sur un total de 10 jours) versus appendicectomie, avec moins de complications cependant pour l'antibiothérapie chez des patients âgés de plus de 18 ans. Une analyse plus rigoureuse des résultats (en intention de traiter) montre cependant des résultats moins favorables pour l'antibiothérapie surtout sur un terme d'un an, absence de bénéfice également observé dans de précédentes petites études. L'appendicectomie reste donc le traitement de premier choix en cas d'appendicite aiguë.

Mesure de l'index cheville-bras avec un stéthoscope ?

- **Question clinique** Quelle est la fiabilité de la mesure de l'index cheville-bras par stéthoscope versus doppler pour le diagnostic d'artérite périphérique ?
- **Contexte** Les lésions d'artérite périphérique obstructive (APO) peuvent être mises en évidence par le médecin généraliste grâce à la mesure de l'index cheville-bras (ICB)¹. Pour mesurer la pression artérielle au niveau des membres inférieurs, un tensiomètre avec appareil doppler est l'instrument de référence. Une valeur d'ICB inférieure à 0,9 est un argument fort pour le diagnostic d'une APO avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 100%. Tous les médecins généralistes ne disposent pas d'un appareil doppler. Le stéthoscope pourrait représenter une alternative. Les sensibilité et spécificité de la mesure de l'ICB au moyen d'un stéthoscope n'étaient pas évaluées.

Analyse

K. D'Hollander

Référence

Carmo GA, Mandil A, Nascimento BR, et al. Can we measure the ankle-brachial index using only a stethoscope? A pilot study. *Fam Pract* 2009;26:22-6.

Population étudiée

- 88 patients, 64% d'hommes, 72% âgés de plus de 70 ans, référés à un laboratoire d'hémodynamique en raison d'un angor stable (16%), d'un angor instable (20%), d'un antécédent d'infarctus du myocarde (12%), d'un test à la marche anormal (20%), de claudication intermittente (1%), d'un antécédent d'œdème pulmonaire (2%), asymptomatiques (24%) ou autre raison (16%)
- critères d'exclusion : <18 ans, angioplastie percutanée urgente, instabilité hémodynamique
- autres caractéristiques : fumeurs 9%, ex-fumeurs 38%, hypertendus 61%, dyslipémiques 49%, diabétiques 22%, antécédents d'AVC 4%, d'infarctus du myocarde 15%, de revascularisation coronarienne 7%, d'angioplastie 10%.

Protocole d'étude

- **test de référence** : ICB mesuré avec un appareil doppler
- **test index** : ICB mesuré avec un stéthoscope
- patient en position debout durant au moins 10 minutes ; brassard du tensiomètre appliqué et gonflé sur la jambe ; chiffre de pression à la reprise du flux sanguin observé avec doppler et au stéthoscope
- pression artérielle systolique maximale au niveau de l'artère humérale bilatéralement, divisée par la pression systolique maximale au niveau de l'artère tibiale postérieure ou pédiéuse
- mesure effectuée par un médecin ou un étudiant en médecine entraîné, en insu des résultats avec l'autre test.

Mesure des résultats

- seuil pour l'ICB : >0,9 = normal, ≤0,9 = anormal
- sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, rapports de vraisemblance positif et négatif, avec IC à 95%, de l'ICB mesuré au stéthoscope versus au doppler.

Résultats

- résultats de 7 patients sur les 88 éliminés parce qu'incomplets
- incidence d'ICB anormal chez les 81 patients : 16 au stéthoscope, 14 au doppler
- résultats : voir tableau
- précision de l'ICB mesuré au stéthoscope : 87,7% ; AUC 0,895 (IC à 95% de 0,804 à 0,986 ; p<0,0001).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'ICB mesuré au stéthoscope est une méthode utile pour identifier une artérite périphérique et adaptée au dépistage d'une telle lésion en première ligne de soins.

Financement : aucun n'est déclaré.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

Tableau. Pour un ICB ≤0,9 mesuré au stéthoscope versus au doppler, sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, rapports de vraisemblance positif et négatif ; intervalle de confiance à 95% en %.

Sensibilité	71,4% (41,9 à 91,6)
Spécificité	91,0% (81,5 à 96,6)
Valeur prédictive positive	62,5% (38,6 à 81,5)
Valeur prédictive négative	93,8% (85,2 à 97,6)
Rapport de vraisemblance positif	7,93 (3,47 à 18,33)
Rapport de vraisemblance négatif	0,31 (0,14 à 1,96)

1. Bruyninckx R. Plaintes de claudication : facteur prédictif d'artérite périphérique ? *MinervaF* 2007;6(1):6-8.
2. Bartelink ML, Stoffers HE, Boutens EJ, et al. NHC-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:848-58.
3. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, et al. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Fam Pract* 2006;23:10-4.
4. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral arterial disease: recommendation statement. *Am Fam Physician* 2006;73:497-500.
5. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum. CBO 2005.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude diagnostique est correctement élaborée. Les tests index et de référence d'une artérite périphérique obstructive (APO) sont bien définis. Le choix du test au doppler de l'index cheville-bras est acceptable étant donné le caractère non invasif de ce test. Le seuil de 0,9 choisi correspond au choix des guides de pratique actuels. Le NHG-Standaard sur ce sujet mentionne que, en première ligne de soins, un diagnostic d'artérite des membres inférieurs est pratiquement certain (probabilité >95%) en cas de mesure unique d'ICB <0,8 ou en cas de moyenne sur 3 mesures <0,9. Une artérite est pratiquement exclue (probabilité <1%) en cas de mesure unique de l'ICB >1,1 ou en cas de moyenne sur 3 mesures >1,0². Un autre point positif est le respect de l'insu du résultat de l'autre test lors des mesures.

Certaines limites sont cependant présentes au point de vue méthodologique. Les résultats de 7 patients sont exclus sans explication autre que leur caractère incomplet. Ceci est un biais possible. En outre, cette limite nous prive d'une information importante quant à l'applicabilité du test, comme, par exemple, en cas de comorbidité importante. L'intervalle de confiance à 95% mentionné pour le rapport de vraisemblance négatif (borne >1) est à mettre en doute.

