

minerva^f



Evidence-Based Medicine pour la première ligne

EDITORIAL

La pata-analyse
P. Chevalier

1

MINERVA

Pas de bêta₂-mimétique pour une bronchite aiguë
P. Chevalier

2

Une moindre consommation de sel prévient-elle
les maladies cardiovasculaires ?
P. De Cort

4

Prise d'au moins un antihypertenseur le soir ?
G. Laekeman

6

Constipation liée aux opioïdes pour une douleur non cancéreuse :
la méthylaltréxone utile ?
P. Chevalier, G. Hans

8

Jus de canneberges en prévention des
infections urinaires récurrentes ?
S. Heytens, T. Christiaens

10

CONCEPTS ET OUTILS EN EBM

Crédibilité et inflation de l'efficacité dans les méta-analyses
P. Chevalier

12

GLOSSAIRE

13

1

Minerva est une revue d'Evidence-Based Medicine dont l'objectif est la promotion et la diffusion d'une information scientifique indépendante. Minerva propose une analyse critique des publications pertinentes dans la littérature internationale.

Minerva est 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



Public cible

Médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé en première ligne de soins

Elaboration

Le comité de rédaction de la Revue Minerva est constitué de représentants des Départements de Médecine Générale des différentes universités belges, et de pharmaciens. Il suit systématiquement la littérature internationale et en sélectionne rigoureusement les articles pertinents pour la pratique des soins de première ligne. Sur base de leur expertise, des experts dans le domaine (membres ou non du comité de rédaction) en proposent une analyse qui est soigneusement évaluée par des pairs.

Collaborateurs

- Comité de rédaction
Rédacteurs en chef : Pierre Chevalier, Marc Lemiengre
Adjointes 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 :
MinervaF : Anne De Waele ☎ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, 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 ✉ redactie@minerva-ebm.be
- Traduction : Pierre Chevalier, Kris Soenen
- Conception graphique et mise en pages: Kris Soenen
- Imprimeur : Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- 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.

Financement

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



Abonnements

En Belgique : abonnement gratuit via le site web ou s'adresser à la rédaction (anne.dewaele@uclouvain.be)

Hors Belgique : 50 euro par an au compte bancaire IBAN BE52 7370 1217 0109

Abonnement électronique: alerte mensuelle par mail avec liens directs vers les articles : s'abonner via le site web.

Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine



Chaque numéro de Minerva reprend dans une liste explicative quelques termes importants employés dans ses textes. L'ensemble des termes est rassemblé dans un Glossaire, petit manuel de poche.

Commande du Glossaire : versement de la somme de 6,83 euro (5 euro pour le manuel + 1,83 euro pour les frais d'envoi) sur le compte n° IBAN BE52 7370 1217 0109 de Minerva, De Pintelaan, 185, 9000 Gent, avec la mention de votre nom et 'Glossaire'.

Formation médicale continue en ligne www.minerva-ebm.be

Minerva vous propose sur son site web des Modules de tests de lecture. Ces modules sont basés sur des textes publiés dans 1 ou 2 numéro(s) de la revue, textes également disponibles sur notre site. Une inscription, gratuite, en ligne, est demandée. La réalisation d'un test dans son entièreté ouvre, pour les internautes qui le désirent, le droit à des crédits-points (CP) d'accréditation.

par P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Au début du siècle dernier, en 1911, sous la plume d'Alfred Jarry, le père d'Ubu, le Docteur Faustroll mettait au point la pataphysique¹. La pataphysique est « la science des solutions imaginaires, qui accorde symboliquement aux linéaments les propriétés des objets décrits par leur virtualité ». Elle était issue de la réflexion suivante : « La science actuelle se fonde sur le principe de l'induction : la plupart des hommes ont vu le plus souvent tel phénomène précéder ou suivre tel autre, et en concluent qu'il en sera toujours ainsi. D'abord ceci n'est exact que le plus souvent, dépend d'un point de vue, et est codifié selon la commodité, et encore ! Au lieu d'énoncer la loi de la chute des corps vers un centre, que ne préfère-t-on celle de l'ascension du vide vers une périphérie, le vide étant pris pour unité de non-densité, hypothèse beaucoup moins arbitraire que le choix de l'unité concrète de densité positive eau ? »

Méta comme après

En 1976, Glass introduisait le terme de méta-analyse², technique développée initialement dans le domaine des sciences sociales et de l'éducation. A partir des années 1980, cette technique fut également employée dans le domaine médical (en cardiovasculaire, oncologie, soins périnataux en premier lieu)³. En 1990 était créée la Cochrane Collaboration qui allait progressivement bien codifier la méthodologie des synthèses méthodiques nécessaires à la réalisation d'une méta-analyse. Depuis 1991, le nombre de synthèses méthodiques (avec ou sans méta-analyse) de la Cochrane Collaboration n'a cessé de croître : à ce jour (novembre 2011), 4 600 synthèses méthodiques réalisées avec la méthodologie Cochrane sont disponibles dans leur bibliothèque et quelques milliers d'autres synthèses validées sont référencées et résumées. Le but d'une méta-analyse est de faire la somme des connaissances dans un domaine précis, de baser les décisions médicales, en particulier les choix thérapeutiques, sur une synthèse des meilleures preuves disponibles. Une méta-analyse est basée sur quelques grands principes⁴ :

- analyse portant sur toute l'information disponible obtenue par une recherche exhaustive de toutes les études dans le domaine précis, pour être le plus objectif possible
- réalisation suivant une méthode, basée sur un protocole strict établi a priori, pour éviter l'arbitraire de choix influencés par les résultats
- utilisation de techniques statistiques propres afin de prendre en compte la nature probabiliste des résultats des différentes études.

Nous avons plusieurs fois déjà dans *Minerva*, souligné des aspects méthodologiques propres aux méta-analyses, notamment la nécessité qu'elles reposent sur une synthèse méthodique, exhaustive et rigoureuse de la littérature⁵⁻⁸.

La méta-analyse est devenue progressivement, le type de publication pouvant apporter le meilleur niveau de preuve, pour autant bien sûr que sa méthodologie soit correcte mais aussi que les études sur lesquelles elle repose soient valides. Une méta-analyse valide reposant sur des RCTs de grande taille et elles-mêmes valides est ainsi un « must » mais il en est d'autres...

Pata comme patatras

En 2009, nous avons publié dans la revue *Minerva*⁹, l'analyse d'une synthèse méthodique de la Cochrane concernant les soins de bouche en cas d'halitose¹⁰. Les auteurs de cette publication concluaient à l'intérêt de certains produits mais, au vu de la faiblesse des preuves apportées, notre jugement était beaucoup

plus sévère : synthèse n'isolant que des petites études sans homogénéité clinique entre elles et ne permettant aucune conclusion fiable.

Deux synthèses méthodiques plus récentes de la Cochrane Collaboration montrent encore plus l'attitude critique rigoureuse à garder face à toute méta-analyse. Spurlinck et coll.¹¹ mettent à jour une précédente synthèse méthodique évaluant l'intérêt de l'administration d'un antibiotique en cas de bronchiolite. La méthodologie de recherche et d'analyse est rigoureuse dans cette synthèse. Elle ne trouve que de (très) petites RCTs, avec des résultats très peu ou pas probants en faveur des antibiotiques. Les auteurs concluent cependant à des preuves minimales de l'intérêt d'administrer des antibiotiques en cas de bronchiolite. Cette conclusion nous semble incorrecte¹². Becker et coll.¹³ mettent à jour une précédente synthèse méthodique évaluant l'intérêt d'administrer des bêta₂-mimétiques en cas de bronchite aiguë, sur le score de toux, différentes caractéristiques de la toux, le retentissement sur l'incapacité de travail. Les différentes études trouvées, datant toutes du siècle dernier, ne sont guère en faveur de ce traitement. Les auteurs de cette synthèse concluent à de faibles preuves de l'intérêt d'une administration courante de bêta₂-mimétiques chez des adultes présentant une toux aiguë. A nouveau, cette conclusion qui repose sur une analyse d'un sous-groupe (35 personnes), ne nous semble pas acceptable¹⁴. Nous sommes dans ces derniers exemples, plus proches d'une pata-analyse que d'une méta-analyse.

Conclusion

Si la technique de la méta-analyse peut être précieuse pour mieux orienter nos choix thérapeutiques dans un domaine où la littérature est abondante et parfois non concordante, des méta-analyses ne reposant que sur de (très) petites études, de validité posant question, ne peuvent guère nous aider à mieux soigner nos patients. Pour les autres méta-analyses, de bonne facture méthodologique et reposant sur de nombreuses RCTs valides, l'interprétation restera quand même prudente, notamment pour l'ampleur d'effet rapportée¹⁵.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be

Pas de bêta₂-mimétique pour une bronchite aiguë

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Référence : Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 7.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité des bêta₂-mimétiques en cas de toux aiguë ou de bronchite aiguë pour des enfants ou pour des adultes ?

