



# Minerva

f

## Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Editorial	Critères modifiant le jugement : du protocole à la publication P. Chevalier	53
Minerva	Quel schéma insulinique initial pour un diabète de type 2 ? P. Van Crombrugge	54
	Antagonistes calciques à longue durée d'action dans l'ischémie coronarienne E. Schröder, P. Chevalier	56
	Traitement de l'hypertension : IEC ou sartan ? P. De Cort	58
	Sécurité cardiovasculaire du tiotropium P. Chevalier	60
	Diagnostic de pédiculose du cuir chevelu : inspection ou peignage ? N. Reusens, T. Poelman	62
Suites en bref	• Efficacité du Ginkgo biloba en prévention de la démence ? • Mémantine + inhibiteur des cholinestérases pour la maladie d'Alzheimer ?	64 64
Glossaire		

Mai 2010

volume 9 ~ numéro 5



## 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](http://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](mailto: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](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

#### • Traductions

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, 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](http://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 :

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- N. Reusens, Huisarts, Merelbeke
- E. Schröder, Service de Cardiologie, Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne
- P. Van Crombrugge, Dienst Endocrino-diabetologie, O.L. Vrouwziekenhuis, Aalst

mai 2010



### Gabapentine : le trouble, encore

Le procès étatsunien contre la firme qui avait assuré la promotion de la gabapentine hors indications reconnues nous avait déjà beaucoup appris sur la stratégie utilisée pour induire des prescriptions dans ces domaines<sup>1</sup> : organisation de séances de formation médicale continue avec l'aide de tiers rémunérés, collaboration de leaders d'opinion devant communiquer des messages favorables pour la gabapentine à leurs confrères, fausse recherche encourageant les prescripteurs cibles à participer à cette recherche, recours à des sociétés de communication médicale pour élaborer et publier des articles concernant la gabapentine dans les revues médicales, mais aussi pour faire disparaître les études non favorables au médicament.

Une nouvelle publication<sup>2</sup> basée sur les révélations de ce procès nous en apprend davantage sur les études utilisées par la firme lors de la promotion hors indications de la gabapentine. Les auteurs ont identifié 21 études et pour 18 d'entre elles, ils ont pu les comparer aux protocoles initiaux ainsi qu'à des rapports internes de la firme. Dans 8 des 12 études publiées, le critère primaire présenté diffère de celui décrit dans le protocole. Si un rapport interne à la firme montrait un résultat non statistiquement significatif ( $p \geq 0,05$ ) pour le critère primaire défini dans le protocole, ou bien ce critère n'était pas complètement mentionné ou bien il était remplacé dans la publication. Parmi les 8 études avec résultats significativement favorables à la gabapentine publiées, le critère primaire était modifié dans 5 d'entre elles. Les publications étaient donc fort sélectives au niveau des résultats mentionnés. Cette tromperie des prescripteurs est évidente quand ils doivent établir un jugement sur l'intérêt d'un médicament en dehors de ses indications reconnues. En va-t-il de même pour des médicaments promotionnés dans leurs indications validées ?

### Critères publiés non enregistrés

Nous avons déjà commenté dans *Minerva*<sup>3</sup>, certaines manipulations au niveau d'échanges entre critères primaires et secondaires par des auteurs dans leur conclusion d'un abstract pour présenter les résultats d'une étude comme favorables. Il était cependant possible, en lisant attentivement l'article publié et en consultant la prépublication du protocole, de s'apercevoir de cette supercherie. Ce traçage n'est cependant pas toujours aussi aisé.

Une recherche systématique, dans les 10 revues médicales à Impact Factor le plus élevé, de RCTs publiées en 2008 dans les domaines de la cardiologie, de la rhumatologie et de

la gastroentérologie<sup>4</sup> nous montre qu'un critère primaire clairement spécifié n'était initialement adéquatement enregistré que dans 45,5% des cas. L'enregistrement de ces études largement diffusées est très souvent insuffisant : absence d'enregistrement dans 28% des cas, enregistrement après la fin de l'étude dans 14% des cas, enregistrement sans description (ou avec description imprécise) du critère primaire dans 12% des cas, ou même cumul de certaines de ces anomalies.

### Critères enregistrés modifiés

La recherche systématique précitée<sup>4</sup> observe aussi qu'en cas d'enregistrement correct, près d'un tiers des publications montrent des différences entre les critères enregistrés et ceux qui sont publiés. Quand l'influence de cette modification peut être correctement évaluée, dans 83% des cas c'est en faveur de résultats statistiquement significatifs.

Une autre recherche récente<sup>5</sup> analyse les RCTs publiées sur 6 mois dans les « big five ». Elle ne reprend que les publications avec données d'enregistrement accessibles, avec des résultats pouvant être analysés et exclut les publications secondaires. Elle montre que le critère primaire est modifié dans 31% des cas, le plus souvent par suppression parfois par addition d'éléments dans un critère composite, plus rarement par la promotion d'un critère secondaire au titre de primaire. Les critères secondaires sont encore plus fréquemment modifiés : 70% des cas, avec des procédés semblables (y compris déclassement d'un critère initialement primaire). Les auteurs de cette recherche ne constatent pas de différence entre les études financées par l'industrie pharmaceutique et celles à financement annoncé comme non commercial... ce qui n'est guère rassurant.

### Absence de conclusion fiable pour la pratique

Ces observations répétées sur des manipulations fréquentes des critères de jugement dans les publications renommées sont inquiétantes. Cette manipulation peut fausser les conclusions que le praticien peut se forger à la lecture des résultats d'une étude par rapport aux résultats statistiquement significatifs ou non réellement observés pour des critères qui devraient toujours être bien définis initialement. Il faudrait contraindre les revues médicales et leur comité de lecture de pairs, d'exiger la prépublication du protocole d'étude avant son initiation et de donner, lors de sa publication, une appréciation du strict respect d'une mention des résultats pour tous les critères choisis.

1. Chevalier P, De Meyere M. La formation médicale sans tain : la promotion de la gabapentine. [Editorial] *MinervaF* 2007;6(4):49.  
2. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1963-71.  
3. Lemiengre M, van Driel M. Marketing de critères primaires et secondaires. [Editorial] *MinervaF* 2006;5(6):81.

4. Mathieu S, Boutron I, Moher D, et al. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302:977-84.  
5. Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in randomized controlled trials: an observational study. *Ann Fam Med* 2009;7:542-6.



# Quel schéma insulinaire initial pour un diabète de type 2 ?

- **Question clinique** Chez des patients avec diabète de type 2 contrôlé de façon suboptimale par metformine et sulfamidé hypoglycémiant à doses maximales, quel est le schéma insulinaire ajouté le plus efficace et le plus sûr sur 3 ans de suivi ?
- **Contexte** Malgré un traitement progressivement plus intensif par antidiabétiques oraux (ADO, souvent en association), la plupart des patients atteints d'un diabète de type 2 devront tôt ou tard recourir à une insulinothérapie, le plus souvent en ajout aux ADO. En 2008, Minerva vous a commenté les résultats intermédiaires (après un an) de la première étude à grande échelle qui comparait différents schémas insuliniques avec des analogues<sup>1</sup>. Les résultats à trois ans viennent de paraître.

## Analyse

P. Van Crombrugge

## Référence

Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.