Interprétation des résultats

Cette étude évalue que, pour un seuil d'ICB $\leq 0,9$, l'examen au stéthoscope présente une sensibilité de 71,4% et une spécificité de 91%, ce qui correspond à une force probante de 7,93 (bonne) et à une force excluante de 3,18 (faible). Il est regrettable que les auteurs ne donnent pas de chiffres pour un seuil plus élevé. Pour une mesure de l'ICB par appareil doppler, la sensibilité, pour un seuil de 0,9, est de 82%, mais pour un seuil de 1,1 elle est par contre >99%². Dans l'interprétation des résultats de cette étude, il faut tenir compte du fait qu'elle inclut une population fort sélective, adressée pour référence à un laboratoire d'hémodynamique. Il s'agit aussi, dans ¼ des cas, de patients asymptomatiques pour une APO mais à risque cardiovasculaire élevé. La prévalence d'APO est moins élevée en pratique de première ligne que celle observée dans cette étude et donc l'intérêt de ce test pour le médecin généraliste en vue d'augmenter la probabilité du diagnostic demande une évaluation ultérieure.

Autres études

Une autre étude³ portant sur une évaluation identique mentionne chez un nombre fort important de patients (82% de ceux avec APO, 30% de ceux sans APO), l'absence des bruits de Korotkoff ("inaudibles"), ce qui montre que les résultats de cette étude soit sont peu pertinents, soit que le test au stéthoscope est difficile à réaliser en pratique. Chez 3 à 5% des patients présentant un diabète sucré les valeurs de l'ICB sont plus élevées en raison de vaisseaux plus rigides².

Pour la pratique

Les auteurs de cette étude concluent que la mesure de l'index cheville-bras (ICB) avec un stéthoscope peut être utile pour le dépistage de l'artérite périphérique obstructive (APO) en première ligne de soins. Cette étude étant réalisée en deuxième ligne de soins, une telle conclusion n'est pas possible. Le dépistage de sujets asymptomatiques n'est actuellement pas recommandé^{1,2,4}. La mesure de l'ICB est, par contre, nécessaire pour poser le diagnostic d'APO en présence de symptômes d'APO tels que claudication intermittente, douleur dans le pied au repos, sensation de pied froid ou insensibilité, troubles trophiques des ongles, ulcères^{1,2}. La palpation d'une pulsation artérielle au niveau rétromalléolaire ou du dos du pied n'est pas fiable pour exclure une APO². Une mesure de l'ICB peut être utile (mais absence d'études comparatives) chez tout patient présentant un ulcère de jambe même si cet ulcère ne paraît pas artériel, une insuffisance artérielle étant fréquente chez de nombreux patients présentant un ulcère de jambe⁵. Les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure qu'une mesure de l'ICB au moyen d'un stéthoscope est une alternative à une mesure par doppler (avec brassard et manomètre dans les 2 cas) en pratique de médecine générale.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre que la mesure de l'index cheville-bras (ICB) avec un stéthoscope peut être une alternative à un doppler pour montrer une artérite périphérique obstructive des membres inférieurs. Ces résultats intéressants demandent confirmation dans des études de plus grande ampleur, de meilleure qualité et en médecine générale. La mesure de l'ICB avec un appareil doppler reste la référence.

Côlon irritable : antidépresseurs ou psychothérapie ?

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité des antidépresseurs et des psychothérapies versus placebo sur les symptômes du syndrome du côlon irritable de l'adulte ?
- **Contexte** Le syndrome du côlon irritable (IBS) de l'adulte est un désordre fonctionnel gastro-intestinal fréquent. L'efficacité des traitements par antidépresseurs et par psychothérapie est controversée. De précédentes méta-analyses évaluait soit l'efficacité des antidépresseurs ou autres médicaments¹ soit les psychothérapies² mais concluaient à la faiblesse de preuves d'efficacité de ces traitements.

Analyse
C. Bouüaert

Référence
Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cut* 2009;58:367-78.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE (1950 à mai 2008), EMBASE (1980 à mai 2008) et le Cochrane Controlled Trials Register (2007)
- résumés des conférences entre 2001 et 2007
- listes de référence des études isolées.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs évaluant, chez des adultes présentant des symptômes de l'IBS (opinion clinique ou critères validés), l'efficacité des antidépresseurs comparée à celle du placebo et des psychothérapies versus un traitement de contrôle ou des soins courants par le médecin, pour une durée minimale de traitement et de suivi de 7 jours ; mentionnant comme critères d'évaluation une diminution ou suppression des symptômes globaux de l'IBS ou de la douleur abdominale, de préférence rapportés par le patient ou, si données non accessibles, évalués par un médecin ou sur base de questionnaires
- pas de restriction en fonction de la langue de publication ou de l'abstract
- sélection par consensus de 2 chercheurs indépendants l'un de l'autre
- critères d'exclusion : études prenant en compte d'autres plaintes fonctionnelles gastro-intestinales et ne permettant pas de traiter les résultats de manière dichotomique, sauf données fournies à la demande par les chercheurs originaux
- inclusion finale : parmi 571 études identifiées, première sélection de 63 publications pertinentes ; élimination de 31 (non conformes aux critères d'inclusion, articles de revues, publications doubles) ; 32 études retenues : psychothérapies (19), antidépresseurs (12) ou les deux (1).

Population étudiée

Antidépresseurs (13 études)

- 789 adultes (plus de 16 ans) présentant des symptômes de l'IBS, diagnostic basé soit sur l'avis d'un clinicien soit sur les critères diagnostiques spécifiques Manning, Kruis score, Rome I, II ou III ; 357 avec placebo
- de 44 à 100% de femmes selon les études
- 7 études en 2^{ème} ligne de soins, 6 en 3^{ème} ligne et aucune en 1^{ère} ligne
- antidépresseurs : tricycliques (N=8), ISRS (N=4), les deux (N=1)

Psychothérapies (20 études)

- 1 278 patients adultes (plus de 16 ans)
- 57 à 100% de femmes
- 1 seule étude en soins primaires, les autres en 3^{ème} ligne

- techniques évaluées : thérapie comportementale cognitive, apprentissage de relaxation, hypnothérapie, thérapie psychologique à multiples composantes, psychothérapie dynamique, thérapie comportementale cognitive autogérée.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : efficacité des antidépresseurs versus placebo et des psychothérapies versus traitement de contrôle ou soins courants du médecin sur les symptômes globaux d'IBS ou sur la douleur abdominale, à la fin de l'intervention
- critères de jugement secondaires : efficacité en fonction des différents types d'antidépresseurs ou des techniques psychothérapeutiques, effets indésirables des antidépresseurs
- analyse en intention de traiter et en modèle d'effets aléatoires.