Contexte

Une (trachéo)bronchite aiguë provoque de la toux en association avec d'autres symptômes et signes d'infection des voies respiratoires (qui peuvent précéder la bronchite). Dans certains cas, suite à une réactivité bronchique à certains pathogènes (virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*)^{1,2}, des signes d'obstruction bronchique sont présents à l'auscultation (sibilances). D'autre part, la toux est un des symptômes de l'asthme. Pour ces deux motifs, des bêta₂-mimétiques sont parfois prescrits en cas de toux (avec ou sans sibilances) liée à une bronchite aiguë. Une méta-analyse (mise à jour) fait le point sur les preuves de leur intérêt dans cette indication.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- bases de données : CENTRAL de la Cochrane Library (2011, Issue 1), MEDLINE et EMBASE de novembre 2005 à février 2011
- études présentées lors de conférences
- liste de références des articles trouvés
- Science Citation Index
- précédente SR de la Cochrane sur ce sujet avec ses mises à jour³
- firmes commercialisant les bêta₂-mimétiques.

Etudes sélectionnées

- RCTs avec traitement par bêta₂-mimétique (oral ou inhalé) versus non
- 7 RCTs sélectionnées en tout : 2 chez les enfants (n=109), 5 chez des adultes (n=418) ; 6 comparaisons versus placebo, 1 versus érythromycine (adultes)
- bêta₂-mimétique évalué : salbutamol oral dans 5 études (dont celle versus érythromycine), salbutamol inhalé dans 1 étude et fénotérol inhalé dans 1 étude ; salbutamol oral dans les 2 études d'enfants
- durée du traitement : de 3 à 7 jours suivant l'étude originale.

Population étudiée

- patients présentant une toux aiguë ou un diagnostic clinique de bronchite aiguë (moins de 4 semaines), en première ligne de soins
- âgés de plus de 24 mois ; moyenne d'âge de 3,3 et 3,8 ans pour les 2 études chez les enfants (<10 ans), enfants ne présentant pas de sibilance
- ne présentant pas de maladie pulmonaire pré-existante (asthme, maladie pulmonaire chronique obstructive (emphysème ou bronchite chronique), mucoviscidose)
- sans autre pathologie respiratoire identifiée telle une sinusite, la coqueluche, une pneumonie.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : score de toux sur la journée, nombre de patients toussant encore à la fin de l'étude, effets indésirables
- critères secondaires : caractéristiques spécifiques de la toux (toux nocturne, toux productive), incapacité de travail ou d'activités, bien-être général
- les résultats sont donnés par les patients via des journaliers ou lors d'un contact téléphonique.

Résultats

- vu l'hétérogénéité clinique, pas de méta-analyse générale
- pour les enfants : pas de bénéfice pour les différents critères ; tendance (non SS) à davantage de tremor
- pour les adultes, bêta₂-agoniste versus placebo : suivant les sommations possibles, pas de différence pour le nombre de patients avec toux persistante, avec toux nocturne, avec toux productive, pour les incapacités de travail, après 7 jours de traitement
- pour les adultes, bêta₂-agoniste versus érythromycine : moins de patients touseurs ou avec une toux productive après 7 jours mais pas de différence pour les autres critères
- effets indésirables chez les adultes : tremor, tremblements, nervosité : RR 7,94 (IC à 95% de 1,17 à 53,94), NNN 2,3.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de preuve de l'intérêt d'utiliser des bêta₂-mimétiques chez des enfants présentant une toux aiguë s'ils n'ont pas d'obstruction prouvée des voies respiratoires. Ils concluent à de faibles preuves de l'intérêt d'une administration courante de bêta₂-mimétiques chez des adultes présentant une toux aiguë. Ces médicaments pourraient réduire les symptômes, y compris la toux, des sujets avec obstruction des voies respiratoires prouvée. Ce bénéfice potentiel est cependant mal étayé par les données disponibles et doit être mis en balance avec les effets indésirables qui sont liés à leur utilisation.

Financement de l'étude : Center for Evidence-Based Practice, Upstate Medical University, Syracuse, New York, USA.

Conflits d'intérêt des auteurs : pas de conflit d'intérêt connu.

Considérations sur la méthodologie

Deux chercheurs ont vérifié, indépendamment l'un de l'autre, les recherches bibliographiques initiales et les mises à jour de la Cochrane. Les auteurs n'ont pas trouvé de nouvelle étude malgré une recherche encore étendue ; toutes les études datent de plus de 10 ans. Ils ont refait une sélection plus stricte des études à inclure dans la synthèse. L'évaluation de la qualité méthodologique initiale reposait sur les critères de Jadad. Pour cette mise à jour, l'approche Cochrane actuelle de recherche des risques de biais a été utilisée : dans la majorité des études les auteurs ne peuvent exclure plusieurs risques de biais. Vu le nombre faible d'études, les auteurs n'ont pas, à juste titre, réalisé de **funnel plot** à la recherche d'un biais de publication et soulignent la puissance limitée de leur synthèse. Dans les études originales, différents symptômes importants pour le patient sont choisis comme critères de jugement. Les auteurs de cette synthèse ont choisi par consensus, sans connaître le résultat pour l'item, certains parmi ces critères dans les études originales : p. ex. persistance et sévérité de la toux, score de toux quotidien (rapporté, pas de compteur de toux), caractéristiques spécifiques de la toux, incapacité de travail ou d'activités, bien-être général... Cette extraction des données est rigoureuse. Ils ont réalisé les analyses en modèle d'effets fixes ou aléatoires suivant l'absence ou la présence d'hétérogénéité. Une des difficultés majeures est la définition de bronchite : si elle est précise au niveau physiopathologique, elle n'est pas claire au niveau clinique et l'homogénéité clinique des populations incluses est donc loin d'être garantie (*voir paragraphe suivant*).

Interprétation des résultats

Dans les sept études originales reprises, les patients inclus sont ceux avec diagnostic clinique de bronchite (sans critères universels déterminés) ou de toux (qui n'est pas nécessairement liée à une bronchite ; une pneumonie, une sinusite ou un refroidissement est possible). Les co-interventions médicamenteuses (antitussifs, antibiotiques) sont ou non interdites ; si elles sont autorisées, elles ne sont pas toujours rapportées.

Les deux études chez les enfants excluent soit ceux avec auscultation pulmonaire anormale soit ceux avec obstruction bronchique nécessitant une bronchodilatation. Dans les quatre études chez les adultes mentionnant cette caractéristique, de 20 à 44% des patients présentent des sibilances. Tous ces éléments illustrent l'hétérogénéité des populations incluses.

L'analyse pour certaines comparaisons précises montre bien les limites de cette synthèse.

Par exemple, une étude montrant une supériorité du salbutamol sirop sur l'érythromycine⁴ inclut 42 patients au total, dont 8 ne terminent pas l'étude sur 7 jours. Les patients ne présentent pas de pneumonie ; les sibilances initiales sont fréquentes : 47% dans le groupe salbutamol, 41% dans le groupe érythromycine. En outre, l'analyse des résultats n'est pas faite en ITT.

Les auteurs reprennent (dans leur résumé également) les résultats d'un sous-groupe (35 patients) de l'étude de MELBYE⁵, étude déjà petite (73 participants). Pour ces patients avec sibilances initiales, VEMS <80% des valeurs prédites ou test mé-tacholine positif, le fénotérol est supérieur au placebo pour les scores de diminution des symptômes. Pour les 15 patients ayant le seul critère sibilances initiales, il n'y a pas de différence. Deux remarques majeures, en plus du nombre faible d'inclus, sont à faire pour ces résultats. L'étude de MELBYE est celle qui a le plus de risque de biais, étant même cotée négative pour un biais de

mention incomplète des résultats. Le sous-groupe est très probablement majoritairement constitué de patients asthmatiques non diagnostiqués comme tels. Il est donc vraiment peu fiable d'en conclure qu'il y a une faible preuve de l'intérêt des bêta₂-mimétiques chez des adultes présentant une toux aiguë !

Le dernier problème majeur est la forme d'administration des bêta₂-mimétiques : 2 études seulement évaluent des bêta₂-mimétiques inhalés et aucune des 2 n'est effectuée avec une chambre d'expansion qui assure une meilleure distribution du médicament. Il n'est pas du tout certain que la balance bénéfices-risques soit identique entre des bêta₂-mimétiques administrés oralement et des bêta₂-mimétiques administrés en inhalation.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique ne montre pas de bénéfice de l'administration de bêta₂-mimétiques à courte durée d'action (par voie orale, rarement sous forme inhalée) en cas de bronchite aiguë chez les enfants ou les adultes... mais elle ne prouve également pas le contraire.

Pour la pratique

La RBP belge concernant la toux aiguë⁶ concluait que plusieurs patients avec infection respiratoire présentent, en dehors de la toux, des signes d'obstruction des voies respiratoires. Malgré ce fait, les preuves d'un intérêt de l'administration en routine de bêta₂-mimétiques pour le traitement de la toux aiguë sont faibles. Cette conclusion reposait sur les versions précédentes d'une synthèse de la Cochrane Collaboration. Cette nouvelle version de cette synthèse n'a pas trouvé de nouvelle étude. En dehors de la présence de sibilances, aucun bénéfice n'est observé pour les enfants comme pour les adultes.