## Population étudiée

- 708 sujets, âgés en moyenne de 61,7 ans (ET ± 9,8), souffrant d'un diabète de type 2 depuis en moyenne 9 ans, sans insulinothérapie ; IMC moyen de 29,8 ± 4,6 kg/m<sup>2</sup> ; 92,2% de race blanche ; 64,1% d'hommes
- HbA1c initiale entre 7 et 10% (moyenne de 8,5%) malgré un traitement par metformine et sulfamidé hypoglycémiant à la dose maximale tolérée
- critères d'exclusion : fonction rénale déficiente, hépatopathie, complications diabétiques sévères, cardiopathie significative, hypoglycémies problématiques, hypertension artérielle non contrôlée.

## Protocole d'étude

- étude randomisée, **en ouvert**
- 3 groupes de traitement : insuline aspart biphasique 2x/j (n=235) ; insuline aspart prandiale 3x/j (n=239) ; insuline basale détémir 1x/j (ou 2x/j si nécessaire) (n=234)
- arrêt du sulfamidé hypoglycémiant et ajout d'un deuxième type d'insuline en cas d'HbA1c >10%, >8,0% à 2 reprises durant la première année ou >6,5% durant les années suivantes : insuline prandiale à midi dans le groupe insuline biphasique, insuline basale vespérale dans le groupe insuline prandiale et insuline prandiale 3x/jour dans le groupe insuline basale.

## Mesure des résultats

- **critère primaire** : HbA1c après 3 ans de traitement
- critères secondaires : entre autres, nombre de patients avec une HbA1c ≤ 6,5%, incidence d'hypoglycémies sévères par patient, gain de poids, qualité de vie.

## Résultats

- HbA1c après 3 ans : aucune différence entre les 3 groupes : HbA1c 7,1% pour le groupe insuline biphasique, 6,8% sous insuline prandiale et 6,9% sous insuline basale
- nombre de patients avec une HbA1c ≤ 6,5% : significativement moins sous insuline biphasique (31,9%) que prandiale (44,8%) et que basale (43,2%)
- incidence médiane d'hypoglycémies sévères/patient/an : 1,7 sous insuline basale, 3,0 sous biphasique, 5,7 sous prandiale ; p<0,001 pour les différences
- prise de poids moyenne : +6,4 kg sous insuline prandiale, +5,7 kg sous biphasique, +3,6 kg sous basale
- effets indésirables sévères : significativement plus sous insuline biphasique
- effets indésirables non sévères : pas de différence significative
- mortalité : pas de différence pour la mortalité globale mais bien pour la cardiovasculaire : 4 décès sous insuline biphasique, 9 sous prandiale et 1 sous basale (p=0,002)
- qualité de vie : pas de modification significative après 3 ans.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, en ajout à un traitement antidiabétique oral, un schéma insulinaire basal ou prandial améliore mieux le contrôle glycémique des patients qu'un schéma biphasique. Dans le groupe ajout d'insuline basale, l'incidence d'hypoglycémies est moindre ainsi que la prise de poids.

**Financement** : Novo Nordisk et Diabetes U.K.

**Conflits d'intérêt** : le rédacteur principal et 2 des 6 coauteurs déclarent avoir reçu des honoraires de diverses firmes à différents titres.

1. Van Crombrugge P. Quel schéma insulinaire initial pour un diabète de type 2 ? *MinervaF* 2008;7(6):88-9.
2. Chevalier P, Jandrain B. Bénéfice cardiovasculaire d'un contrôle glycémique strict ? *MinervaF* 2009;8(7):94-5.
3. Lasserson DS, Claszioiu P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
4. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Recommandation de Bonne Pratique : Diabète de type 2. SSMC.

5. Rutten GE, De Grauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.

## Considérations sur la méthodologie

Dans notre discussion de la première publication de cette recherche<sup>1</sup>, nous mentionnons que le protocole d'une telle étude d'intervention ne pouvait être qu'en ouvert : différents schémas insuliniques, différents algorithmes pour l'adaptation des schémas selon l'HbA1c et des doses suivant les glycémies mesurées par les patients. Le choix de l'HbA1c comme critère de jugement primaire n'entraîne probablement pas d'influence d'un protocole ouvert sur les résultats. Le choix des seuls analogues insuliniques (d'une même firme) n'est pas motivé par les auteurs. L'insuline NPH reste un premier choix pour une insulinothérapie chez un diabétique de type 2. Nous devons cependant nous attendre à ce que ni l'industrie pharmaceutique ni d'autres instances ne financent désormais des études comparant insulines humaines et analogues d'insuline.

## Mise en perspective des résultats

Dans cette population d'étude de patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c initiale de 8,5% en moyenne), le recours à un type d'insuline permettait, à un an, de faire diminuer significativement l'HbA1c de 0,8 à 1,4%. Seule une minorité (8 à 24%) de patients atteignait une HbA1c  $\leq 6,5\%$ <sup>1</sup>. Durant les deux années suivantes, de 68 à 82% des patients ont reçu un deuxième type d'insuline en complément, ce qui a progressivement réduit les différences de résultats entre les schémas initiaux insuline basale et insuline prandiale, ce qui rend l'interprétation des résultats à 3 ans plus délicate. Il n'y a pas de différence pour les trois schémas en termes d'HbA1c à 3 ans. La diminution du taux d'HbA1c est cependant encore meilleure versus valeurs initiales (1,2 à 1,4%) qu'à un an, mais, malgré ce résultat, plus de la moitié des patients n'atteint pas la valeur cible de  $\leq 6,5\%$ , ce qui illustre la difficulté d'atteindre une telle cible. Moins de patients atteignent cette cible sous schéma biphasique que sous schéma prandial ou basal. Aucune différence significative n'est cependant observée au point de vue mortalité globale (par manque de puissance ?). Les récentes études ACCORD et VADT montrent que chez des patients plus âgés, avec un diabète de plus longue évolution et compliqué, la poursuite de taux bas d'HbA1c (comme dans cette étude-ci) accroît la mortalité<sup>2</sup>.

Les différences entre les trois schémas insuliniques initiaux sont surtout nettes pour la survenue d'hypoglycémies et pour le gain de poids. Versus groupe insuline basale, l'incidence d'hypoglycémies est presque doublée sous insuline biphasique et plus que triplée sous insuline prandiale. La prise de poids est nettement moindre sous insuline basale. Sur base de ces différences, les auteurs concluent que le fait de commencer par un schéma basal, avec passage à une association à des injections prandiales, doit être un premier choix. Ajoutons-y que les doses d'insuline quotidiennes sont significativement moindres dans le groupe insuline biphasique que dans les autres groupes ; une meilleure titration aurait théoriquement pu améliorer l'HbA1c dans ce groupe. Une dose supérieure d'insuline peut cependant augmenter le risque d'hypoglycémies et encore la prise de poids. Une méta-analyse récente<sup>3</sup> évalue différents schémas insuliniques initiaux chez des patients avec un diabète de type 2 ; peu d'études y sont incluses, avec un nombre limité de patients, dont celle analysée ici. De meilleurs résultats sont obtenus en termes d'HbA1c avec les schémas prandiaux et biphasiques que basaux, avec des doses d'insuline supérieures dans les deux premiers groupes. L'incidence d'hypoglycémies n'est pas différente. La prise de poids est cependant plus importante sous schéma prandial que sous schéma basal.

## Pour la pratique

Le choix d'un schéma insulinique particulier dépend du risque d'effets indésirables qui y est lié. Un schéma insulini- que basal s'accompagne moins d'hypoglycémies sévères et de prise de poids. Cette étude-ci est réalisée avec des analogues insuliniques. Elle était cependant les guides de pratique actuels qui recommandent<sup>4</sup> de commencer une insulinothérapie en cas de contrôle insuffisant d'un diabète de type 2. Sur base principalement d'opinions d'experts, c'est une faible dose (10 UI) d'insuline NPH au coucher qui est recommandée, en ajout aux antidiabétiques oraux<sup>5,6</sup>. La prise en charge des facteurs de risque vasculaire reste primordiale chez de tels patients.