Résultats

Antidépresseurs

- critère primaire : RR de 0,66 (IC à 95% de 0,57 à 0,78) en faveur de l'efficacité des antidépresseurs, avec test I² de 26,4%, p = 0,17 et NST de 4 (IC 95% de 3 à 6)
- efficacité accrue en 2^{ème} ligne, mais avec une moindre rigueur méthodologique
- efficacité des tricycliques (N=9 ; n=575) : RR 0,68 ; IC à 95% de 0,56 à 0,83 ; I²=26,9%
- efficacité des ISRS (N=5 ; n=230) : RR 0,62 ; IC à 95% de 0,45 à 0,87 ; I²=38,1%
- effets indésirables (somnolence, vertiges surtout) (N=6 ; n=301) : RR 1,63 ; IC à 95% de 0,94 à 2,80 ; I²=0%.

Psychothérapies

- critère primaire : RR 0,67 (IC à 95% de 0,57 à 0,79) ; NST de 4 (IC à 95% de 3 à 5) ; test I² de 72,9% ; p<0,0001
- la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est celle qui semble montrer le plus d'efficacité : RR de 0,60 ; IC à 95% de 0,42 à 0,87 ; test I² de 70,7% ; p=0,002.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les antidépresseurs sont efficaces pour traiter le syndrome du côlon irritable (IBS). Il y a moins de preuves de haute qualité en faveur d'un usage courant de psychothérapies pour l'IBS mais les données disponibles suggèrent que celles-ci pourraient être d'efficacité comparable.

Financement : American College of Gastroenterology

Conflits d'intérêt : accessibles sur le site donné en référence.

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse présente plusieurs points forts au point de vue méthodologique : la recherche d'études à inclure est fort large sans restriction de langue, l'évaluation de la validité de l'article est faite sur l'article intégral et non sur son résumé (pas d'« effet abstract »), le traitement statistique des données est rigoureux avec analyse du biais de publication et de l'hétérogénéité, analyse de sensibilité. L'extraction des données est faite indépendamment par deux chercheurs avec discussion sérieuse des biais, des limites et avec comparaisons avec d'autres études. La qualité des études est évaluée selon le **score de Jadad**. L'hétérogénéité des études a été mesurée selon le test I^2 , avec 25% comme valeur-seuil. Les analyses sont correctement faites en intention de traiter et en modèle d'effets aléatoires. Pour toute donnée manquante, un échec thérapeutique est pris en compte. Cette recherche présente aussi des points faibles : le double aveugle n'est pas retenu comme critère d'inclusion (il est vrai qu'il est difficile à appliquer aux psychothérapies), les études portant sur les psychothérapies sont de faible qualité méthodologique (probablement nulle). Une seule étude est menée en soins primaires. Le résumé et les conclusions de l'article sont un peu différents de la discussion contenue dans celui-ci.

Mise en perspective des résultats

Cette méta-analyse présente un résultat globalement favorable pour les médicaments antidépresseurs et les psychothérapies pour le traitement des symptômes du colon irritable. Elle mentionne un NST de 4, pour les deux approches, sur les symptômes d'IBS, avec des études sur 4 à 12 semaines pour les antidépresseurs et de 6 semaines à 6 mois pour les psychothérapies. Elle confirme l'absence de différence d'efficacité entre les tricycliques et les ISRS, ainsi que le faible impact des effets indésirables. Pour les psychothérapies, elle met en évidence l'efficacité probable des thérapies cognitivo-comportementales réalisées pour des patients résistant aux traitements médicamenteux dans des centres spécialisés. Ces derniers résultats doivent cependant être interprétés avec une grande prudence pour plusieurs raisons. L'absence d'études réalisées en 1ère ligne de soins en est la première. La faible méthodologie des études qui limite considérablement la fiabilité des résultats en est la deuxième. La troisième repose sur la comparaison avec d'autres synthèses méthodiques de la littérature.

La Cochrane Collaboration a publié trois synthèses sur le sujet. Une synthèse de 6 RCTs (423 patients) évaluant l'efficacité des antidépresseurs réalisée en 2005¹ concluait à

l'absence de preuve claire d'un bénéfice de ces médicaments. Une synthèse de 4 études (147 patients) randomisées ou quasi-randomisées réalisée en 2007³ concluait que la qualité des études ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'hypnothérapie. Une synthèse analysant l'efficacité des psychothérapies dans les RCTs² couvre la même période de recherche que la méta-analyse de Ford commentée ici et est également publiée en 2009. Elle inclut 25 études (pour 19 dans la publication de Ford) évaluant des thérapies comportementales cognitives, des thérapies interpersonnelles, des relaxations ou thérapies du stress, versus soins courants ou liste d'attente. Les auteurs concluent que la pertinence clinique du bénéfice observé est discutable et formulent des réserves sur les limites de leur méta-analyse (validité méthodologique limitée des études incluses qui sont hétérogènes, sur de petits échantillons, avec des définitions différentes des critères de jugement). Une seule étude montre une supériorité versus placebo et les limites méthodologiques sont importantes pour la validité, l'hétérogénéité, la faiblesse de l'échantillon et les définitions des critères de jugement. Dans un article de synthèse sur les troubles fonctionnels intestinaux récurrents, La Revue Prescrire⁴ mentionne un effet antalgique modeste des antidépresseurs imipraminiques mis en balance avec les effets indésirables, aucune preuve pour les ISRS et un effet possible des techniques psychologiques mais avec des preuves insuffisantes. Rappelons que les ISRS augmentent le risque des saignements digestifs tant inférieurs que supérieurs⁵, risque encore majoré en cas de prise concomitante d'AINS. L'ensemble de la littérature (et des synthèses qui en sont faites) dans ce domaine est donc de pauvre qualité.