Références

1. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;266:225-30.
2. Melbye H, Kongerud J, Vorland L. Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. *Eur Resp J* 1994;7:1239-45.
3. Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
4. Hueston WJ. A comparison of albuterol and erythromycin for the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1991;33:476-80.
5. Melbye H, Aasebø U, Straume B. Symptomatic effect of inhaled fenoterol in acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind study. *Fam Pract* 1991;8:216-22.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Acute hoest. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Domus medica* 2002; herziening 2011.

Une moindre consommation de sel prévient-elle les maladies cardiovasculaires ?

Analyse : P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Référence : Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of RCT's (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2011;24:843-53.

Question clinique

Chez des adultes issus d'une population générale, une moindre consommation de sel prévient-elle les pathologies cardiovasculaires ?

Contexte

L'effet favorable d'une moindre consommation de sel sur les chiffres de pression artérielle est suffisamment prouvé, tant chez les jeunes que chez les plus âgés, tant chez les normotendus que chez les hypertendus^{1,2}. La controverse persiste cependant quant à son effet en termes de prévention à long terme des événements cardiovasculaires. Une méta-analyse dans ce domaine était la bienvenue.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse (Cochrane Collaboration)

Sources consultées

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, psychInfo, Health Technology Assessment (HTA), Abstracts of Reviews of Effects (DARE) et CRD database de la Cochrane Collaboration ; jusqu'en octobre 2008
- listes de référence des synthèses et des articles retenus.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs avec suivi d'au moins 6 mois
- intervention : réduction de l'apport de sel dans l'alimentation aussi bien dans le cadre de régimes stricts que d'avis diététiques moins sévères
- contrôle : régime placebo ou absence d'intervention
- critères d'exclusion : enfants âgés de moins de 18 ans, femmes enceintes, absence de mention de la mortalité globale ou des événements cardiovasculaires
- sur les 3 035 études isolées, 7 sont finalement incluses.

Population étudiée

- au total 6491 sujets
- 3 études incluant des sujets normotendus (pression normale haute) (n=3518), américains de race blanche, âgés en moyenne de 40 ans
- 2 études incluant des sujets hypertendus (n=758), principalement de différentes origines ethniques, d'un âge moyen de 66 ans
- 1 étude incluant normo- (60%) et hypertendus (40% sans traitement) (n=1 981), tous de sexe masculin et de race asiatique, d'un âge moyen de 75 ans
- 1 étude de sujets italiens, âgés en moyenne de 73 ans, normotendus (PA de 125-6/82-3 mmHg), mais hospitalisés pour insuffisance cardiaque décompensée.

Mesure des résultats

- critère primaire : mortalité globale et cardiovasculaire, morbidité cardiovasculaire (infarctus du myocarde fatal ou non, AVC, angor, insuffisance cardiaque, artériopathie périphérique, décès subit, CABG ou PTCA) et hospitalisation
- critères secondaires : pression artérielle systolique et diastolique, excrétion urinaire sodique (ou autre méthode permettant d'évaluer la consommation de sel), qualité de vie.

Résultats

- suivi de 6 à 71 mois post randomisation
- critères primaires :
 - ~ mortalité globale : diminution chez les normotendus (RR de 0,90 avec IC à 95% de 0,58 à 1,40) et chez les hypertendus (RR de 0,96 avec IC à 95% de 0,83 à 1,11)
 - ~ morbidité cardiovasculaire : diminution chez les normotendus (RR de 0,71 avec IC à 95% de 0,42 à 1,20) et chez les hypertendus (RR de 0,84 avec IC à 95% de 0,57 à 1,24)
- critères secondaires :
 - ~ PAS et PAD : non significativement diminuées chez les normotendus ; chez les hypertendus, diminution significative de la PAS (-4,1 mmHg en moyenne ; IC à 95% de 0,7 à 7,3) avec diminution non significative de la PAD
 - ~ mortalité totale : significativement augmentée par la restriction de sel chez les patients en insuffisance cardiaque : RR 2,59 avec IC à 95% de 1,04 à 6,44.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, malgré l'apport de davantage de données grâce à cette synthèse méthodique de RCTs (665 décès chez 6 250 participants) versus synthèses plus anciennes, la puissance est toujours insuffisante pour exclure une efficacité cliniquement pertinente d'une diminution de la consommation de sel en termes de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. Les avantages limités d'une restriction sodique correspondent cependant à son efficacité minimale sur les critères de jugement cliniques qui peuvent être attribués à la diminution limitée des chiffres de pression artérielle.

Financement de l'étude : UK NIHR Cochrane Collaboration Programme grant

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun n'est déclaré.

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse repose sur une recherche dans la littérature correcte et objective, effectuée par deux chercheurs indépendamment l'un de l'autre. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien décrits. La qualité des études est évaluée pour les critères : randomisation, **secret d'attribution**, mention des sorties d'étude et arrêts de traitement, insu, mention complète des résultats. Le secret d'attribution pose question dans 2 études et l'insu dans 3 études. Dans toutes les recherches, les bras d'étude sont initialement comparables et l'analyse est faite en intention de traiter. Les auteurs mentionnent qu'il n'était pas possible de réaliser un **funnel plot** à la recherche d'un biais de sélection en raison du nombre trop faible d'études. Malgré la tentative des auteurs de sélectionner différents sous-groupes cliniquement homogènes (normotendus, hypertendus, insuffisants cardiaques) pour leurs analyses, une hétérogénéité statistique est régulièrement observée. Une seule étude (italienne) n'a pas recours à la mesure du sodium urinaire pour attester de l'observance à un régime sans sel.

Interprétation des résultats

Une précédente étude a montré qu'une réduction des chiffres de pression artérielle de 1 à 4 mmHg pouvait entraîner une réduction de la mortalité cardiovasculaire de respectivement 5% et 20%³. Cette tendance est également observée dans cette recherche-ci mais le nombre de nouveaux événements cardiovasculaires est limité, ce qui ne donne pas de résultat statistiquement significatif pour le critère de jugement primaire. Cette constatation remet-elle en question la pertinence d'une restriction sodique dans la population générale ? Un résultat étonnant issu de cette synthèse méthodique est la surmortalité observée sous régime hyposodé dans l'étude concernant des patients avec insuffisance cardiaque sévère.

Mise en perspective des résultats

Une méta-analyse publiée en 2002^{4,5}, qui incluait 11 études (n=3514) avec un suivi jusqu'à 5 ans n'avait pas une puissance suffisante pour montrer une efficacité d'une restriction sodée sur la morbidité et mortalité cardiovasculaires.

L'étude de cohorte de Cook et coll. en 2007^{6,7} apporte-t-elle plus de précisions ? Cette étude concernait un suivi durant 10 à 15 ans de 3026 sujets âgés de 30 à 54 ans et présentant une pression artérielle normale haute. Elle a montré une diminution des événements cardiovasculaires de 25% : RR de 0,75 avec IC à 95% de 0,57 à 0,99 et p=0,04 en faveur d'une restriction sodée. La mortalité globale n'est pas modifiée ce qui peut indiquer qu'une restriction sodée n'est pas nuisible à long terme.

Une méta-analyse publiée en 2009⁸, incluant 13 études prospectives (n=177 000) montre qu'une consommation de sel accrue est associée à un risque augmenté de faire un AVC : RR de 1,23 avec IC à 95% de 1,06 à 1,43. Les études d'observation présentaient cependant beaucoup de limites : absence de chiffre pour la mortalité globale, pas de corrélation entre l'ingestion de sel et la totalité des événements cardiovasculaires, quantité de sel ingérée non toujours contrôlée par son excrétion urinaire, composition hétérogène des populations étudiées et définition imprécise des critères de jugement. Le facteur confondant le plus important est cependant le fait que les participants étaient des volontaires motivés avec très vraisemblablement un style de vie globalement sain.

Une étude de cohorte étatsunienne prospective⁹ inclut 12 267 adultes suivis en moyenne durant 14,8 ans et établit leur consom-

mation de sel et de potassium sur base d'une enquête alimentaire. Elle montre qu'une ingestion accrue de sel est associée à une mortalité plus élevée : HR de 1,20 avec IC à 95% de 1,03 à 1,41 par 1 000 mg de sel par jour. Une ingestion accrue de potassium est également associée à une diminution de la mortalité globale : HR de 0,80 avec IC à 95% de 0,67 à 0,94 par 1 000 mg de potassium par jour).

La méta-analyse de Suckling¹⁰ évalue l'efficacité d'une restriction sodée (minimum 2 g de sel en moins par jour qu'avant inclusion dans l'étude) sur la prévention et le traitement de la néphropathie diabétique. Pour les 13 études retenues (n=254 dont 75 avec un diabète de type 1), la durée médiane d'intervention est d'une seule semaine. Une diminution médiane significative de l'excrétion urinaire sodique (145 mmol/urines de 24 h) correspond à une diminution de la PAS de 7,04 mmHg (IC à 95% de 8,71 à 5,38) et de la PAD de 3,03 mmHg (IC à 95% de 3,95 à 2,11). La durée limitée des études ne permet à nouveau pas de montrer une efficacité pertinente en termes d'événements cliniques, but initial de cette méta-analyse.