## Conclusion de Minerva

Cette étude montre que l'ajout d'analogues d'insuline à la metformine et à un sulfamidé hypoglycémiant en cas de contrôle insuffisant d'un diabète de type 2 permet de diminuer significativement le taux d'HbA1c, mais ceci sans différence entre les schémas utilisés. Un schéma insulini- que basal provoque moins d'hypoglycémies et de prise de poids.

### Noms de marque

- insuline aspart biphasique : Novo Mix® 30, 50 et 70
- insuline aspart (prandiale) : Novorapid®
- insuline détémir (basale) : Levemir®

# Antagonistes calciques à longue durée d'action dans l'ischémie coronarienne

- **Question clinique** Quelles sont l'efficacité et la sécurité des antagonistes calciques à longue durée d'action chez des patients présentant une maladie coronaire ?
- **Contexte** Une méta-analyse<sup>1</sup> a montré un risque accru de survenue d'angor avec la nifédipine sous forme à libération immédiate ou en monothérapie en cas d'ischémie myocardique. Pour les antagonistes calciques à libération prolongée, une augmentation de risque n'était pas observée. Une mise à jour de cette synthèse de la littérature était la bienvenue.

## Analyse

E. Schröder  
P. Chevalier

## Référence

Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:356-65.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- bases de données (de 1966 à août 2008) : Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE
- consultation des références des études, des précédentes méta-analyses.

### Études sélectionnées

- RCTs évaluant les antagonistes calciques à longue durée d'action chez des patients souffrant de maladie coronaire avec un suivi d'au moins 1 an (suivi moyen de 2,6 ans ; écarts de 1,0 à 4,9 ans)
- inclusion de 15 RCTs (n=47 694, 17 bras de comparaison) correspondant aux critères d'inclusion, sur 100 identifiées.
- comparateur dans les études : 10 études versus placebo (n=7 992), 7 études versus autre antihypertenseur (IEC ou bêta-bloquants, n=16 251)
- antagoniste calcique évalué : 11 études avec dihydropyridine (nifédipine à libération prolongée, amlodipine, félodipine, nisoldipine) ; 5 études avec non dihydropyridine (vérapamil à libération prolongée, mibéfradil).

### Population étudiée

- patients avec une maladie coronaire : selon les études, angor, ischémie myocardique, post infarctus du myocarde, post angioplastie percutanée
- exclusion fréquente (sauf 4 études) des patients avec insuffisance cardiaque modérée à sévère.

## Mesure des résultats

- critères de jugement : mortalité de toutes causes, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC, angor, insuffisance cardiaque.

## Résultats

- voir tableau
- résultats similaires pour les dihydropyridines et les non dihydropyridines

- résultats similaires versus placebo ou versus autre antihypertenseur sauf pour l'insuffisance cardiaque : pour ce critère, incidence significativement moindre versus placebo mais non versus autre antihypertenseur.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des patients avec maladie coronaire, l'administration d'antagonistes calciques à longue durée d'action, dihydropyridines ou non, est associée à une réduction du risque d'AVC, d'angor et d'insuffisance cardiaque avec résultats similaires au comparateur pour les autres événements cardiovasculaires.

**Financement** : aucun n'est mentionné.

**Conflits d'intérêt** : le troisième auteur déclare avoir reçu des dédommagements de différentes firmes pour différentes tâches.

**Tableau. Risque relatif pour les différents critères de jugement (avec IC à 95%) pour les antagonistes calciques versus placebo ou autre antihypertenseur.**

Critère	Risque relatif vs placebo ou autre antihypertenseur	IC à 95%
Mortalité globale	0,99	0,94 à 1,05
Mortalité cardiovasculaire	1,03	0,95 à 1,11
Infarctus du myocarde non fatal	0,96	0,87 à 1,06
Insuffisance cardiaque	0,86	0,71 à 1,05
AVC	<b>0,79</b>	<b>0,70 à 0,89</b>
Angor*	<b>0,82</b>	<b>0,72 à 0,94</b>

\* hétérogénéité des études

1. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999;33:24-31.  
2. O'Toole L. Angina (chronic stable) in *Clinical Evidence*. Search date June 2007.  
3. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHC-Standaard Stabiele angina pectoris (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:83-95.

4. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Nu* 2007;36:339-71.  
5. Hubens V, Jonckheer P, Laperche J, et al. Cahier de prévention. Le risque cardiovasculaire global. Institut de Médecine Préventive, SSMC.  
6. INAMI. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de l'angor stable. Rapport du jury. Réunion de consensus 23 novembre, 2006.

## Considérations sur la méthodologie

La méthodologie de cette méta-analyse est correcte : recherche systématique dans plusieurs bases de données, extraction des données par 2 chercheurs indépendamment l'un de l'autre. L'évaluation de la qualité méthodologique des études est faite selon le score de Jadad. Un biais de publication est recherché mais non mis en évidence. L'hétérogénéité des études est évaluée par **test Chi<sup>2</sup>** et **I<sup>2</sup>** avec analyse en **modèle d'effets fixes** ou **aléatoires** selon l'absence ou la présence d'hétérogénéité statistique. Une analyse de sensibilité est effectuée pour différentes variables : pathologie précise visée (angor, ischémie myocardique, post infarctus du myocarde, post PCI), co-morbidité (insuffisance cardiaque, hypertension) et génération d'antagoniste calcique évalué. Les auteurs reprennent la définition de maladie coronaire de l'étude originale mais reconnaissent qu'elle n'est pas uniforme. Ils n'incluent parfois que certains bras d'étude, correspondant à leurs critères d'inclusion. Les comparateurs actifs utilisés sont d'autres antihypertenseurs : bêta-bloquants, IEC. Les IEC ne peuvent être considérés comme des médicaments anti-angoreux à proprement parler. Pour ces comparaisons, un ajustement des données en fonction de la baisse des chiffres tensionnels aurait été fort instructif pour savoir si l'effet favorable est lié ou non à une baisse des chiffres tensionnels.

## Mise en perspective des résultats

Une précédente méta-analyse<sup>1</sup>, basée sur 60 études (n=3096), ne montrait pas de différence statistiquement significative pour les événements cardiovasculaires majeurs, les crises d'angor, l'ensemble des événements cardiovasculaires pour la nifédipine versus comparateur mais bien une augmentation des crises d'angor pour la seule nifédipine non à libération prolongée (OR 4,19 ; IC à 95% de 1,41 à 12,49) ou en monothérapie (OR 2,61 ; IC à 95% de 1,30 à 5,26). Les études originales étaient de petite taille (n≤50 dans 80% des études) et de courte durée.

Cette méta-analyse-ci ne concerne que les antagonistes calciques à action prolongée. Elle permet de conclure à une absence d'augmentation de risque cardiovasculaire pour ces médicaments versus placebo ou bêta-bloquant ou IEC, mais aussi à une absence d'effet favorable sur le pronostic (décès, infarctus). Les RR sont proches de 1 (absence de différence), avec des intervalles de confiance étroits, ce qui indique une précision et une puissance suffisantes. Pour une possible réduction du risque d'AVC, nous calculons un NST de 167 pour l'ensemble des études (avec des durées de 1,1 à 4,9 ans). Pour les 3 RCTs incluses concernant des

patients en insuffisance cardiaque et donnant des résultats pour ce critère, les antagonistes calciques n'augmentent pas le risque d'aggravation de celle-ci. Il faut cependant rappeler que la plupart des autres études excluaient les patients en insuffisance cardiaque modérée à sévère, ce qui rend une conclusion globale fort aléatoire dans ce domaine. L'analyse de sensibilité montre des résultats plus favorables pour les antagonistes calciques pour certains critères, selon la pathologie précise visée par l'étude (*voir paragraphe précédent*) mais pas selon le type d'antagoniste calcique, ce qui ne permet pas d'en recommander un en particulier.