Pour la pratique

Le récent guide de pratique de NICE⁶ recommande les laxatifs, l'opéramide et antispasmodiques en premier lieu, suivant les symptômes. Les auteurs mentionnent de considérer les antidépresseurs tricycliques en cas d'échec du traitement de première ligne, pour leur effet analgésique dans cette indication. Ils doivent être prescrits initialement à faible dose (5-10 mg équivalent de l'amitriptyline), en prise vespérale, pouvant être augmentée à 30 mg maximum et l'utilité du traitement doit être régulièrement revue. Les ISRS ne sont à prendre en considération qu'en cas d'échec des antidépresseurs tricycliques.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse apporte quelques arguments en faveur de l'efficacité des antidépresseurs tricycliques et ISRS dans la prise en charge des symptômes du syndrome du côlon irritable. Les recommandations actuelles de les envisager en deuxième ligne de traitement sont donc confirmées, avec davantage de preuves pour les imipraminiques. Pour les psychothérapies, le niveau de preuve d'efficacité est beaucoup plus faible et la pertinence clinique du bénéfice observé est discutable, mais nous ne disposons pas d'études de bonne qualité dans cette indication.

Références: voir site web

Carbocistéine pour diminuer les exacerbations de BPCO ?

- **Question clinique** Un traitement quotidien d'1,5 g de carbocistéine durant 1 an réduit-il, versus placebo, le risque d'exacerbation chez des patients atteints de BPCO ?
- **Contexte** Les exacerbations aiguës de BPCO entraînent des hospitalisations plus fréquentes et augmentent significativement le risque de décès¹. Différents médicaments ont été évalués quant à leur capacité à réduire le nombre d'exacerbations. Pour les mucolytiques, ce pouvoir est sujet à controverses².

Analyse
J. Buffels

Référence
Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.

Population étudiée

- 709 patients présentant une BPCO (environ 50% au stade II de GOLD), âgés de 40 à 80 ans (âge moyen : 65 ans), recrutés dans 22 centres (dont 20 hospitaliers) en Chine ; 78% d'hommes, 17% sous corticostéroïdes inhalés (CSI)
- critères d'inclusion : antécédents d'au moins 2 exacerbations de BPCO dans les 2 années précédentes, état stable dans les 4 semaines avant inclusion, index de Tiffeneau < 0,7 ; VEMs 25 à 79% de la valeur prédite
- critères d'exclusion : asthme, chirurgie pulmonaire, oxygénothérapie, revalidation pulmonaire, corticostéroïdes oraux, pathologie cardiaque, rénale ou hépatique sévère, glaucome, abus d'alcool ou de médicament.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique
- intervention : 2 comprimés de 250 mg de carbocistéine 3x/j durant 1 an
- contrôle : 2 comprimés de placebo 3x/j
- maintien du traitement habituel de la BPCO : bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action, CSI
- lors des exacerbations, recours autorisé à : corticostéroïdes systémiques, antibiotiques, antitussifs, autres mucolytiques que la carbocistéine
- suivi : visite trimestrielle durant 1 an.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : fréquence des exacerbations de BPCO suivant les critères classiques d'Anthonisen³, sur base du journalier tenu par le patient, après consultation du médecin traitant et sur validation du comité de pilotage

- critères secondaires : fréquence des exacerbations de BPCO après corrections pour les covariables, la qualité de vie (SGRQ), les paramètres fonctionnels pulmonaires et la saturation artérielle en oxygène
- **analyse en intention de traiter.**

Résultats

- critère primaire : 1,01 exacerbations/année-patient sous carbocistéine, 1,35 sous placebo ; rapport de risque de 0,75 (IC à 95 % de 0,62 à 0,92) ; différence devenant significative à partir de 6 mois de traitement
- résultats peu modifiés lors d'une correction pour le stade de BPCO ou les co-traitements
- score SGRQ total : -4,06 sous carbocistéine, -0,05 sous placebo (différence de 4 points considérée comme cliniquement pertinente)
- VEMs et saturation en oxygène : pas de différence
- effets indésirables : pas de différence significative.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les mucolytiques tels que la carbocistéine, devraient être considérés comme un traitement valide en prévention des exacerbations chez des patients chinois présentant une BPCO.

Financement : Kyorin Pharmaceuticals, producteur de la carbocistéine ; le sponsor n'est intervenu ni dans l'élaboration de l'étude, ni dans la récolte des données ni dans l'analyse des résultats.

Conflits d'intérêt : Jin-Ping Zheng a reçu de l'European Respiratory Society une bourse de voyage comme prix pour un "Meilleur Poster" pour une recherche BPCO lors de sa conférence de 2007.

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *GOLD Executive Summary*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
2. Sturtewagen JP. Usage des mucolytiques oraux dans le traitement de la bronchopneumonie chronique obstructive. *Minerva F* 2002;1(7):9-12.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
4. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
5. Sturtewagen JP. N-acétylcystéine pour la BPCO. *MinervaF* 2006;5(3)34-6.

6. Chevalier P. Nombre de sujets à traiter. *MinervaF* 2009;8(2):24.
7. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
8. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Updated 2008*.
10. Infections aiguës des voies respiratoires en première ligne. *Folia Farmacotherapeutica* 2008;35:82-4.
11. Kerstjens H, Postma D. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Evid online* (search date March 2007).

Considérations sur la méthodologie

Cette recherche est effectuée sur base d'un bon protocole : randomisation et double insu adéquats et bien décrits. Les critères d'inclusion des sujets dans l'étude ou de leur exclusion sont bien définis. Les résultats sont corrigés pour différentes variables telles que le stade de BPCO, le fait de fumer ou non, les co-traitements. Le critère de jugement primaire choisi par les auteurs de cette étude PEACE est la fréquence des exacerbations de BPCO, un des critères de jugement primaire également choisi dans l'autre étude importante évaluant un mucolytique (la N-acétylcystéine) dans le même type de population (BRONCUS) mais entre autres en Belgique^{4,5} et autres pays européens.