La publication récente de Staessen et coll. dans le JAMA¹¹ invite à une discussion passionnante. Les auteurs ont suivi durant 7,9 ans 3 681 personnes âgées en moyenne de 40 ans, sans antécédent cardiovasculaire, dont 2 096 étaient normotendus. L'excrétion urinaire sodique de 24 h est mesurée en début et en fin d'étude et, en fonction des chiffres, la cohorte est scindée en 3 groupes : excrétion faible, modérée ou haute. Étonnamment, l'incidence la plus faible de mortalité cardiovasculaire est observée dans le groupe avec l'excrétion la plus élevée. Cette association reste significative en évaluation multivariée. Une élévation significative de la PAS de 1,71 mmHg (p<0,001) est observée par 100 mmol de sodium urinaire supplémentaire. Cette étude remet donc en cause la recommandation d'une restriction sodée dans la population globale.

Cette synthèse de la littérature disponible montre la persistance d'un dilemme pour ce qui concerne une alimentation pauvre en sel. Pour sortir de cette controverse, il faudrait une grande étude de bonne qualité et avec un long suivi, permettant de définir des groupes spécifiques pouvant ou non tirer un bénéfice d'une restriction sodée.

Conclusion de Minerva

Cette étude ne permet pas d'exclure un effet globalement favorable d'une consommation de sel réduite, en termes de survenue de critères cardiovasculaires et de décès. L'avis de restreindre la consommation de sel chez les sujets avec pression artérielle élevée doit être maintenu.

Pour la pratique

Une alimentation pauvre en sel (passage de 10 gr/j, qui est la consommation modale, à 5 gr/j) représente une mesure thérapeutique non médicamenteuse importante chez des patients avec hypertension artérielle¹². La méta-analyse ici commentée ne remet pas cette recommandation en question. À un niveau de population, une restriction sodée reste controversée pour ce qui concerne la prévention des événements cardiovasculaires.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be

Prise d'au moins un antihypertenseur le soir ?

Analyse : G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Référence : Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.

Question clinique

Chez des patients présentant une hypertension artérielle et un diabète de type 2, quel est l'effet de la prise d'au moins un antihypertenseur le soir plutôt que le matin sur le contrôle des chiffres tensionnels et en termes de diminution du risque cardiovasculaire ?

Contexte

Une étude a montré une différence cliniquement pertinente en termes d'ampleur de diminution des chiffres tensionnels et de prévention des effets indésirables entre une prise matinale et une prise vespérale de différentes classes d'antihypertenseurs¹. D'autres études ont observé un lien entre une pression artérielle plus élevée la nuit et une augmentation des événements cardiovasculaires². La prise vespérale des antihypertenseurs permet-elle de mieux contrôler la pression artérielle nocturne et diminue-t-elle ainsi l'incidence des événements cardiovasculaires ? Cette recherche fait l'objet de l'étude MAPEC³ dont les résultats spécifiques aux patients présentant un diabète sont rapportés dans la publication ici analysée.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 448 patients (255 hommes, 193 femmes) âgés en moyenne de 62,5 ans (ET 10,8), hypertendus (PA moyenne de 133/74 mmHg sur 48 heures de monitoring ambulatoire) et diabétiques (HbA1c moyenne de 6,8-6,9%) ; étude effectuée en Espagne chez des patients référés par leur médecin généraliste à un centre de consultation des pathologies vasculaires de deuxième ligne
- critères d'exclusion : grossesse, travail en équipe, abus de médicaments ou d'alcool, diabète de type 1, hypertension secondaire, pathologie cardiovasculaire (angor instable, insuffisance cardiaque, trouble du rythme à risque vital, néphropathie, rétinopathie de grade III-IV).

Protocole d'étude

- RCT en protocole ouvert, avec évaluation en insu, unicentrique
- 2 bras d'étude : soit prise matinale de tous les antihypertenseurs au lever (n=232), soit prise d'au moins un antihypertenseur au coucher (n=216)
- suivi de la pression artérielle au moins une fois par an ou plus fréquemment (après 3 mois en cas de modification du traitement) grâce à une mesure ambulatoire de 48 heures (PA diurne mesurée toutes les 20 minutes et nocturne toutes les 30 minutes), précédée de 6 mesures conventionnelles
- suivi des événements cardiovasculaires via un relevé annuel des dossiers médicaux.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires composites : morbidimortalité cardiovasculaire totale (décès de toute cause, infarctus du myocarde, angor, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque, ischémie aiguë des membres inférieurs, thrombose artérielle de la rétine, AVC ischémique ou hémorragique, AIT) ; événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC)
- critères de jugement secondaires : les différents composants des critères primaires, les antihypertenseurs utilisés, l'évolution de la pression artérielle
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- suivi moyen de 5,4 ans (écarts de 0,5 à 8,4)
- critères primaires :
 - ~ décès et morbidité cardiovasculaire : 68 événements dans le groupe « matin » versus 23 dans le groupe « soir » : **HR 0,33** avec **IC à 95%** de 0,21 à 0,54 et $p < 0,001$
 - ~ événements cardiovasculaires majeurs : 22 dans le groupe « matin » et 6 dans le groupe « soir » : HR 0,25 avec IC à 95% de 0,10 à 0,61 et $p = 0,003$
- critères secondaires : significativement moins de décès cardiovasculaires ($p = 0,038$), d'événements cardiovasculaires ($p = 0,008$) et cérébrovasculaires ($p = 0,010$), d'insuffisance cardiaque ($p = 0,020$) dans le groupe « soir » ; pas de différence pour la mortalité globale
- PA moyenne et nocturne sous contrôle chez davantage de patients dans le groupe « soir » (respectivement 62,5 vs 50,9% et 70,8 vs 54,7%) ; pas de différence pour la PA diurne.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les patients diabétiques qui prennent au moins un antihypertenseur le soir au lieu de prendre tous les antihypertenseurs le matin ont un meilleur contrôle de leur pression artérielle et voient leur morbidimortalité cardiovasculaire significativement diminuer.

Financement de l'étude : différentes institutions officielles espagnoles et Université de Vigo, Espagne

Conflits d'intérêt des auteurs : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits en rapport avec cet article.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude est dans l'ensemble bien élaborée. Les caractéristiques initiales et les médicaments utilisés (classes d'antihypertenseurs, nombre d'antihypertenseurs par patient, recours à une statine et à l'aspirine) sont semblables entre groupes, indiquant une randomisation correcte. En fonction de la nature de l'intervention (prise matinale ou vespérale), les auteurs ont fait le choix d'un protocole ouvert. Un double aveugle aurait été théoriquement possible mais beaucoup plus difficile à organiser. L'évaluation des critères est faite en insu mais les chercheurs ne mentionnent pas si les évaluateurs étaient informés par les patients du schéma de prise médicamenteuse. Même si c'est le cas, ceci n'a probablement pu influencer les résultats que fort faiblement, la mesure de la PA étant automatisée. Les auteurs ne nous donnent aucune information concernant le nombre de patients nécessaire pour atteindre une puissance suffisante dans la différence pour les critères. Le nombre d'événements reste limité et le nombre de patients diminue au fil de l'étude. Après 6 ans, seuls 153 des 448 patients initiaux restent suivis. L'analyse est faite en intention de traiter et le nombre de sujets reste semblable dans les 2 groupes (77 et 76). Un autre point faible est l'absence de mention de l'observance thérapeutique. Une répartition des médicaments entre le matin et le soir pourrait, en théorie, diminuer l'observance dans le groupe « soir », mais les résultats meilleurs dans ce groupe rendent cette éventuelle différence d'observance d'influence peu importante.

Interprétation des résultats

Cette étude montre que la prise vespérale des antihypertenseurs diminue les événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. Ses résultats montrent qu'un meilleur contrôle de la pression nocturne joue dans cette observation probablement un rôle important. L'interprétation des résultats est cependant difficile au vu de l'utilisation de différents antihypertenseurs, à différentes posologies, avec durées d'action et profils d'interactions également différents. Ceci ne nous permet pas de déterminer quelles classes d'antihypertenseurs doivent être de préférence prises le soir. Seuls 25% des patients inclus ne prenaient qu'un seul antihypertenseur ; nous ne pouvons donc également pas conclure quant à l'utilité de ce passage à une prise vespérale en cas de monothérapie. Le nombre de patients présentant une pression nocturne plus élevée atteint 70% dans cette étude. Les résultats ne peuvent donc être extrapolés aux patients hypertendus non diabétiques chez lesquels la prévalence d'une pression artérielle nocturne plus élevée est moindre⁴.

Autres études

La chronopharmacologie recherche le meilleur moment de la journée pour la prise d'un médicament précis pour en optimiser l'efficacité. Un exemple bien connu : les corticostéroïdes oraux qui doivent être pris de préférence le matin. Certains auteurs plaident pour des médicaments à libération nocturne lente⁵. Par exemple, le méthotrexate en une prise quotidienne vespérale en cas d'arthrite rhumatoïde présente une plus-value thérapeutique versus une présentation plus concentrée à prise hebdomadaire⁶. Des patients souffrant d'hypothyroïdie verront leur taux sanguin d'hormone thyroïdienne mieux normalisé avec une prise vespérale plutôt que matinale de leur thyroxine⁷.