Cette méta-analyse ne prend pas en compte les co-traitements (statines, aspirine, autres antihypertenseurs) dont le rôle est essentiel pour diminuer le risque cardiovasculaire global. Si une efficacité des antagonistes calciques est donc observée dans cette méta-analyse pour certains critères (AVC, angor), c'est très fréquemment en association avec d'autres traitements (par exemple avec des bêta-bloquants dans 63 à 80%, avec des statines dans 68 à 83% dans d'importantes études). Cette recherche ne prend également pas en compte les co-morbidités dans l'analyse des résultats, faute de données individuelles.

## Pour la pratique

Pour le traitement de l'angor stable, différentes classes de médicaments ont montré une efficacité en monothérapie et en association les unes avec les autres : bêta-bloquants, antagonistes calciques, dérivés nitrés<sup>2</sup>. Les guides de pratique ont évolué ces dernières années d'une prise en charge de l'angor stable<sup>3</sup> vers une prise en charge plus globale du risque cardiovasculaire<sup>4,5</sup>. Dans ce cadre, au-delà du traitement médicamenteux symptomatique de l'angor stable, d'une éventuelle intervention sur les artères coronaires, il est universellement admis qu'il faut prendre en charge tous les facteurs de risque cardiovasculaire et que les traitements médicamenteux validés doivent être mis en place : antiagrégants plaquettaires, hypolipémiants et en fonction de la co-morbidité, des symptômes et des facteurs de risque du patient, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), des bêta-bloquants, des antagonistes du calcium<sup>6</sup>. L'arrêt du tabac est impératif.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre que les inhibiteurs calciques à longue durée d'action administrés en cas d'angor stable (en co-traitement généralement) diminuent le risque de provoquer de l'angor et un AVC, contrairement aux antagonistes calciques à courte durée d'action qui augmentent le risque d'angor. Cette observation concorde avec les recommandations actuelles d'utiliser un bêta-bloquant et/ou un inhibiteur calcique pour le traitement symptomatique de l'angor stable. La prise en charge du risque cardiovasculaire global reste l'approche essentielle.

# Traitement de l'hypertension : IEC ou sartan ?

- **Question clinique** Quelles sont l'efficacité et la sécurité comparatives des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pour le traitement de l'hypertension artérielle ?
- **Contexte** Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré leur efficacité sur le contrôle des chiffres tensionnels pour le traitement de l'hypertension artérielle<sup>1-3</sup>. Les comparaisons entre ces deux classes de médicaments sont cependant rares, sans conclusion possible. Les IEC provoqueraient davantage d'effets indésirables (toux sèche, angioedème) mais ceci est insuffisamment prouvé.

**Analyse**  
P. De Cort

**Référence**  
Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- MEDLINE (de 1966 à 2007), Cochrane Central Register of Controlled Trials (de 1988 à 2006), Scientific Resource Center (bibliographie constituée par l'industrie pharmaceutique)
- listes de référence des synthèses méthodiques.

### Etudes sélectionnées

- inclusion de 69 études (sur 1 185 articles isolés) comparant durant au moins 12 semaines IEC et sartans chez des  $\geq 18$  ans avec hypertension artérielle essentielle
- type d'études incluses : d'intervention randomisées (N=47) ou contrôlée non randomisée (N=1), de cohorte rétrospectives (N=9), prospectives (N=2) ou **transversale** (N=1) et cas-contrôle (N=1)
- avec comparaison directe de 2 médicaments spécifiques ou de groupes avec IEC et sartans non spécifiques, d'IEC et de sartans en association fixe avec le même médicament (par exemple l'hydrochlorothiazide) ; en cours d'étude, un même antihypertenseur pouvait être ajouté dans les 2 bras
- critères d'exclusion : études incluant <20 patients.

### Population étudiée

- pas de donnée sur le nombre total de patients inclus ni sur leurs caractéristiques dans les différentes études
- définition d'hypertension artérielle propre à chaque étude.

## Mesure des résultats

- critères cliniques : contrôle des chiffres de pression artérielle, mortalité, événements cardiovasculaires importants, qualité de vie, observance
- critères intermédiaires : profil lipidique, contrôle glycémique, hypertrophie et fonction ventriculaires gauches, fonction rénale
- effets indésirables.

## Résultats

- pression artérielle : pas de différence IEC versus sartans (N=50, n=13 532)
- nombre de patients avec contrôle tensionnel sous monothérapie : pas de différence significative : **RAR** 1,3% ; IC à 95% de -1,0% à 3,5% ; p=0,26 (N=22) ; en modèle d'effets aléatoires ( $I^2=18\%$ )
- mortalité, morbidité cardiovasculaire, qualité de vie, observance : pas de différence significative
- effets indésirables : davantage de toux sèche pour les IEC versus sartans : survenue moyenne de 10% vs 3% (N=29) ;  $I^2=51,3\%$ .

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à des preuves actuelles d'une efficacité semblable des IEC et des sartans, avec plus de toux sèche sous IEC que sous sartans. Les données pour les autres critères sont limitées.

**Financement** : US Department of Health and Human Services.

**Conflicts d'intérêt** : 2 des auteurs ont reçu des honoraires de la part des firmes pharmaceutiques.

1. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Minerva* 2001;30(7):324-7.
2. Herna BS, Wang MY, Heran IK, Wight JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus

4. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Un IEC ou un sartan en prévention du diabète ? *MinervaF* 2007;6(1):2-3.
5. Verpooten G. IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : rénoprotecteurs ? *MinervaF* 2007;6(1):4-6.

## Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse de la littérature est surtout descriptive. En l'absence d'un funnel plot, il n'est pas possible de se prononcer quant à un éventuel biais de publication. La population étudiée n'est pas caractérisée, ce qui n'est guère étonnant, les études incluses décrivant elles-mêmes mal leurs populations. Les auteurs ont recours à des critères validés pour scorer la qualité des études incluses en « bonne, modérée ou mauvaise ». Seules 5 RCTs semblent de bonne qualité. L'applicabilité des études est également évaluée au moyen d'un score validé. La qualité d'étude et l'applicabilité sont utilisées pour déterminer le niveau de preuve pour les différents critères. Une sommation des résultats n'est pas possible en raison de la grande diversité des protocoles d'étude, des critères ou de leur absence, de la durée d'étude, de la dose de médicament et des définitions d'hypertension. Une conclusion quant à l'efficacité à long terme n'est également pas possible parce que seul un tiers des études se poursuit au-delà de 6 mois.

## Mise en perspective des résultats

Sur base des résultats de 50 études, les auteurs concluent avec un niveau de preuve élevé que les IEC et les sartans ont une efficacité semblable sur le contrôle tensionnel. Ils tentent aussi de sommer les résultats pour « une réussite du contrôle de la pression artérielle sous monothérapie » alors que la définition de ce critère varie fort d'une étude à l'autre. Une différence significative entre IEC et sartans ne peut être montrée. Il semble cependant que l'ajout d'un deuxième antihypertenseur est moins fréquent avec les sartans. Les auteurs attribuent cette observation à un arrêt plus fréquent des IEC dans les études de cohorte rétrospectives.