Interprétation des résultats

Les auteurs mentionnent une réduction relative de risque d'exacerbations de 25% en faveur du groupe carbocistéine versus groupe placebo. Les résultats étant formulés en incidence cumulée d'exacerbations, il n'est pas possible de les traduire en données individualisées. Pour certains patients, le nombre d'exacerbations peut diminuer, parfois de plusieurs unités s'ils en ont de très nombreuses, alors que pour de plus nombreux ayant moins d'exacerbations leur nombre ne sera pas modifié par le traitement. La seule mesure valable est le nombre de patients présentant moins d'exacerbations (au moins une en moins)⁶. Les auteurs ne donnent que des chiffres de patients ne présentant pas d'exacerbation, dans un graphique d'évolution en cours d'étude (**Kaplan-Meier**) mais sans analyse statistique.

Si le nombre d'exacerbations varie en fonction du stade de BPCO, les auteurs n'observent pas d'interaction significative entre l'efficacité préventive du traitement et la sévérité de la BPCO. Ils donnent dans un tableau (table 2 de l'étude) des résultats qui ne correspondent pas toujours à ceux figurant dans le texte et qui induisent une confusion entre le nombre d'exacerbations (quel que soit le traitement) et l'effet du traitement. Les patients inclus dans cette étude sont peu nombreux à utiliser des CSI (16,7% versus 70% dans l'étude BRONCUS par exemple).

Au point de vue qualité de vie, au score SGRQ global, dans le groupe carbocistéine une différence jugée cliniquement pertinente⁷ est observée versus valeurs initiales (-4,06 ; ET 16,43) mais cette amélioration n'est par contre pas statistiquement significative ($p=0,13$) versus celle observée dans le groupe placebo (-0,05 ; ET 19,01 dans ce groupe). Le nombre d'effets indésirables décrit dans le texte ne correspond pas aux chiffres repris dans le tableau correspondant.

Autres études

Une synthèse méthodique des mucolytiques (ensemble fort hétéroclite) dans la BPCO a été réalisée par Poole pour la Cochrane Collaboration et mise à jour en 2007⁸. Cette publication mentionne un NST de 6 (IC à 95% de 5 à 7) pour prévenir toute exacerbation chez un patient sur une période de 8 mois. C'est nettement moins que dans l'étude PEACE analysée ici (NST de 62). Cette méta-analyse de Poole présente cependant de très nombreuses limites méthodologiques et inclut 26 études très hétérogènes. Elle montrait un bénéfice en sommant les résultats de 10 études en termes de réduction du nombre de jours de maladie liés à des exacerbations de BPCO : 0,3 jours versus 3,9 par patient par mois. Elle ne montrait pas de bénéfice en termes de qualité de vie ni de différence pour les effets indésirables et en termes de mortalité. Les guidelines GOLD⁹ estiment, malgré la méta-analyse de Poole, que le bénéfice des mucolytiques semble très faible et ne recommandent pas leur utilisation systématique. La seule étude incluse dans cette méta-analyse de Poole dont la méthodologie est explicitée et adéquate est l'étude BRONCUS⁴ qui inclut 523 patients BPCO traités par 600 mg de N-acétylcystéine versus placebo. Cette étude ne montre pas de différence pour le nombre d'exacerbations (critère primaire avec la fonction pulmonaire)⁵.

Pour la pratique

Le choix de cette étude PEACE de ne pas mentionner le nombre de patients présentant moins d'exacerbation (au moins une en moins) ne nous permet pas d'évaluer réellement le bénéfice d'un traitement par carbocistéine chez des patients souffrant de BPCO. En outre, les résultats de cette étude ne peuvent être extrapolés à la population belge pour diverses différences : facteurs génétiques, facteurs déclenchant des exacerbations, prise en charge de la BPCO¹⁰. Dans cette population chinoise, versus population belge, davantage de recours à des xanthines (30%) et moins à des CSI aux stades GOLD 3 et 4. Les résultats de l'étude PEACE n'apportent donc pas d'argument suffisant pour une utilisation systématique d'un mucolytique chez des patients souffrant de BPCO. Le chapitre BPCO de Clinical Evidence¹¹ conclut à une efficacité non connue pour les mucolytiques et les guidelines GOLD⁹ concluent à un bénéfice très faible et ne recommandent également pas leur utilisation systématique.

● Conclusion de Minerva

Cette étude montre que l'administration durant 1 an de carbocistéine versus placebo diminue de façon limitée le nombre d'exacerbations de BPCO chez des patients chinois, sans amélioration de la qualité de vie ni de la fonction pulmonaire. Ces résultats ne sont pas extrapolables à une population belge. Il n'y a actuellement pas de preuves suffisantes pour recommander l'utilisation de mucolytiques de manière systématique en cas de BPCO.

● Etude ADVANCE chez les patients diabétiques en FA

P. Chevalier

La RCT ADVANCE a, selon un protocole factoriel sur une population de patients présentant un diabète de type 2, analysé l'efficacité sur les événements vasculaires (macro et micro) d'un traitement par péridopril + indapamide versus placebo¹ soit l'efficacité d'un traitement intensif du diabète (HbA1c \leq 6,5%) versus traitement de référence local². Ces deux publications ont été analysées dans Minerva^{3,4}, confirmant d'une part l'intérêt d'un contrôle tensionnel plus strict chez les patients diabétiques (entre autres en ayant recours à un diurétique) et d'autre part alimentant les questions sur l'intérêt d'un traitement antidiabétique plus strict chez des patients à risque cardiovasculaire plus élevé pour d'autres raisons que le diabète.

Une publication plus récente⁵ évalue si les résultats de la recherche pour le traitement antihypertenseur dans ADVANCE sont différents selon que les sujets diabétiques (n=11 140) présentent une fibrillation auriculaire (7,6%) ou non. Ces patients présentent un risque plus élevé de survenue d'un événement cardiovasculaire ou de mortalité de toute cause (61% en plus, risque ajusté). La baisse de pression artérielle sous traitement versus placebo est similaire chez les patients avec ou sans FA : 5,3/2,3 mmHg (ET 0,8/0,4) et 5,9/2,3 mmHg (ET 0,2/0,1) versus placebo. Les réductions relatives de risque sont également similaires pour les décès de toute cause, les décès cardiovasculaires, les événements coronariens que les patients présentent une FA ou non.

