

### Un verre de vin pour les diabétiques de type 2 ?

[Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes A 2-Year Randomized, Controlled Trial Two-Year Moderate Alcohol Intervention in Adults With Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2015;163(8):569-79].

Cette étude randomisée, contrôlée, non aveugle avait pour but d'évaluer les effets d'une consommation modérée de vin rouge ou blanc chez des diabétiques de type 2 avec une hémoglobine glyquée < 6.4% ou 10%. Abstinent au début (au plus un verre d'alcool par semaine), les patients, hommes et femmes de 40 à 75 ans, étaient randomisés en trois groupes pour boire au dîner pendant deux ans 150 ml d'eau minérale (n=83), de vin rouge (n= 68), ou de vin blanc (n=73). Tous suivaient un régime méditerranéen sans restriction calorique. Le vin rouge contenait sept fois plus de phénols que le vin blanc et quatre à treize fois plus de resveratrol (polyphénol). Le critère de jugement principal était le taux de HDL-C, le taux d'apolipoprotéine (a)1, le rapport cholestérol total sur HDL-C et la glycémie à jeun. Le taux de triglycérides, la pression artérielle et le tour de taille étaient des critères secondaires. Sur les 224 patients, 94 % ont été suivis à un an, 87% à deux ans. Par rapport au groupe eau minérale, le vin rouge a augmenté le taux de HDL-C de 0,05 mmol/L (2,0 mg/dL) (IC à 95% : 0,04 à 0,06 mmol/L [1,6 à 2,2 mg/dL];  $p < 0,001$ ) et le taux d'apolipoprotéine(a)1 de 0,03 g/L (IC à 95% : 0,01 à 0,06 g/L;  $p = 0,05$ ) et diminue le rapport cholestérol total sur HDL-C de 0,27 (IC à 95% : -0,52 à -0,0 ;  $p = 0,039$ ). Le vin blanc a diminué la glycémie à jeun de 1mmol/L (-17,2 mg/dL) (IC à 95% : -1,60 à -0,3 mmol/L [-28,9 à -5,5 mg/dL] ;  $p=0,004$ ). Les modifications du taux de triglycérides étaient plus importantes dans le groupe vin blanc (-0,09 mmol/L [-7,9mg/dL](IC à 95% : -0,2 à -0,03 mmol/L[-13,3 à -2,5 mg/dL]  $p=0.004$ ) et dans le groupe vin rouge (-0,1 mmol/L [-12 mg/dL](IC à 95% : -0,3 à -0,02 mmol/L [-22,4 à -16 mg/dL]  $p=0,023$ ) que dans le groupe eau minérale. Aucune différence entre les trois groupes pour la pression artérielle, le tour de taille, la fonction hépatique, le traitement médicamenteux, les symptômes ou la qualité de vie, excepté pour la qualité du sommeil meilleure dans les groupes buvant du vin ( $p=0,040$ ). Il n'a pas été noté d'effets indésirables dans les différents groupes.

**Malgré les limites (non-aveugle et critères de jugement intermédiaires) de cet essai, la consommation modérée de vin rouge semble diminuer les facteurs de risque cardio-vasculaires des diabétiques de type 2. Une question à se poser : augmente-t-elle leur risque de cancer ?**

---

### Gonarthrose modérée à sévère : prothèse totale de genou ou traitement médical ?

[Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(17):1597-606.].

Cette étude randomisée, contrôlée, non aveugle a recruté 100 patients (âge moyen = 66 ans) souffrant d'une gonarthrose modérée à sévère qui étaient éligibles à une prothèse totale de genou. Les patients du premier groupe (n=50) étaient opérés puis ils bénéficiaient pendant 12 semaines d'un traitement non chirurgical (orthèses plantaires, antalgiques, suivi par kinésithérapeute et diététicienne). Cette prise en charge non chirurgicale était la seule pour le second groupe (n=50).