Seules 9 études évaluent l'efficacité en termes de **critères forts** (mortalité et morbidité cardiovasculaire). Dans la plupart des études les patients présentant une anamnèse cardiovasculaire lourde et une comorbidité sont exclus. Douze des 16 décès sont observés dans une étude couvrant sur 5 ans l'efficacité du telmisartan versus énalapril chez des patients présentant un diabète de type 2 et une néphropathie. Aucune différence en termes de mortalité n'est montrée dans cette étude entre IEC et sartan<sup>3</sup>.

Une amélioration de la glycémie n'est observée ni sous IEC ni sous sartan. Dans ce domaine, rappelons la méta-analyse de Abuissa<sup>4</sup> qui ne montrait également pas, en raison d'une méthodologie défectueuse, de capacité de prévention de survenue d'un diabète chez des sujets à risque d'en présenter un, ni pour les IEC ni pour les sartans. Il n'y a également pas de différence entre IEC et sartans pour la protection de la fonction rénale. La méta-analyse de Casas<sup>5</sup> montre un effet rénoprotecteur semblable des IEC et des sartans, probablement uniquement lié à la diminution des chiffres de pression artérielle.

Le risque accru de toux sous IEC versus sartan est plus franc dans les RCTs (N=26) que dans les études non randomisées (N=3), probablement en raison d'une mention systématique de cet effet dans les RCTs. Le **NNN** de toux pour les IEC versus sartan est de 15 dans les RCTs et de 87 dans les études de cohorte. Un angioedème n'est mentionné que dans un nombre limité d'études avec les IEC, ce qui ne permet pas d'en évaluer la fréquence dans cette population.

Les données sont insuffisantes pour déterminer l'efficacité et la tolérance relatives des IEC versus sartans dans des sous-groupes précis.

## Pour la pratique

Mis à part un risque accru de toux sous IEC versus sartans, ces deux classes de médicaments sont aussi efficaces pour le contrôle des chiffres tensionnels. Sur base des données descriptives disponibles, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas de différences entre elles quant à un effet sur les critères cardiovasculaires, sur la mortalité globale, sur la qualité de vie et sur les facteurs de risque cardiovasculaire tels que le profil lipidique, la survenue d'un diabète et d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Une étude à grande échelle et à long terme reste cependant nécessaire pour pouvoir conclure de manière définitive. Ce sont des considérations économiques qui orientent actuellement le choix.

## ● Conclusion de Minerva

Cette étude montre une absence de différence entre IEC et sartans pour le contrôle des chiffres tensionnels chez des patients présentant une hypertension essentielle. Une toux survient plus fréquemment sous IEC. L'effet relatif des IEC versus sartans pour d'autres critères, dont la mortalité et la morbidité cardiovasculaire, reste à préciser.



# Sécurité cardiovasculaire du tiotropium

- Question clinique Quelle est la sécurité cardiovasculaire du tiotropium dans le traitement de la BPCO ?
- Contexte Plusieurs publications et une méta-analyse<sup>1</sup> ont attiré l'attention sur un risque accru de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) traités par anticholinergiques inhalés, dont le tiotropium. Une autre méta-analyse<sup>2</sup> ne montrait pas d'augmentation de risque cardiovasculaire pour le tiotropium. L'importante étude UPLIFT<sup>3,4</sup> évaluant le tiotropium a été publiée ensuite. Une nouvelle synthèse de la littérature était donc la bienvenue.

**Analyse**  
P. Chevalier

**Référence**  
Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- études cliniques terminées figurant dans la base de données de la firme fabriquant le tiotropium (Boehringer Ingelheim).

### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs en double aveugle et groupes parallèles, contrôlés versus placebo, d'une durée d'au moins 4 semaines
- 30 RCTs incluses, dont 3 non publiées.

### Population étudiée

- 19545 patients présentant une BPCO avec critères spirométriques confirmés (VEMs moyen  $41 \pm 14\%$  de la valeur prédite), avec au moins 10 **années-paquets de tabagisme**, et âgés d'au moins 40 ans (âge moyen  $65 \pm 9$  ans) ; 76% d'hommes
- 1 0846 patients sous tiotropium, 8 699 sous placebo
- exclusions dans les études originales (parfois modulées en précautions seulement) : diagnostic d'asthme, hypertrophie prostatique symptomatique ou obstruction au niveau du col vésical, glaucome à angle fermé, hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année, infarctus du myocarde dans les 6 mois, arythmie à risque vital
- usage simultané autorisé pour les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action, les théophyllines, les corticostéroïdes inhalés (et les LABA dans l'étude UPLIFT (n=5 993)).

## Mesure des résultats

### Critères de jugement

- mortalité de toute cause
- **critère composite** d'événements cardiovasculaires : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, décès subit, décès cardiaque subit, décès cardiaque
- taux d'incidence (TI) calculé par le nombre total de patients présentant l'événement divisé par le temps total d'exposition.

## Résultats

- mortalité globale : TI tiotropium 3,44/100 années-patients, placebo 4,10 ; RR 0,88 avec IC à 95% de 0,77 à 0,999
- critère CV composite : TI tiotropium 2,15, placebo 2,67 ; RR 0,83 avec IC à 95% 0,71 à 0,98
- mortalité cardiovasculaire : RR 0,77 ; IC à 95% de 0,60 à 0,98
- infarctus myocarde (total) : RR 0,78 ; IC à 95% de 0,59 à 1,02
- insuffisance cardiaque : RR 0,82 ; IC à 95% de 0,69 à 0,98
- AVC : RR 1,03 ; IC à 95% de 0,79 à 1,35.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le tiotropium est associé à une réduction de risque de décès de toute cause, de la mortalité cardiovasculaire et d'événements cardiovasculaires.

**Financement** : firmes *Boehringer Ingelheim* et *Pfizer*.

**Conflits d'intérêt** : 3 auteurs sur 6 sont membres des 2 firmes qui commercialisent le tiotropium ; les 3 autres déclarent avoir reçu différents honoraires de ces mêmes firmes pour différentes tâches.

1. Singh S, Loke Y, Furberg C. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
2. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.

4. Chevalier P. Tiotropium et évolution du VEMs dans la BPCO. *MinervaF* 2009;8(3):26-7.
5. Pedone C, Incalzi RA. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. [Comment] *N Engl J Med* 2009;360:185.
6. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Rep Crit Care Med* 2009;180:948-55.
7. Chevalier P. Médicaments inhalés pour le traitement de la BPCO stable. *MinervaF* 2008;7(3):34-5.

## Considérations sur la méthodologie

L'avantage de cette méta-analyse est qu'elle repose sur les données individuelles des patients dans des RCTs versus placebo. Cette méthodologie permet d'interpréter les données en cas d'hétérogénéité. Une hétérogénéité entre les études est recherchée par les auteurs, par un test non classique, mais n'est pas présente. Cette méthodologie permet aussi aux auteurs de rapporter strictement les effets cardiovasculaires indésirables à la durée d'exposition, ce qui est précieux en fonction de l'observation dans plusieurs études d'un taux important d'arrêts d'étude, souvent différent entre le groupe tiotropium et le groupe placebo. Les limites de cette recherche sont nombreuses. Une seule source est utilisée pour la recherche des études, la base de données de la firme. Quelques études non publiées sont incluses dont 2 avec des populations et des durées parmi les plus élevées (hormis UPLIFT) : aucune vérification des données n'a été faite par un comité de lecture indépendant. Pour l'évaluation des effets indésirables d'un médicament, il est indispensable de tenir également compte des observations post commercialisation obtenues ; ces données complémentaires devraient s'ajouter à celles de cette recherche.