Le bénéfice d'un traitement antihypertenseur plus strict (versus moins strict) chez des patients diabétiques était connu ; s'ils présentent en plus une FA, ce qui augmente le risque d'incident cardiovasculaire, le bénéfice est probablement (analyse post-hoc) plus élevé encore en valeur absolue que s'ils ne présentent pas de FA.

Comme le risque est plus élevé sous FA, en valeurs absolues les bénéfices sont plus importants pour les auteurs (NST estimés, sans IC donnés) : NST sur 5 ans de 39 sous FA et de 84 sans FA pour les décès de toute cause et NST de 42 sous FA et de 120 sans FA pour les décès cardiovasculaires. Il s'agit cependant d'une analyse post-hoc des résultats d'une étude non conçue pour évaluer la FA chez ces patients, ce qui représente une importante cause de biais possible (erreur de classification initiale FA versus non FA, FA paroxystique non enregistrée).

Références

1. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
3. Chevalier P. Association d'un IEC et d'un diurétique pour tous les diabétiques ? *MinervaF* 2007;6(10):150-1.
4. Chevalier P, Wens J. Intensité du contrôle glycémique et risque cardio-(micro et macro)vasculaire. *MinervaF* 2008;7(8):124-5.
5. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128-35.

● Artérite périphérique et aspirine

P. Chevalier

L'intérêt de l'aspirine en prévention cardiovasculaire a fait l'objet de nombreuses publications, notamment d'une méta-analyse reprenant tous les antiagrégants plaquettaires¹ précédemment commentée dans Minerva². Cette méta-analyse (287 études cliniques, 135 000 patients) concluait à l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire comme secondaire chez tous les patients à haut risque ischémique. Pour les études concernant l'artérite périphérique, deux tiers (N=42, n=9 214 patients) évaluaient des antiagrégants plaquettaires autres que l'aspirine. L'intérêt de l'aspirine en prévention secondaire chez des patients présentant une artérite périphérique n'était donc pas clairement précisé. En particulier chez des patients souffrant d'un diabète de type 2 et présentant une artérite asymptomatique des membres inférieurs, son intérêt en prévention primaire d'incident cardiovasculaire ou de décès n'est pas montré dans une récente RCT^{3,4}.

Une nouvelle méta-analyse fait le point pour tous les sujets présentant une artérite périphérique⁵. Elle identifie 18 RCTs incluant un total de 5 269 patients et choisit comme critère primaire les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde ou AVC non fatal, décès cardiovasculaire) : RR aspirine seule ou avec dipyridamole versus placebo 0,88, IC à 95% de 0,76 à 1,04. Pour les critères secondaires, RR aspirine (seule ou avec dipyridamole) versus contrôle (placebo dans la majorité des cas) : 0,66 (0,47 à 0,94) pour l'AVC non fatal, pas de différence significative pour la mortalité globale ou cardiovasculaire, pour l'infarctus du myocarde ni pour les saignements majeurs. Des résultats similaires sont observés en ne reprenant que les études évaluant l'aspirine seule.

Nous ne disposons pas de preuves robustes de l'intérêt de l'aspirine (seule ou avec du dipyridamole) en prévention cardiovasculaire (sauf peut-être pour les AVC) chez des sujets présentant une artérite périphérique.

Références

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-85.
2. Boland B. Traitements antiagrégants et prévention cardiovasculaire. *MinervaF* 2003;2(7):110-4.
3. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
4. Chevalier P. Aspirine pour tous les diabétiques ? *MinervaF* 2009;8(2):20-1.
5. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19.

La RCT COURAGE incluant 2 287 patients présentant un angor stable¹, précédemment analysée dans Minerva² ne montrait pas de plus-value d'une angioplastie coronaire initiale ajoutée à un traitement médical optimal. Cette étude incluait 34% de patients diabétiques. Une méta-analyse ultérieure³, également analysée dans Minerva⁴, incluant entre autres les résultats de cette étude, montrait par contre un bénéfice possible d'une angioplastie versus traitement médical, bénéfique cependant non observé dans les RCTs récemment publiées et de précision suffisante. Un bénéfice de cette angioplastie en cas d'angor stable et de diabète est-il mieux prouvé ?

Une RCT récemment publiée⁵ compare l'efficacité, sur 5 ans, d'une revascularisation précoce (angioplastie percutanée ou pontage coronarien) avec un traitement médical intensif versus traitement médical intensif seul chez 2 368 patients souffrant d'un diabète de type 2 et d'une ischémie myocardique stable. Cette étude, au protocole factoriel, évaluait également l'intérêt de cibler ou non une valeur d'HbA1c inférieure à 7%. Le critère de jugement primaire est l'incidence des décès et le critère secondaire principal (mais avec puissance protocolée) un critère composite d'événements cardiovasculaires majeurs (décès, infarctus du myocarde ou AVC). Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour ces deux critères (p respectivement de 0,97 et 0,70), ni pour la revascularisation précoce versus absence de revascularisation précoce (p=0,97), ni en fonction de l'HbA1c ciblée (p=0,89). Aucune différence statistiquement significative n'est observée en cas d'angioplastie. Par contre, en cas de pontage coronarien, un bénéfice est observé versus traitement médical (22,4% versus 30,5% d'événements CV majeurs, p=0,01 pour la différence) ; les patients de ce groupe présentent cependant des différences nombreuses pour les caractéristiques initiales versus groupe angioplastie : plus d'hommes, d'antécédent d'infarctus du myocarde etc... Les effets indésirables observés sont similaires dans les différents groupes sauf les hypoglycémies qui sont plus sévères en cas de ciblage d'une HbA1c plus basse.

Cette RCT effectuée chez des patients diabétiques présentant un angor stable confirme que nous ne disposons actuellement pas de preuves de l'intérêt global d'une approche thérapeutique interventionnelle plutôt que médicale en cas d'angor stable, que le patient soit diabétique ou non. Pour le groupe des patients avec indication d'un pontage, le bénéfice observé demande confirmation.

Références

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
2. Schröder E. Quelle place pour l'angioplastie coronaire en sus d'un traitement médical optimal dans le contexte de l'angor stable ? *MinervaF* 2008;7(1):2-3.
3. Schömig A, Mehilli J, de Waha A, et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.
4. Schröder E. Angor stable : traitement médicamenteux ou angioplastie ? *MinervaF* 2009;8(8):104-5.
5. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.