Des recherches pharmacologiques sont actuellement en cours pour une mise au point de techniques nouvelles permettant de mieux adapter la disponibilité des médicaments en concordance avec le rythme circadien des paramètres biologiques⁸⁻¹⁰.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre, chez des patients présentant un diabète de type 2 bien contrôlé et une hypertension, sans antécédent cardiovasculaire, que la prise vespérale d'au moins un des antihypertenseurs diminue le nombre d'événements cardiovasculaires sévères. Elle ne permet pas de préciser les antihypertenseurs à prendre en considération pour cette modification.

Pour la pratique

Les RBP belges ne formulent aucune recommandation quant au moment de la prise des antihypertenseurs dans la journée, ni en cas d'hypertension¹¹, ni en cas de diabète¹². Les RCP des médicaments antihypertenseurs ne sont également pas toujours explicites à ce propos. Quand plusieurs médicaments antihypertenseurs sont administrés chez une même personne présentant un diabète de type 2, les résultats de cette étude montrent l'intérêt de l'administration vespérale d'au moins un de ces antihypertenseurs, sans pouvoir préciser de quel antihypertenseur il s'agit. Pour des raisons pratiques, ce ne sera pas le diurétique.

Références

- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:173-80.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-29.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-51.
- Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008;21:443-50.
- Alten R, Döring C, Cutolo M, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol* 2010;37:2025-31.
- To H, Yoshimatsu H, Tomonari H, et al. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int* 2011;28:267-274.
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs. morning levothyroxine intake. A randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
- De Geest BC, Mehuys E, Laekeman G, et al. Pulsed drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:459-462.
- Mandal AS, Biswas N, Karim KM, et al. Drug delivery system based on chronobiology – A review. *J Control Release* 2010;147:314-25.
- Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011;57:249-56.
- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Hypertensie (herziening). *Huisarts Nu* 2009;9:340-61.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Diabète sucré de type 2. Recommandations de Bonne Pratique. SSMC 2007.

Constipation liée aux opioïdes pour une douleur non cancéreuse : la méthylaltréxone utile ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL et G. Hans, Pijnklinik, UZ Antwerpen

Référence : Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylaltréxone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;12:554-62.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de la méthylaltréxone pour traiter la constipation liée aux opioïdes chez des patients avec douleur chronique non cancéreuse ?

Contexte

Les opioïdes provoquent généralement une constipation, sans tolérance progressive contrairement à d'autres effets indésirables (nausées, vomissements) avec ces médicaments. La méthylaltréxone, antagoniste sélectif des récepteurs μ aux opioïdes, administrée par voie sous-cutanée, possède l'indication traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. Pour l'enregistrement de cette indication, les études ont inclus majoritairement des patients en fin de vie et espérance de vie limitée¹. Les opioïdes sont cependant de plus en plus fréquemment utilisés dans des douleurs chroniques non cancéreuses². Une nouvelle RCT avec la méthylaltréxone concerne des patients prenant des opioïdes pour une douleur chronique non cancéreuse.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 460 patients ≥ 18 ans, souffrant d'une douleur chronique (≥ 2 mois) traitée par opioïdes depuis ≥ 1 mois (> 50 mg/j depuis ≥ 14 jours), ayant moins de 3 selles spontanées (selles survenant sans recours à un laxatif dans les 24 heures précédentes - SSSR) par semaine et avec au moins 1 des signes et symptômes suivants : selles dures ou fragmentées, effort pour déféquer ou sensation de défécation incomplète
- douleur chronique : lombalgies (60,4%), arthrose (8%), fibromyalgie (6,5%) et, moins fréquemment, cervicalgies, douleur des membres inférieurs, céphalées (y compris migraines), neuropathies, etc.
- critères d'exclusion : maladie intestinale inflammatoire dans les 6 mois précédents, occlusion ou impaction intestinale documentée, anamnèse de rectorragies non liées à des hémorroïdes ou à des fissures, de cancer dans les 5 ans, de constipation chronique avant la morphinothérapie, d'abus d'alcool ou de drogue dans l'année précédente, en cas de prise précédente de méthylaltréxone.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique
- intervention : A. méthylaltréxone (MN) sous-cutanée 12 mg 1x/j tous les jours (MN QD, n=150), ou B. tous les 2 jours avec placebo l'autre jour (MN 1j/2, n=148), ou C. un placebo (n=162) ; 1 injection quotidienne pour tous les participants
- seul autre laxatif autorisé en cours d'étude : bisacodyl (max 4 co en 1 fois par 24 h) en cas d'absence de selles durant 3 jours
- 4 semaines d'étude.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires (séquentiels) : proportion de patients avec 1 selle spontanée (SSSR) dans les 4 heures post administration, pourcentage d'injections efficaces (SSSR dans les 4 heures) par patient
- critères de jugement secondaires : délai de SSSR post injection, modification de SSSR par semaine, amélioration au **Bristol Stool Form Scale** scores, pour les efforts de défécation (score de 0 à 4) et la sensation de défécation incomplète (0 ou 1)
- autres critères : intensité de la douleur, arrêt des opioïdes, qualité de vie (PAC-QoL)
- analyse en **ITT modifiée** (prise d'au moins 1 dose).

Résultats

- 388 patients traités au terme de la RCT (=84%)
- critères primaires :
 - ~ SSSR dans les 4 heures post injection : 34,2% avec la méthylaltréxone (moyenne des bras A + B) et 9,9% sous placebo, $p < 0,001$, **NST 4**
 - ~ pourcentage d'injections suivies d'une SSSR : 28,9% pour le groupe A (MN QD), pour le groupe B (MN 1j/2) 30,2% le jour d'administration de MN et 9,3% le jour d'administration du placebo et 9,4% pour le groupe C (placebo), soit différences significatives MN versus placebo ($p < 0,001$)
- critères secondaires :
 - ~ délai pour la première SSSR : 46% sous MN dans les 24 h versus 25,3% sous placebo
 - ~ nombre de SSSR par semaine : 3,1 sous MN QD ($p < 0,001$ vs placebo), 2,1 sous MN 1j/2 ($p = 0,01$ vs placebo) et 1,5 sous placebo
 - ~ nombre de patients avec ≥ 3 SSSR par semaine : 58,7% sous MN QD (NST 5), 45,3% sous MN 1j/2 (NST 14), 38,3% sous placebo
- autres : PAC-QoL : amélioration moyenne plus importante vs valeurs initiales sous MN : 0,74 sous MN QD, 0,59 sous MN 1j/2, 0,39 sous placebo
- sécurité : effets indésirables plus fréquents sous méthylaltréxone : douleur abdominale (principal motif de sortie d'étude), diarrhée, nausées, hyperhidrose.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'ils présentent des données montrant que l'administration de méthylaltréxone 12 mg en sous-cutané tous les jours ou tous les 2 jours soulage significativement une constipation induite par les opioïdes (CIO) et est généralement bien tolérée chez des patients présentant une douleur chronique non cancéreuse. Ces résultats permettent d'élargir l'efficacité d'un tel traitement de la CIO chez des patients avec une maladie fort évoluée à une population plus large.

Financement de l'étude : firme Wyeth, acquise par la firme Pfizer en 2009 ; la firme Pfizer (commercialisant la méthylaltréxone) a financé la rédaction du manuscrit et le support éditorial.

Conflits d'intérêt des auteurs : 6 des 8 auteurs sont employés par la firme Pfizer.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude présente des aspects méthodologiques adéquats : calcul de l'échantillon pour une puissance de 95% pour les 2 critères primaires, randomisation avec séquence d'attribution et **secret d'attribution** corrects. Le choix des critères de jugement, par contre, prête à discussion : défécation dans les 4 heures post injection et pourcentage d'injections suivies de défécation dans les 4 heures. Il s'agit de 2 critères d'efficacité « immédiate » alors qu'il s'agit d'une affection typiquement chronique. La durée très courte de l'étude, 4 semaines, est beaucoup trop courte pour un problème de (très) longue durée (durée médiane de la constipation > 58 mois pour les patients inclus dans l'étude).

Interprétation des résultats

La population de cette étude est constituée de patients présentant une douleur chronique, et traités par morphine orale à la dose moyenne de 150 mg (écarts de 7,2 à 1 334,3 mg) par jour, avec en moyenne 1 seule selle spontanée par semaine. Les traitements laxatifs précédents l'inclusion ne sont pas décrits, leur efficacité non plus, et ils doivent être arrêtés pendant l'étude.

La nature de la douleur chronique est fort hétérogène (*voir résumé*). La prescription d'opioïdes ne paraît également pas toujours, a priori, particulièrement appropriée, par exemple en cas de migraine/céphalée.