## Mise en perspective des résultats

En 2006, une méta-analyse réalisée par les firmes commercialisant le tiotropium<sup>2</sup>, incluait 19 RCTs (n=7 819) versus placebo et concluait à l'absence d'une modification significative de la mortalité globale (RR 0,76 ; IC à 95% de 0,50 à 1,16) et de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,57 ; IC à 95% de 0,26 à 1,26) sous tiotropium. En 2008, une méta-analyse non sponsorisée<sup>1</sup> incluait 17 RCTs (n=14 783) dont 12 seulement avec le tiotropium versus placebo ou traitement actif. Pour le critère primaire composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC), une augmentation du risque est notée pour l'ensemble des anticholinergiques inhalés mais elle n'est pas significative pour le tiotropium : Rapport de Risque de 1,43 ; IC à 95% de 0,95 à 2,16. Pour l'ipratropium, une augmentation significative du risque était observée. Les auteurs ne disposaient pas des données individuelles des patients et donc de la durée d'exposition au traitement, ce qui peut aussi expliquer les différences entre ces 2 méta-analyses, en dehors des critères d'inclusion des études. Dans l'importante étude UPLIFT, la publication originale<sup>3</sup> ne donne pas beaucoup de détails sur l'ensemble des événements cardiovasculaires. Elle mentionne : infarctus du myocarde RR 0,73 (IC à 95% de 0,53 à 1,00) et AVC RR 0,95 (IC à 95% de 0,70 à 1,29). Dans une réponse à des lecteurs, les auteurs précisent<sup>5</sup> un risque relatif de tout événement cardiovasculaire de 0,81 (IC à 95% de 0,68 à 0,97) et un RR d'événement fatal de 0,80 (IC à 95% de 0,64 à 1,02). Une publication ultérieure<sup>6</sup> donne des chiffres de mortalité à 1 440 jours significativement moindre pour le tiotropium mais à 1 470 jours la différence n'est plus significative (HR 0,89 ; IC à 95% de 0,79 à 1,02).

L'autre problème éventuel est la différence dans les études incluses dans les méta-analyses : une comparaison montre que 8 études incluses dans la méta-analyse de Singh ne sont pas reprises dans celle analysée ici.

Cette nouvelle méta-analyse des études choisies dans la base de données de la firme, qui inclut les résultats de l'étude UPLIFT, montrerait, selon la conclusion des auteurs, des résultats en faveur du tiotropium versus placebo pour les décès de toute cause, la mortalité cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires.

L'analyse des résultats permet de nuancer fortement cette assertion. Pour la mortalité globale, le résultat est à la limite de la signification statistique et donc de pertinence clinique douteuse. Pour la mortalité cardiovasculaire, une différence statistiquement significative est en faveur du tiotropium mais pour la mortalité cardiaque et pour la mortalité vasculaire jugées séparément, ils ne sont pas statistiquement significatifs. Pour les événements cardiovasculaires, une différence statistiquement significative est observée, correspondant à un NNN de 192 en faveur du tiotropium. De l'ensemble de ces résultats nous pouvons conclure qu'une augmentation de risque cardiovasculaire n'est actuellement pas prouvée, qu'une diminution de risque n'est également pas solidement prouvée.

## Pour la pratique

Le tiotropium est un des traitements prouvés efficaces chez des patients atteints de BPCO symptomatique (dyspnée, exacerbations fréquentes) et avec un VEMs en-dessous de 50% des valeurs prédites. Les autres traitements jugés efficaces sont les corticostéroïdes inhalés et les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action<sup>7</sup>. Un risque accru d'événements cardiovasculaires sous anticholinergiques (tiotropium entre autres) avait été évoqué. La méta-analyse sur données individuelles des RCTs ne permet pas de confirmer ce risque. Comme pour tous les effets indésirables, surtout rares, la pharmacovigilance et les études d'observation restent un complément d'information indispensable aux RCTs initiales.

## ● Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse sur données individuelles des patients atteints de BPCO inclus dans les RCTs de la firme fabriquant le tiotropium, montre que ce médicament n'augmente pas le risque de décès global et pourrait réduire la survenue d'événements cardiovasculaires.



# Diagnostic de pédiculose du cuir chevelu : inspection ou peignage ?

- **Question clinique** Quelle est la précision diagnostique d'une inspection de la tête versus peignage des cheveux mouillés pour la mise en évidence de poux chez des écoliers âgés de 6 à 12 ans en période d'épidémie de poux ?
- **Contexte** Dans les pays industrialisés, la prévalence des poux de tête atteint 1 à 3% des enfants âgés de 6 à 12 ans<sup>1</sup>. La précision diagnostique de l'inspection de la tête et du peignage des cheveux mouillés est insuffisamment évaluée.

## Analyse

N. Reusens  
T. Poelman

## Référence

Jahnke C, Bauer E, Hengge UR, Feldmeier H. Accuracy of diagnosis of pediculosis capitis: visual inspection vs wet combing. *Arch Dermatol* 2009;145:309-13.

## Population étudiée

- 304 élèves fréquentant 5 écoles primaires d'une même ville, Braunschweig, deuxième ville de Basse Saxe, Allemagne, écoles signalant au service de santé de la ville une épidémie de poux entre février et juin 2007
- enfants âgés de 6 à 12 ans ; 141 filles, 159 garçons.

## Protocole d'étude

- **test index** : chez les 300 enfants (4 refus) inspection de la tête en premier lieu, en écartant les cheveux avec un bâtonnet, en examinant les tempes, les régions rétro-auriculaires et le cou ; ensuite humidification des cheveux avec un après-shampoing, passage d'un peigne normal, ensuite peignage zone par zone 3 à 4 fois avec un peigne à poux, étalement de l'après-shampoing récolté après chaque coup de peigne sur un papier ménage et inspection à la loupe de tout élément récolté ; techniques réalisées par 2 chercheurs en insu l'un de l'autre, avec permutation de technique par le chercheur toutes les 2 heures
- **test de référence** : résultat des 2 tests, jugé positif quand 1 des 2 tests était positif.

## Mesure des résultats

- **critère de jugement primaire** : sensibilité de l'inspection de la tête versus peignage de cheveux mouillés pour la détection de poux, de lentes vivantes et de lentes mortes
- critère secondaire : précision des deux tests pour évaluer la prévalence d'une infestation active dans une population.

## Résultats

- lentes vivantes et mortes sans pou chez 19,3%, poux uniquement chez 1,4% et lentes vivantes et mortes plus poux chez 6,3% des enfants
- sensibilité de l'inspection de la tête versus résultats des deux tests de 86,1 (IC à 95% de 82,2 à 90,0) pour la présence de lentes vivantes ou mortes et de 28,6 (IC à 95% de 23,5 à 33,7) pour la présence de poux

- sensibilité du peignage de cheveux mouillés versus résultats des deux tests de 68,4 (IC à 95% de 63,1 à 73,7) pour la présence de lentes vivantes ou mortes et de 90,5 (IC à 95% de 87,2 à 93,8) pour la présence de poux
- évaluation de la présence d'une infestation active : 2% avec l'inspection de la tête versus 6,3% avec le peignage ( $p < 0,001$ ) ; pas de différence significative pour la détection des lentes vivantes ou mortes.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le peignage de cheveux mouillés est une méthode très précise de diagnostic d'une infestation active par des poux. L'inspection de la tête est à préférer pour estimer la prévalence de porteurs de lentes vivantes ou mortes.