● Angor non aigu : traitement médical ou intervention ?

Une RCT¹ précédemment analysée dans Minerva² montrait 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 permettait pas d'améliorer le pronostic (décès et/ou infarctus) sur une période de suivi d'environ 5 ans. Elle confirmait une précédente méta-analyse sur ce sujet³.

Une méta-analyse plus récente constitue une bonne mise à jour de nos connaissances dans ce domaine⁴, incluant les apports techniques plus récents (endoprothèses, particulièrement DES). Elle inclut 61 RCTs (25 388 patients) comparant 4 interventions chez des patients présentant une ischémie coronarienne non aiguë symptomatique ou non : angioplastie coronaire percutanée (PTCA), endoprothèse métallique (BMS), endoprothèse médicamenteuse (DES), traitement médical. Elle respecte les règles méthodologiques pour une méta-analyse classique (comparaisons directes) mais aussi pour une

méta-analyse en réseau (intégration des comparaisons directes et des comparaisons indirectes)⁵. L'addition des comparaisons indirectes (beaucoup plus nombreuses) aux comparaisons directes confirme tous les rapports de risque pour ces comparaisons directes. Les principales observations sont l'absence de différence en termes de décès et d'infarctus du myocarde entre un traitement DES et un traitement médical ou un traitement par PTCA. De même pour un traitement BMS versus médical. Les seules différences significatives entre traitements sont observées pour des critères de revascularisation, mais souvent avec une hétérogénéité importante entre les études (test I²).

En prenant en considération les techniques plus récentes de mise en place d'endoprothèses (métalliques ou médicamenteuses) lors d'une angioplastie, cette méta-analyse (en réseau) ne montre pas plus que les précédentes un intérêt de ces nouvelles techniques versus traitement médical en termes de mortalité et de prévention d'infarctus du myocarde en cas d'ischémie coronarienne non aiguë.

Références

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
2. Schröder E. Quelle place pour l'angioplastie coronaire en sus d'un traitement médical optimal dans le contexte de l'angor stable ? *MinervaF* 2008;7(1):2-3.
3. Katritsis DC, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
4. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synthesis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-8.
5. Chevalier P. Méta-analyse en réseau : comparaisons directes et indirectes. *MinervaF* 2009;8(10):148.



Analyse en intention de traiter

P. Chevalier

Un protocole d'étude randomisé contrôlé est considéré comme le plus favorable pour éviter des biais dans l'évaluation d'un traitement. L'objectif de la randomisation est d'obtenir des bras d'étude aux caractéristiques identiques et que la seule différence soit le traitement évalué versus contrôle¹. Toute différence observée au niveau des résultats (efficacité, effets indésirables) peut alors être attribuée au traitement évalué. Selon les études, un nombre plus ou moins important de sujets ne suivent cependant pas le protocole, pour diverses raisons : arrêt prématuré du traitement évalué (withdrawal), mauvaise observance (compliance), adoption du traitement d'un autre bras d'étude (cross-over), absence aux contrôles de suivi (lost to follow up), absence de résultats disponibles (missing data). Un retrait d'un patient inclus dans un essai est appelé, quel qu'en soit le motif, une sortie d'étude (drop out). Le biais lié à cette exclusion de patients au cours d'étude est appelé biais d'attrition. Il est possible de remédier à ce biais en combinant deux techniques : une analyse en intention de traiter et un remplacement des données manquantes².

Analyse en intention de traiter versus par protocole

Exemple 1

Une RCT, analysée dans Minerva³ évalue l'intérêt d'un traitement antibiotique en premier choix versus chirurgie en cas d'appendicite aiguë. Parmi les patients du groupe antibiotique, 48% sont opérés immédiatement. Parmi les patients du groupe chirurgie, 8% reçoivent des antibiotiques au lieu d'une intervention. En analyse par protocole l'antibiothérapie est efficace à 90,8% et la chirurgie à 89,2% (pas de différence significative) au terme du séjour hospitalier. En analyse en ITT les chiffres sont respectivement de 48% et de 85%.

Avantages de l'ITT

Une analyse en intention de traiter consiste à analyser les résultats des patients dans leur groupe de randomisation initiale, quel que soit le traitement qu'ils aient réellement reçu et quelle que soit leur évolution par rapport à l'étude. Elle est différente d'une analyse par protocole qui exclut de l'examen les résultats pour tous les patients qui n'ont pas répondu strictement aux critères stipulés dans le protocole. Pourquoi une analyse en intention de traiter est-elle, sauf exception, préférable ?

La première raison est que l'analyse en ITT maintient la comparaison de base établie par la randomisation. Des écarts au protocole peuvent être liés à l'effet du traitement, par exemple un arrêt pour efficacité insuffisante ou effet indésirable. En analyse par protocole, des résultats de patients sont exclus de l'analyse sur base d'informations acquises après randomisation, opérant ici une sélection post-hoc des observations ; les garanties de la randomisation ne s'appliquent donc plus à la « sous-population » sélectionnée, ce qui introduit un biais. L'analyse en intention de traiter maintient la comparabilité initiale entre les bras d'étude.

La deuxième raison est que l'analyse en ITT estime mieux ce qui se produit « dans la réalité de tous les jours », sur le terrain où le traitement sera utilisé. Une analyse par protocole peut exclure les patients non observants (par exemple ceux qui ont pris moins de 80% des médicaments à évaluer) ou ceux qui ont été traités avec le traitement de l'autre groupe. Cette analyse donne une étude plus précise de l'effet du traitement (pharmacologique ou chirurgical par ex.) dans l'absolu. Par contre, une analyse en intention de traiter donnera un meilleur reflet de l'efficacité du traitement dans la réalité quotidienne, avec une moins bonne observance du patient pour son traitement, avec des changements d'optique de traitements (cross-over). Cette approche est la plus pertinente car elle évalue l'efficacité clinique dans des conditions proches de son utilisation en pratique clinique.