Comme souligné au paragraphe précédent, l'évaluation concerne en premier lieu (critères primaires) le résultat « immédiat » de l'injection. Pour le critère plus utile pour le praticien, le nombre de patients avec au moins 3 selles spontanées par semaine, la différence en valeur absolue est de 20,4% de patients en plus sous MN QD (NST de 5) et de 7% sous MN 1j/2 (NST 14) versus placebo. La méthylalntrexone n'a qu'un effet passager sur les récepteurs gastro-intestinaux, en antagonisme avec les opioïdes, les opioïdes reprenant ensuite leur effet « constipant ». La méthylalntrexone a donc un effet répété à chaque administration mais non réellement « chronique » au sens de maintenu.

Pour la qualité de vie, sous méthylalntrexone la différence versus valeur initiale ainsi que la différence MN versus placebo n'atteignent pas le seuil de pertinence clinique généralement admis de 1 point pour la PAC-QoL.

Le problème majeur est l'absence de comparaison avec un traitement par laxatifs optimisés, ce qui ne permet pas de déterminer la pertinence clinique de ce médicament dans un contexte de douleur chronique non maligne.

Autres études

Plusieurs médicaments sont à l'étude ou sur le point d'être commercialisés pour le traitement de la constipation chronique, mais pas pour la constipation liée aux opioïdes. La méthylalntrexone est par contre indiquée dans la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, avec réponse insuffisante aux laxatifs. Dans ce type de population, une étude a montré³ une efficacité limitée de la MN, sur 2 semaines de traitement, chez des patients avec pathologie terminale (environ 60% de cancers), la méthylalntrexone entraînant significativement plus souvent qu'un placebo une défécation dans les 4 heures. Davantage de patients ont au moins 3 selles par semaine sous MN (68%) que sous placebo (45%, $p=0,009$ pour la différence), différence un peu plus favorable que dans cette étude-ci en cas de douleur chronique, mais avec le même pourcentage d'effets favorables d'un placebo. Une méta-analyse de la Cochrane évaluant l'efficacité des laxatifs et de la

MN pour la constipation en soins palliatifs⁴ confirme l'absence d'étude valide comparant différents laxatifs, et l'intérêt possible de la MN versus placebo, pour son effet « immédiat » tout en soulignant que sa sécurité est mal établie. Une association fixe d'un opioïde (chlorhydrate d'oxycodone) avec un agoniste des récepteurs morphiniques (naloxone) est également proposée. L'agence d'évaluation écossaise estime que le bénéfice clinique de cette association (coûteuse) n'est pas certain versus adjonction d'un traitement laxatif correct à un opioïde⁵.

Effets indésirables

Dans l'étude chez des patients en phase terminale³, les effets indésirables les plus fréquents de la méthylalntrexone sont les douleurs abdominales, la flatulence, les nausées, la fièvre et les troubles d'équilibre. Dans cette étude en cas de douleur chronique non cancéreuse, ce sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et l'hyperhidrose qui sont plus fréquentes. La pharmacovigilance canadienne a signalé des perforations digestives chez des patients ayant reçu de la méthylalntrexone⁶, davantage exposés en cas d'atteinte de la paroi intestinale (cancer, ulcère), de syndrome d'Ogilvie (dilatation colique sans ostacle), et de prise de médicaments exposant au risque de perforation (bévacizumab, AINS). La synthèse de la Cochrane⁴ souligne la possibilité de survenue d'effets indésirables sévères : douleur abdominale, diarrhée sévère avec déshydratation et collapsus cardiovasculaire (1 cas).

Conclusion de Minerva

Cette étude montre l'efficacité à court terme d'une injection sous-cutanée de méthylalntrexone chez des patients adultes avec douleur chronique non cancéreuse, traités par opioïde provoquant une constipation. Elle n'apporte pas de comparaison versus traitement laxatif optimisé (et surtout préventif, instauré dès le début de l'administration d'opioïdes).

Pour la pratique

Nous avons déjà insisté sur les usages inadéquats ou aberrants des opioïdes en cas de douleurs chroniques, avec risque d'addiction². Les consensus⁷ et guidelines actuels⁸ recommandent d'instaurer un traitement préventif de la constipation dès l'instauration d'un traitement opioïde. En cas de constipation sous opioïdes c'est une association d'un laxatif stimulant et d'un laxatif osmotique qui est recommandée⁸. Suivant les résultats d'une méta-analyse plus récente⁴, la méthylalntrexone en SC pourrait avoir un intérêt à court terme (non évalué à moyen et à long terme) en cas d'échec des laxatifs chez des patients sous opioïdes et en phase terminale mais sa sécurité reste à évaluer à moyen et long terme ainsi que son retentissement éventuel sur la sédation de la douleur. Cette étude-ci montre un intérêt possible de la méthylalntrexone en SC en cas de constipation sous opioïde administré pour une douleur chronique mais avec les mêmes limites que chez les patients en phase terminale. La praticabilité de ce traitement (injection SC quotidienne) et son prix élevé (non remboursable hors soins palliatifs) sont des obstacles importants.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be

Jus de canneberges en prévention des infections urinaires récidivantes ?

Analyse : S. Heytens et T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
Référence : Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections. A randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. Arch Intern Med 2011;171:1270-8.

Question clinique

Quelle est l'efficacité des extraits de canneberges en prévention des infections urinaires récidivantes chez la femme non ménopausée ?

Contexte

Pour la prévention médicamenteuse des infections urinaires récidivantes (plus de 3 par an) chez la femme, il est recommandé de prendre soit chaque jour (pendant ≥ 6 mois), soit post relation sexuelle, une faible dose de nitrofurantoïne ou de triméthoprime^{1,2}. Un tel traitement prophylactique peut induire des résistances bactériennes, non seulement pour les germes pathologiques responsables des infections, mais aussi au niveau de la flore commensale de l'intestin^{3,4}. Des alternatives sont donc recherchées, parmi lesquelles les extraits de canneberges. Ce traitement n'avait à ce jour été comparé qu'à un placebo ou à une absence d'intervention⁵ ; le voici désormais comparé à une faible dose de cotrimoxazole (CO-TMX).

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 221 femmes âgées d'au moins 18 ans, non ménopausées (âge moyen de 35 ans), ayant présenté au moins 3 (en fait médiane de 6) épisodes d'infection urinaire dans l'année précédente selon leur déclaration ; recrutées aux Pays-Bas via des avis dans la presse, leur médecin généraliste ou les hôpitaux
- critères d'exclusion : symptômes d'infection urinaire au moment de l'inclusion, recours à un antibiotique ou à du jus de canneberge dans les 2 semaines précédentes, interactions ou contre-indications prévisibles avec le CO-TMX ou le jus de canneberges (anticoagulation ou lithiases rénales), grossesse ou souhait de grossesse, allaitement maternel, greffe de rein.

Protocole d'étude

- étude randomisée, de non infériorité, en double aveugle et double placebo, sur 12 semaines
- intervention : soit 1 co de CO-TMX (400 mg de sulfaméthoxazole + 80 mg de triméthoprime) le soir + 1 caps placebo du canneberge matin et soir (n=110), soit 1 caps d'extraits de canneberge (500 mg) matin et soir + 1 co placebo du CO-TMX le soir (n=111)
- suivi : prélèvement mensuel (jusqu'à 3 mois) par la femme d'un échantillon d'urines et de selles, en complétant un questionnaire concernant les symptômes des infections urinaires, les effets indésirables, d'autres infections encourues et le recours à des antibiotiques ; en cas d'infection des voies urinaires, un dipslide devait être immédiatement ensemené
- analyse de la résistance de l'E. coli initialement et après 1 et 12 mois d'intervention ; également après 1 et 3 mois en cas d'arrêt prématuré du traitement d'étude.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre moyen d'infections urinaires symptomatiques (signalement de symptômes tels que dysurie, pollakiurie, et/ou urgences mictionnelles) sur les 12 mois (=critère pour le calcul de la puissance), pourcentage de patientes avec au moins 1 infection urinaire symptomatique dans les 12 mois, délai médian pour la première infection urinaire symptomatique, proportion d'E. coli résistants (au CO-

TMX et à d'autres antibiotiques) dans les selles et les urines de femmes asymptomatiques

- critères secondaires : nombre moyen d'infections urinaires (symptomatique + preuve microbiologique, $>10^3$ CFU/ml), pourcentage de patientes avec au moins 1 infection urinaire, délai médian pour la première infection urinaire dans les 12 mois, nombre de patientes avec effet indésirable sérieux
- **analyse en intention de traiter modifiée** (au moins 1 prise de médicament évalué).

Résultats

- critère de jugement primaire, infection urinaire symptomatique : moyenne de 1,8 sous CO-TMX (IC à 95% de 0,8 à 2,7) versus 4,0 (IC à 95% de 2,3 à 5,6) sous canneberge ; $p=0,02$ pour la différence
- au moins 1 infection urinaire symptomatique dans les 12 mois : 71,1% (IC à 95% de 57,9% à 80,2%) sous CO-TMX versus 78,2% (IC à 95% de 66,7% à 85,7%) sous canneberge ; $p=0,03$
- proportion de germes résistants au CO-TMX, au triméthoprime, à l'amoxicilline, dans les urines et les selles, et à la ciprofloxacine et à la norfloxacine dans les urines : augmentée sous CO-TMX mais non sous canneberge
- effets indésirables : pas de différence.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des femmes non ménopausées, l'administration quotidienne de CO-TMX est plus efficace que celle d'extraits de canneberge 2 x/j en prévention des récurrences d'infections urinaires. Cette plus-value va de pair avec une augmentation des résistances aux antibiotiques.