**Financement** : *Arztekommitee fur die dritte welt, Frankfurt, Allemagne ; Kongregation der Franziskanerinnen, Salzkotten, Allemagne ; les firmes Pohl-Boskamp GmbH et Co KG ont fourni gratuitement les peignes à poux ; les sponsors ne sont intervenus à aucun des stades de l'étude (élaboration du protocole, réalisation, interprétation des résultats, relecture du manuscrit, publication).*

**Conflits d'intérêt** : deux chercheurs ont reçu des honoraires et un chercheur fut consultant temporaire des firmes Pohl-Boskamp GmbH et Co KG.

1. Feldmeier H. *Pediculosis capitis: die wichtigste parasitose des kindesalters. Kinder- und Jugendmedizin* 2006;6:249-59.  
2. Pollack RJ, Kiszewski AE, Spielman A. *Overdiagnosis and consequent mismanagement of head louse infestations in North America. Pediatr Infect Dis J* 2000;19:689-93.  
3. De Maeseneer J, Blokland I, Willems S, et al. *Wet combing versus traditional scalp inspection to detect head lice in schoolchildren: observational study. BMJ* 2000;321:1187-8.

4. Reusens N. *Inspection de la tête ou utilisation du peigne mouillé pour détecter le pou du cuir chevelu ? MinervaF* 2002;1(7):13-4.  
5. Balcioglu C, Burgess IF, Limoncu ME, et al. *Plastic detection comb better than visual screening for diagnosis of head louse infestation. Epidemiol Infect* 2008;136:1425-31.  
6. Mumcuoglu KY, Friger M, Ioffe-Uspensky I, et al. *Louse comb versus direct visual examination for the diagnosis of head louse infestations. Pediatr Dermatol* 2001;18:9-12.  
7. Burgess I. *Head Lice. Clinical Evidence online.*

## Considérations sur la méthodologie

Dans cette recherche diagnostique, une inspection de la tête et un peignage des cheveux mouillés sont effectués chez tous les enfants par deux chercheurs, en insu du résultat du premier test. Nous ne savons pas si ces chercheurs connaissaient l'existence d'une épidémie de pédiculose dans les écoles concernées. La méthode du peignage de cheveux mouillés étant également une option thérapeutique pour la pédiculose, les auteurs ont choisi d'effectuer l'inspection de la tête en premier lieu. Pour des raisons éthiques, ils ont éliminé les poux et les lentes visibles durant l'inspection, avant le peignage. Ce procédé peut être responsable d'une augmentation artificielle de faux négatifs au test du peignage. Comme test de référence, les auteurs ont choisi les résultats aux deux tests, la positivité pour l'un des deux tests déterminant un test de référence positif. Le nombre de tests faux positifs est donc, par définition, égal à zéro et la **spécificité** des tests ne peut donc être évaluée. Les chercheurs estiment que cette spécificité est de toute façon de 100% parce qu'un personnel formé peut parfaitement faire la différence entre des poux et des lentes d'une part et des artefacts ou autres parasites d'autre part. Une étude a cependant montré que pour le clinicien non expérimenté comme pour le profane, dans un cas sur trois il y a confusion entre lente et artefact<sup>2</sup>.

## Interprétation des résultats

Pour la détection des poux, la méthode du peignage des cheveux mouillés semble nettement plus sensible que l'inspection de la tête : 91% versus 29%. La sensibilité de cette méthode est probablement également meilleure dans la pratique. Les deux cas de faux négatifs observés dans cette étude avec ce procédé peuvent être liés à une élimination des poux lors de l'inspection préalable. Ce qui est certain, c'est que dans cette population d'étude d'Europe du Nord, lors d'une épidémie de pédiculose, le nombre d'infestations actives par des poux est fortement sous-estimé par l'inspection de la tête. Par contre, la précision des deux tests pour le diagnostic d'une infestation précédente est similaire. Cette inspection de la tête étant plus rapide et facile pour la détection des lentes, elle pourrait donc être préférable pour suivre la prévalence de la pédiculose dans une population donnée (par exemple les communautés scolaires). Les médecins scolaires pourraient y avoir recours pour lutter contre la dissémination des poux, en avertissant à temps le personnel scolaire, les parents, les médecins traitants. Faire la différence entre des lentes vivantes versus mortes en mesurant leur distance par rapport à la racine du cheveu (moins de 5 mm augmente le risque qu'elle soit vivante) pourrait être fort utile pour déterminer l'activité d'une infestation. Nous ne connaissons cependant pas la validité et la praticabilité d'une telle approche de dépistage/diagnostic.

## Autres études

Cette recherche confirme une précédente étude d'observation chez 224 élèves âgés de 2 à 12 ans fréquentant une école gantoise<sup>3,4</sup> qui a également évalué la succession d'une inspection de la tête et un peignage des cheveux mouillés. Elle a montré que, versus inspection, le peignage montrait une prévalence double de poux. D'autres enquêtes ont également montré qu'un peignage des cheveux secs détectait une prévalence de poux 2 à 3 fois plus forte qu'une inspection de la tête<sup>5,6</sup>. Ces dernières recherches se sont déroulées dans des populations avec des cheveux sombres (Turquie et Israël), ce qui pourrait expliquer les mauvais résultats lors de l'inspection<sup>4</sup>. Une évaluation comparative entre peignage de cheveux mouillés et secs dans une communauté scolaire n'a pas encore été réalisée.

## Pour la pratique

Le principal critère pour initier un traitement (par exemple par pédiculicide) est la présence de poux<sup>7</sup>. Le peignage des cheveux mouillés est la méthode la plus efficace pour montrer la présence de poux chez une personne. Cette méthode est cependant trop complexe et gourmande en temps pour pouvoir être réalisée en consultation médicale de généraliste. Moyennant de bonnes instructions, cette technique peut être appliquée au domicile par les parents pour le dépistage des poux. Les lentes peuvent être facilement détectées lors d'une inspection de la tête. Cette détection peut être importante pour suivre la prévalence de l'infestation par des poux dans une communauté scolaire et mettre immédiatement en route les mesures diagnostiques et thérapeutiques quand elles sont nécessaires.

## ● Conclusion de Minerva

Cette étude montre que la méthode de peignage des cheveux mouillés est plus sensible que l'inspection de la tête pour montrer la présence de poux chez une personne. Pour observer la présence de lentes, une inspection de la tête est aussi sensible que ce peignage.



## ● Efficacité du Ginkgo biloba en prévention de la démence ?

B. Michiels

Minerva a précédemment commenté<sup>1</sup> une étude évaluant l'efficacité du Ginkgo biloba en prévention d'une régression cognitive chez des personnes âgées en bonne santé. L'administration de 3 x 40 mg/j de Ginkgo biloba durant 6 semaines ne provoquait aucun effet favorable sur la régression cognitive. Une récente synthèse Cochrane<sup>2</sup> évaluant l'efficacité du Ginkgo biloba dans le traitement de la démence conclut que les études réalisées montrent des résultats non concordants et que l'utilité de ce médicament n'est toujours pas prouvée.

Une nouvelle étude randomisée, en double aveugle, vient d'être publiée<sup>3</sup>. Elle évalue l'efficacité préventive de l'administration de 2 x 120 mg d'extraits de Ginkgo biloba chez des personnes âgées (n=1 545 Ginkgo versus n=1 524 placebo) avec initialement des capacités cognitives normales ou légèrement altérées,

Cette RCT importante (plus de 3000 personnes) avec un suivi prolongé de 6 ans en moyenne, ne montre aucun bénéfice préventif en termes de survenue d'une démence pour l'administration de 2 x 120 mg de Ginkgo biloba à des personnes âgées avec des capacités cognitives normales ou légèrement altérées.

avec une moyenne d'âge de 79 ans au départ. Après en moyenne 6,1 ans de suivi, aucune différence n'est observée entre le groupe Ginkgo biloba et le groupe placebo en termes d'incidence de démence : 3,3 versus 2,9/100 années-patients ; HR 1,12 avec IC à 95% de 0,94 à 1,33. Pour d'autres critères tels que la mémoire, l'attention, le langage, l'orientation spatiale et la praxis, aucun effet favorable du Ginkgo biloba n'est montré<sup>4</sup>.