Dans l'exemple 1 ci-dessus, c'est bien l'analyse en intention de traiter qui reflète la réalité de ce choix thérapeutique antibiotiques (« nouveau » traitement évalué) versus chirurgie (= traitement conventionnel). La décision du chirurgien (32%) ou du patient (13%) d'une intervention chirurgicale dans le groupe devant être traité par antibiotiques illustre la difficulté d'acceptation d'un nouveau traitement dans la pratique (ici dans le cadre d'une étude, probablement encore plus élevée hors de ce cadre).

Utilité de faire les deux analyses

Exemple 2

L'analyse en intention de traiter permet d'éviter les biais liés au non respect strict du protocole ainsi qu'aux arrêts de traitements. Elle peut cependant être complétée, à titre complémentaire, d'une analyse par protocole qui permet de mieux évaluer l'efficacité théorique d'un traitement, mis en chantier dans des conditions optimales... qui ne sont pas celles de la réalité. Une exception cependant : dans les études de non infériorité, c'est une analyse par protocole qui doit être utilisée⁴. Dans des études au protocole complexe de non infériorité avec passage à une supériorité⁵, les 2 analyses doivent être faites.

Remplacement des données manquantes

Le remplacement des données non disponibles pour certains patients est la deuxième nécessité pour éviter un biais d'attrition. Ce procédé a déjà précédemment été analysé dans Minerva⁶.

Une publication récente⁷ montre que l'inclusion dans une méta-analyse d'études excluant des patients de l'analyse (non en intention de traiter) influence les résultats de celle-ci et que cet aspect n'est souvent pas évalué par les auteurs de la publication.

Références

1. Guyatt C, Devereaux PJ. The principle of intention-to-treat. In Guyatt C, Rennie D, Hayward R. User's guide to the medical literature. AMA, 2002.
2. Cucherat M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/
3. Chevalier P. Appendicite aiguë : antibiotiques plutôt que chirurgie ? *MinervaF* 2010;9(2):18-9.
4. Chevalier P. Etude de non infériorité : intérêt, limites et pièges. *MinervaF* 2009;8(7):100.
5. Chevalier P. Rivaroxaban plutôt qu'une HBPM après chirurgie orthopédique élective majeure ? *MinervaF* 2009;8(1):4-5.
6. Chevalier P. Concepts et outils en EBM : LOCF ou pas LOCF ? Quand les données manquent... *MinervaF* 2008;7(8):128.
7. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, et al. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009;339:b3244.

Aire sous la courbe (Eng: area under the curve - AUC)

L'aire sous la courbe d'une courbe ROC indique la précision du test : égale à 1 si le test est parfait, à 0,5 si le test est sans valeur. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) est un graphique exprimant la capacité d'un test de dépistage de faire la distinction entre les personnes saines et les personnes malades.

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 l'observance du traitement ou de la fidélité à l'entièreté de l'étude.

Analyse par protocole (Eng: per protocol analysis)

Dans une analyse par protocole, on exclut de l'examen des chiffres tous les patients qui ne répondent pas strictement aux critères stipulés dans le protocole. Dans une analyse en intention de traiter, en revanche, tous les patients randomisés sont compris dans l'analyse.

Estimation Kaplan-Meier

L'estimation Kaplan-Meier est une méthode développée par Kaplan et Meier (1958) pour construire des tables de survie. La méthode prend en compte le fait que certaines personnes ne peuvent pas être suivies jusqu'au moment où l'événement étudié se produit.

ET - Erreur type (Eng: standard error - (SE) – NI: standardfout)

L'erreur type d'un paramètre statistique est l'écart type d'une distribution d'un échantillon de ce paramètre. L'erreur type dépend de la taille de l'échantillon.

NST - Nombre de Sujets à Traiter (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.

Score de Jadad

Score que Jadad a élaboré pour évaluer la qualité méthodologique des RCTs. Ce score comprend trois critères : la randomisation, le caractère aveugle et la mention des drop-outs (sorties d'études) et des withdrawals (arrêts de traitements). Un point est attribué pour la présence de chacun des critères. Un point supplémentaire est ajouté ou retranché selon que, séparément, la randomisation et l'insu sont corrects ou non corrects. Sur 5 points possibles, un score inférieur à 3 indique une qualité insuffisante.

Score GRADE

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) est une collaboration internationale visant à établir une cotation pour le niveau de preuve dans la littérature et pour le niveau de recommandations par les auteurs (en relation avec le niveau de preuve). Les niveaux de preuve retenus dans la version résumée de ce score sont : A pour la présence de RCTs sans limites méthodologiques ou de preuves fort convaincantes découlant d'études d'observation ; B pour la présence de RCTs avec limites méthodologiques ou de fortes preuves découlant d'études d'observation ; C pour la présence d'études d'observation ou d'études de cas. Pour les niveaux de recommandations : 1 pour forte, 2 pour faible.

Secret de l'attribution (Eng: concealment of allocation)

Dans une étude randomisée contrôlée (RCT), les sujets appartenant à la population faisant l'objet de l'étude sont attribués de façon aléatoire entre groupe(s) expérimental(aux) et groupe-témoin. L'allocation en aveugle se réfère au fait que l'on tient secrète (ou aveugle) la répartition des patients entre les différents groupes constitués pour la recherche.

St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Questionnaire comportant 50 questions (76 items) réparties dans trois catégories : symptômes (fréquence et sévérité), activités (limites imposées par la dyspnée) et l'impact de la maladie sur la vie quotidienne. Le score varie de 0 à 100.

Test de référence

Le test de référence ou «gold standard» est une méthode, une procédure ou une mesure qui est généralement considérée comme la meilleure méthode disponible. Un gold standard est surtout utilisé lors de la comparaison de tests diagnostiques et est alors défini comme le test qui peut discriminer le mieux entre les patients atteints ou non d'une maladie déterminée.

Test I² de Higgins

Le test I² de Higgins calcule le pourcentage de variation entre les études lié à une hétérogénéité et non au hasard, donnée importante lors de la sommation des différents résultats. Ce test statistique évalue la non concordance ("inconsistency") dans les résultats des études. Au contraire du Test Q, le test I² dépend du nombre d'études disponibles. Un résultat de test < 25% indique une hétérogénéité faible, 25-50% une hétérogénéité modérée et > 50% une hétérogénéité importante.

Test-index

Dans une recherche diagnostique, il s'agit du test dont les propriétés sont étudiées et évaluées versus test de référence.