Financement de l'étude : Nederlandse vereniging voor gezondheidsonderzoek en ontwikkeling ; Springfield Nutraceuticals BV, Oud Beijerland (Pays-Bas) a fourni les capsules d'extraits de canneberge et leur placebo.

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun n'est rapporté.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude randomisée de non infériorité a été méthodologiquement bien élaborée. Les caractéristiques initiales des patientes sont similaires, ce qui témoigne d'une randomisation correcte. Pour évaluer le respect de l'insu, les femmes étaient interrogées après l'arrêt des traitements sur la nature réelle de leur traitement, selon leur avis : une réponse correcte est donnée dans 45,5% dans le groupe CO-TMX et dans 45,2% des cas sous canneberge, ce qui atteste de la validité de l'insu.

La longue période de l'intervention (12 mois) représente également un point fort de cette étude. Le taux de sorties d'étude est élevé (après 12 mois, 48% sous CO-TMX et 52% sous canneberge), comme dans les précédentes études évaluant la canneberge⁵. Il est aussi différent entre les 2 groupes quant à sa motivation : davantage de récurrences cliniques sous canneberge, mais une correction est faite dans les calculs. Dans leur calcul d'échantillon en fonction de la puissance à atteindre, les auteurs avaient envisagé comme hypothèse nulle un excès de 30% d'infections urinaires symptomatiques sous canneberge versus CO-TMX, marge d'infériorité très large et échantillon trop faible pour répondre aux exigences de l'Agence Européenne du Médicament depuis 2004 pour le t test bidirectionnel.

Interprétation des résultats

Dans cette étude, environ 2 récurrences cliniques surviennent sous CO-TMX versus 4 sous canneberge sur 12 mois, résultat à considérer comme cliniquement pertinent, d'autant plus qu'une infection urinaire récurrente est définie par la survenue d'au moins 3 récurrences par an¹. Il faut cependant souligner que dans le groupe CO-TMX, 71% des récurrences surviennent dans les 4 derniers mois d'étude, probablement en raison de l'accroissement rapide du pourcentage de résistance au CO-TMX, à l'amoxicilline et aux fluoroquinolones dans le groupe CO-TMX. A plus long terme, le bénéfice du CO-TMX versus canneberge pourrait être remis en question.

Autres études

Les auteurs d'une synthèse méthodique de la Cochrane parue en 2008⁵ montraient que le jus de canneberge pouvait être efficace dans un sous-groupe de femmes présentant des infections urinaires récurrentes, sans pouvoir préciser la dose à administrer. Sur la base d'études in vitro récentes, Beerepoot et coll. pensent avoir suffisamment dosé leur extrait de canneberge dans cette étude-ci, mais l'efficacité d'une telle dose fait encore débat⁶. Une RCT récente⁷ ne montre aucune efficacité du jus de canneberge versus autre jus de fruit. Cette dernière étude présentait cependant plusieurs limites méthodologiques (population non constituée uniquement de femmes avec infections urinaires récurrentes, prise importante de liquides et de vitamine C), ce qui a pu influencer les résultats et n'autorise pas de conclusion concernant l'efficacité du jus de canneberge.

Une autre synthèse de la Cochrane en 2008, a montré que l'administration quotidienne de nitrofurantoïne est aussi efficace que celle du CO-TMX, de céfalexine ou d'une fluoroquinolone en traitement prophylactique des infections urinaires récurrentes. La nitrofurantoïne présente le grand avantage de ne pas entraîner de problème important de résistance et de protéger les bactéries coliformes de la flore intestinale⁹. La nitrofurantoïne aurait donc constitué un meilleur comparateur que le CO-TMX versus

canneberge. Un usage prolongé de nitrofurantoïne peut cependant provoquer, surtout en cas d'insuffisance rénale, des effets indésirables fort rares mais sévères : fibrose pulmonaire, ictère cholestatique, neuropathie périphérique.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre qu'un traitement prophylactique avec du CO-TMX est plus efficace que des extraits de canneberge en prévention d'infections urinaires chez des femmes non ménopausées avec infections urinaires récurrentes.

Pour la pratique

La RBP belge "Cystite chez la femme"¹ ne recommande pas les extraits de canneberge en prévention d'infections urinaires récurrentes. Cette étude-ci montre une moindre efficacité de tels extraits versus CO-TMX en prévention de récurrence chez des femmes non ménopausées avec cystites récurrentes. Les recommandations ne sont donc pas remises en cause.

Références

1. Christiaens T, Callewaert L. La cystite chez la femme. Recommandations pour le bon usage des antibiotiques. BAPCOC, SSMC, WVVH 2001.
2. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. BAPCOC, 2008.
3. Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982;306:130-5.
4. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:243-59.
5. Jepson RC, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.
6. Curley BJ. Cranberries as antibiotics? *Arch Intern Med* 2011;171:279-80.
7. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
8. Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
9. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;suppl:36-41.

Crédibilité et inflation de l'efficacité dans les méta-analyses

P. Chevalier

NST et RAR

Nous avons déjà insisté dans la revue *Minerva*, sur la nécessité d'une interprétation prudente des chiffres donnés pour un Nombre de Sujets à Traiter¹. Le NST (Number Needed to Treat NNT en anglais) est le nombre de personnes à traiter pendant une période déterminée (celle de l'étude) pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée. Comme nous l'avons souligné, des NST issus de différentes études ne peuvent être valablement comparés que s'ils évaluent les mêmes traitements, avec les mêmes comparateurs, sur le même critère, dans des populations au même stade de la pathologie (avec le même risque initial) et suivies pendant la même durée. Les NST mentionnés dans les méta-analyses doivent être analysés avec la même prudence et la comparaison des NST entre différentes méta-analyses est, pour les raisons énumérées ci-dessus, très aléatoire².

Le NST est calculé à partir de la modification absolue de risque (souvent Réduction Absolue de Risque, RAR) pour le critère d'évaluation choisi, RAR qui reflète bien l'ampleur de l'efficacité du traitement. Cette ampleur (taille) de l'effet d'un traitement donnée dans une méta-analyse est-elle fiable ?

Inflation de l'ampleur d'effet et crédibilité

Deux auteurs ont récemment exploré la crédibilité et la taille de l'effet rapportée dans des méta-analyses de la Cochrane Collaboration³. Ils ont sélectionné 461 méta-analyses/synthèses méthodiques de la Cochrane disponibles en 2005, basée chacune sur au moins 4 études, avec un critère de jugement binaire et donnant un Odds Ratio (OR) statistiquement significatif ($p < 0,05$) pour le résultat. Ils ont retrouvé en 2010 dans cette même base de données Cochrane Database of Systematic Reviews, 80 des 461 méta-analyses initiales avec une mise à jour.

Sur ce matériel, les auteurs ont analysé la crédibilité des 461 méta-analyses initiales, l'évolution de l'ampleur d'effet rapportée et l'évolution de la crédibilité en 2010.

La crédibilité est un concept issu de la statistique bayésienne des probabilités conditionnelles ou hypothèses (assumptions). La crédibilité est la probabilité a posteriori de résultats vrais positifs, reposant sur le calcul d'un facteur bayésien basé sur les preuves fournies par la méta-analyse, calcul fort complexe. Selon cette analyse, 63 à 84% des méta-analyses initiales présenteraient, selon différentes hypothèses choisies, des résultats vraiment positifs mais les 16 à 37% d'autres ont des résultats faussement positifs.

Pour l'ampleur d'effet, une diminution significative est observée lors de la mise à jour : la modification médiane de l'OR est $\times 0,85$ (IQR de 0,66 à 1,06) pour la mise à jour 2010 versus versions de 2005. La modification d'ampleur d'effet est inversement corrélée avec le poids de la méta-analyse, le nombre

total d'études incluses, le nombre de patients et le nombre d'événements rapportés. La modification médiane d'OR est moins importante ($\times 0,88$) dans les 40 méta-analyses avec le poids le plus élevé que dans les 40 avec poids plus faible ($\times 0,65$). Ceci est une nouvelle illustration du phénomène bien connu de l'inflation de la taille de l'effet dans des petits échantillons. Les auteurs expliquent cette observation, entre autres, par la « malédiction du gagnant » : les résultats sont choisis du fait qu'ils sont supérieurs à un certain seuil et en même temps une évaluation de l'ampleur de l'effet est faite, avec la conséquence mathématique d'une inflation des résultats, en moyenne⁴. D'autres biais peuvent être impliqués : des résultats souvent plus prometteurs initialement que par la suite, des études initiales également moins robustes au point de vue méthodologique, des populations plus à risque dans les études initiales avec de meilleurs résultats, des résultats initiaux encourageants invitant à réaliser des études plus importantes ... qui ne montrent pas d'effet. C'est pourquoi les auteurs plaident pour des méta-analyses ajoutant séquentiellement les résultats d'études en fonction de leur parution. L'intérêt de telles méta-analyses séquentielles (ou cumulatives) avait déjà bien été illustré par Juni et coll.⁵ : les risques cardiovasculaires liés au rofécoxib apparaissaient nettement dans une méta-analyse de ce type longtemps avant leur reconnaissance entraînant le retrait du marché (*voir graphiques sur le site web*).