### Références

1. Roland M, De Jonghe M. Le Ginkgo biloba peut-il améliorer la mémoire ? *MinervaF* 2003;2(6):98-9.
2. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.
3. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-62.
4. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663-70.

## ● Mémantine + inhibiteur des cholinestérases pour la maladie d'Alzheimer ?

B. Michiels

A ce jour, peu d'arguments prouvent l'utilité de la mémantine utilisée seule ou en association avec un inhibiteur des cholinestérases tel que le donépézil pour traiter la démence d'Alzheimer. Les études ne montrent qu'un effet limité sur les capacités cognitives et le comportement après 6 mois de traitement chez des patients avec démence d'Alzheimer modérée à sévère<sup>1-4</sup>.

Une étude d'observation<sup>5</sup> incluant une cohorte de 943 patients avec maladie d'Alzheimer évalue l'impact d'un traitement par mémantine + inhibiteur des cholinestérases versus inhibiteur des cholinestérases seul versus absence de traitement spécifique de la démence en termes de délai d'institutionnalisation et de décès. La cohorte est constituée de 67% de femmes, avec un âge moyen de 73,1 ans et un score moyen au MMSE de 18,2 initialement. Les sujets sont suivis en moyenne durant 62,3 mois. Versus absence de traitement, les inhibiteurs des cholinestérases et leur association avec la mémantine semblent plus efficaces pour surseoir à une institutionnalisation : HR respectivement de 0,37 (IC à 95% de 0,27 à 0,49) et de 0,29 (IC à 95% de 0,11 à 0,72). Aucun bénéfice n'est observé en termes de décès. Ce bénéfice exceptionnellement important de la mémantine et des inhibiteurs des cholinestérases n'avait pas été observé dans les autres études et est à opposer aux résultats très modérés des RCTs disponibles<sup>4</sup>. L'analyse des caractéristiques des patients inclus montre dans le groupe mémantine davantage de prises de multivitamines, de vitamine E, d'hypolipémiants que dans le groupe sous inhibiteur des cholinestérases qui, à son tour, prend davantage de ces médicaments et d'autres (estrogènes, aspirine) que dans le groupe non traité. Le résultat pourrait donc être lié aux différences de classes sociales et non aux médicaments spécifiques. La motivation d'un choix de traitement spécifique n'est également pas claire. Il est bien possible que la régression plus rapide dans le groupe non traité soit liée à un encadrement (soignants naturels) et à des soins moins importants. Ces éléments rappellent les difficultés de l'analyse d'une étude de cohorte. Etant donné les grandes limites de cette étude de cohorte, ces résultats exceptionnels demandent confirmation dans d'autres études, de préférence RCTs à long terme.

L'efficacité de la mémantine en association ou non avec un inhibiteur des cholinestérases pour traiter la maladie d'Alzheimer demeure cliniquement peu pertinente. Nous ne savons pas si certains sous-groupes précis tirent davantage de bénéfices.

### Références

1. Michiels B. Traitement médicamenteux de la démence. *MinervaF* 2008;7(10):146-7.
2. Michiels B, Vermeire E. La mémantine ajoutée au donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. *MinervaF* 2004;3(9):147-9.
3. Vermeire E. Mémantine pour traiter la maladie d'Alzheimer. *MinervaF* 2003;2(8):131-3.
4. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
5. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-7.

## Années-paquets de tabagisme

Estimation du tabagisme obtenu en multipliant le nombre d'années de tabagisme par le nombre de cigarettes quotidiennes et en divisant ce chiffre par 20.

## Critère de jugement composite

Un critère de jugement dans une étude est dit composite s'il est composé d'un ensemble d'éléments, par exemple l'association d'infarctus du myocarde, d'angor et de décès. Un critère de jugement composite peut poser un problème de pertinence si la composante qui a le plus de poids (plus fréquente, davantage modifiée par le traitement) est cliniquement faiblement pertinente.

## Critères de jugement forts

Ce qui est mesuré pour donner le résultat d'un événement ou d'une intervention est appelé critère de jugement. Il faut faire une distinction entre un critère de jugement fort comme un décès ou une morbidité avérée et un critère de jugement intermédiaire ou de substitution. Les critères de jugement intermédiaires sont des paramètres secondaires souvent liés uniquement indirectement au critère de jugement fort.

## Critère de jugement primaire

Dans une étude, les chercheurs définissent un critère de jugement pertinent dit primaire ; la puissance nécessaire pour que cette étude puisse montrer une différence qui existe est, arbitrairement de 90 à 80% ; tous les calculs sont effectués pour le critère d'évaluation primaire.

## Ecart type - ET (Eng: standard deviation – SD ; Nl: standaarddeviatie, standaardafwijking)

L'écart type est un indice qui est utilisé pour décrire les caractéristiques d'une distribution. L'écart-type est la moyenne des écarts des observations par rapport à la moyenne de l'ensemble des observations. Un grand écart-type signifie que la dispersion autour de la moyenne est grande. Un petit écart-type implique que la dispersion autour de la moyenne est petite.

## Etude ouverte (Eng: open (label) study)

Dans une étude ouverte, les patients comme les prescripteurs sont au courant du traitement reçu, en opposition avec une étude en aveugle.

## Etude transversale (Eng: cross sectional study ; Nl: dwarsdoorsnedeonderzoek, cross-sectioneel, transversaal, prevalentie onderzoek)

L'étude transversale est une forme d'étude d'observation épidémiologique, réalisée dans une population donnée, à un moment déterminé, dans le but de collecter des informations sur les facteurs de risque et/ou certaines données.

## Hétérogénéité (Eng: heterogeneity ; Nl: heterogeniteit)

Des études sont dites homogènes si elles concordent pour la population étudiée, pour le protocole d'investigation et pour la méthode d'analyse. Des études sont dites hétérogènes quand elles divergent entre elles pour ces critères.

## Modèle d'effets aléatoires (Engl : random effects model)

Si une hétérogénéité statistique est montrée entre les différentes études dans une méta-analyse, pour rassembler et analyser les données des différentes études, il faut effectuer l'analyse en modèle d'effets aléatoires (DerSimonian et Laird 1986) qui tient 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.

## Odds Ratio – OR, Rapport de cotes

La cote représente un rapport de risque, le 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. Le rapport de cotes (RC) représente le rapport entre deux cotes.

## RAR – Réduction Absolue de Risque

La différence de risque absolue est égale à la différence en valeur absolue entre le risque de survenue d'un événement dans le groupe exposé ou le groupe d'intervention et ce risque dans le groupe non exposé ou le groupe contrôle.

## Sensibilité (Eng: sensitivity)

La sensibilité d'un test est la proportion de patients réellement malades dans la population qui présente un résultat positif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes malades).

## Spécificité (Eng: specificity)

La spécificité d'un test est la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie dans une population et qui présentent un résultat négatif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes qui n'ont pas la maladie).

## Test Chi<sup>2</sup>

La statistique Chi<sup>2</sup> permet de déterminer une valeur p dans une table statistique. Cette valeur p est une estimation de la probabilité que le résultat observé puisse être attribué au hasard.

## Test I<sup>2</sup> de Higgins

Le test I<sup>2</sup> 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. 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.

## 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.