Pour l'évolution de la crédibilité, le facteur bayésien suggère, dans cet article de Pereira³, une meilleure crédibilité pour 56 des 80 méta-analyses mises à jour.

Des techniques d'analyse bayésiennes montrent que les méta-analyses peuvent présenter des résultats faussement positifs et/ou avec une inflation de la taille de l'effet, particulièrement quand elles sont de petite taille. Une mise à jour régulière est d'autant plus nécessaire.

Références

1. Chevalier P. Nombre de sujets à traiter. *MinervaF* 2009;8(2):24.
2. Chevalier P. Résultats différents de méta-analyses. *MinervaF* 2009;8(1):12.
3. Pereira TV, Ioannidis JP. Statistically significant meta-analyses of clinical trials have modest credibility and inflated effects. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1060-9.
4. Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology* 2008;19:640-8.
5. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofécoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9.

Bristol Stool Form Scale scores

Echelle explicite faisant référence à une représentation graphique des différentes formes de présentation des selles.
http://www.bowelcontrol.nih.gov/Bristol_Stool_Form_Scale_508.pdf

Ecart (Eng: range)

L'écart est la différence entre la plus petite et la plus grande valeur. Les écarts donnés avec des résultats mentionnent donc la valeur la plus petite et la valeur la plus grande observées pour ce critère.

Funnel plot (Fr : Graphique en entonnoir)

Un funnel plot est une méthode graphique permettant de rechercher les biais de publication lors de la réalisation d'une méta-analyse. Pour chaque étude, l'effet trouvé est mis en relation avec le nombre de personnes incluses dans l'étude (taille de l'échantillon). La distribution des points dans ce graphique devrait être disposée en entonnoir (Eng: funnel), la dispersion étant plus grande au fur et à mesure que la taille de l'échantillon diminue. Une asymétrie dans la forme de l'entonnoir indique que des études manquent (par exemple, études non publiées ou non identifiées par la stratégie de recherche).

HR – Rapport de hasards (Eng: hazard ratio (HR))

Désigne le risque relatif de survenue d'un résultat dans une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox (voir modèle de hasards proportionnels de Cox).

IC à 95%

Dans une étude clinique, il est rarement possible d'explorer l'entièreté de la population. Nous devons souvent nous limiter à un petit groupe choisi dans l'ensemble de la population (échantillon). À partir des résultats dans cet échantillon, les données pour l'ensemble de la population sont supposées. L'intervalle de confiance nous donne le champ (la fourchette) des valeurs dans lequel la valeur réelle se situe dans la population avec un certain degré de vraisemblance. Un intervalle de confiance à 95% est souvent choisi. Ceci signifie que, si l'enquête ou étude est reproduite 100 fois dans la même population avec des échantillons différents, dans 95 des cas la valeur trouvée se situera dans l'intervalle de confiance donné. Cela s'appelle un intervalle de confiance à 95%. L'intervalle de confiance nous renseigne sur la fiabilité des valeurs trouvées dans l'étude. Les limites inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance sont appelées marges de fiabilité ou limites de confiance. Au moins les valeurs extrêmes sont éloignées, au plus l'intervalle de confiance est étroit et au plus l'effet observé est un reflet fiable de l'effet réel. L'intervalle de confiance dépend de la variabilité (exprimée par l'écart type) et de la taille de l'échantillon (le nombre de personnes dans l'étude). Plus l'échantillon est numériquement important, plus l'intervalle de confiance est étroit.

ITT modifiée

Une analyse en intention de traiter modifiée n'inclut qu'un sous-groupe de la totalité des patients randomisés en justifiant l'exclusion d'une partie de ceux-ci.

Modèle de hasards proportionnels de Cox (Syn: Cox regression – Eng: Cox proportional hazards model)

Ce modèle statistique (Cox 1972) permet de calculer une courbe de survie qui tienne compte de l'influence de co-variables, parmi lesquelles une non-participation équivalente en temps des différents participants de l'étude. La probabilité d'un résultat est appelée «hasard» et le «rapport de hasards» (Eng: hazard ratio) est la relation (le rapport) entre risques observés dans le groupe avec les co-variables et le groupe sans co-variables. Il est égal au risque relatif d'un critère à chaque moment.

Nombre de Sujets à traiter – NST (Eng: Number Needed to Treat - NNT)

Nombre de personnes à traiter pendant la période déterminée pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée. Calculé à partir du RAR (Réduction Absolue de Risque).

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.

PAC-QoL

Score de qualité de vie par rapport à la constipation, avec une estimation de 0 (jamais) à 4 points (de manière très importante) pour 28 items dans le domaine de l'intensité des plaintes, du retentissement de la constipation sur la vie quotidienne, de la perception d'inconfort, des craintes et du degré de satisfaction.

Risque relatif – RR

Le quotient de ces deux risques (absolus), R_i/R_c , est appelé risque relatif (Eng: relative risk, RR). Dans une étude d'intervention, le risque relatif est une estimation de la probabilité que le résultat (par exemple «guérison») dans le groupe d'intervention soit autant de fois supérieur ($RR > 1$) ou inférieur ($RR < 1$) à celui observé dans le groupe contrôle. Le risque relatif n'a pas d'unité de mesure.

Secret d'attribution (Eng: concealment of allocation)

Lors d'un essai clinique randomisé (RCT), les sujets appartenant à la population faisant l'objet de l'étude sont distribués de façon aléatoire (par exemple à l'aide d'enveloppes fermées) entre groupe(s) expérimental(aux) et groupe(s)-témoin. Le secret de l'attribution se réfère au fait que les chercheurs tiennent secrète (ou aveugle) la répartition des patients entre les différents groupes constitués pour la recherche. Cela signifie que celui qui constitue les groupes (par exemple en distribuant les enveloppes) ne connaît pas le contenu de l'enveloppe et que le code ne peut pas être identifié.

Nouvelles analyses courtes placées sur le site web

- **Prostatectomie radicale versus temporisation (traitement conservateur)** P. Chevalier

Analyse de : Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.

Conclusion de Minerva : les résultats de cette étude montrent des résultats plus favorables à long terme (15 ans) pour une prostatectomie radicale versus temporisation en cas de cancer de la prostate chez des hommes âgés de moins de 65 ans avec cancer modérément ou bien différencié et diagnostiqué sur base de symptômes cliniques.

- **Antipsychotiques et démence : aggravation plus rapide des troubles cognitifs** P. Chevalier

Analyse de : Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168:831-9.

Conclusion de Minerva : cette réanalyse des données de l'étude CATIE-AD montre que l'administration d'antipsychotiques atypiques pendant au moins 2 semaines à des patients présentant une maladie d'Alzheimer avec psychose ou agitation/agressivité aggrave leur déclin cognitif... sans apporter de bénéfice versus placebo en termes de modification de l'impression clinique globale.

- **Acupuncture : synthèse de son efficacité antalgique et de sa sécurité** P. Chevalier

Analyse de : Ernst E, Lee MS, Choi TY. Acupuncture: does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain* 2011;152:755-64.

Conclusion de Minerva : cette synthèse de synthèses méthodiques évaluant l'efficacité et la sécurité de l'acupuncture dans le traitement de la douleur montre que les résultats de celles-ci sont non concordants et les études originales souffrent de faible qualité. En l'absence de données chiffrées, aucune conclusion n'est possible.

- **La varénicline augmente-t-elle le risque cardiovasculaire ?** M. Lemiengre

Analyse de : Singh S, Loke YK, Spangler JC, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-66.

Conclusion de Minerva : l'arrêt du tabac est l'intervention la plus efficace pour faire diminuer le risque cardiovasculaire. La varénicline a prouvé son efficacité pour l'aide au sevrage tabagique. Cette méta-analyse-ci, de bonne qualité méthodologique, montre qu'il faut tenir compte lors de la prescription de ce médicament, non seulement des risques bien connus de nausées, troubles du sommeil et augmentation de pathologies surtout psychiatriques, mais aussi d'un risque de pathologies cardiovasculaires, même s'il est faible en chiffres absolus.

- **Valeur diagnostique des symptômes et signes cliniques en cas d'infection non compliquée des voies urinaires** S. Heytens

Analyse de : Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11:78.

Conclusion de Minerva : la force probante des symptômes de suspicion d'infection des voies urinaires pris individuellement est assez faible. L'association de symptômes avec un test nitrite positif à la tigelette est un bon facteur probant d'une IVU. Ni l'absence des symptômes pris séparément, ni l'association avec un test nitrite négatif et LE négatif n'ont une force excluante suffisante.