Le critère principal de jugement était le changement à un an du score KOOS4. Ce score évalue entre 0 (le plus mauvais) et 100 (le meilleur) la douleur et les autres symptômes, les activités quotidiennes et la qualité de vie.

Au total 95 patients ont été évalués à un an. Dans le groupe non chirurgical, 13 patients (26%) ont été opérés avant la fin du suivi. Dans le groupe chirurgie, un patient n'a pas été opéré et a reçu uniquement le traitement non chirurgical.

En intention de traiter à un an, l'amélioration du score est plus importante dans le groupe chirurgie : (32,5 vs 16,0 IC à 95% : 10,0-21,5. Le nombre de patients à opérer pour une amélioration de 15 % par rapport au groupe non opéré est de 5,7.

Les effets indésirables ont été plus nombreux dans le groupe chirurgie (24 vs 6, p=0,005) dont trois thromboses veineuses profondes et trois enraidissements traités par manipulation forcée.

Parmi les critères secondaires :

Le temps pour marcher 20 mètres était inférieur de 1,4 s [IC à 95% : 0,3 s -2,4 s] dans le groupe chirurgie. Le temps du test « up and go » était inférieur de 1,0 s [IC à 95% : 0,3 s -1,7 s] dans le groupe chirurgie

Finalement, la chirurgie est utile au prix d'effets indésirables plus fréquents. Elle n'a été indispensable que pour 26 % des patients du groupe traitement non chirurgical qui ont été opérés dans l'année suivant la randomisation. À plus long terme, il serait intéressant de connaître le pourcentage de patients qui seront opérés et l'évolution du score KOOS4 dans les deux groupes.

---

## **α-bloquant, prostate, risques de chutes et de fractures**

*[Welk B, McArthur E, Fraser L-A, Hayward J, Dixon S, Hwang YJ, et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective α antagonist: a population based cohort study. BMJ. 2015;351:h5398].*

Une étude de cohorte prospective canadienne a inclus 147 084 hommes âgés de 66 ans et plus qui ont débuté un traitement par tamsulosine, alfuzosine ou silodosine entre juin 2003 et décembre 2013 et un nombre égal de témoins.

Le critère de jugement principal était une consultation dans un service d'urgence ou une hospitalisation pour une chute ou une fracture dans les 90 jours suivants l'introduction du médicament.

Les hommes prenant un α-bloquant ont un risque augmenté de chute ( Rapport de cotes : 1,14 (IC à 95% : 1,07 - 1,21), le risque absolu augmente de 0,17% (0,08 - 0,25%)

Ils ont un risque augmenté de fracture (RC : 1,16 (IC à 95% : 1,04 - 1,29), le risque absolu augmente de 0,06% (0,02 à 0,11%)

Cette augmentation du risque n'a pas été observée avant la période d'instauration du traitement.

Les critères secondaires étaient l'hypotension et les traumatismes crâniens qui étaient également augmentés (RC : 1,80 (1,59 - 2,03) et 1,15 (1,04 - 1,27) respectivement).

Les deux bras de la cohorte avaient des caractéristiques pour l'essentiel semblables. Les données utilisées pour identifier le critère de jugement principal avaient une sensibilité limitée ce qui peut entraîner une sous-estimation du risque absolu. Ces résultats ne peuvent être généralisés aux hommes âgés de moins de 66 ans.

L'étude ne permet pas de faire de différences entre les α-bloquants (la tamsulosine a été prescrite à 84% des sujets traités)

Les traitements par antagonistes spécifiques de la prostate sont associés à une minime mais significative augmentation du risque de chute, de fracture, de traumatisme crânien, probables conséquences d'une hypotension iatrogène.

---

## Quel score prédictif d'AVC en cas de FA ?

[van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HGM, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(17):1851-9.]

Cette étude de cohorte britannique a comparé le pouvoir de prédiction d'accident vasculaire cérébral (AVC) de 3 scores ([CHA2DS2-Vasc](#), [CHADS2](#), [ATRIA](#)) chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA). Chaque score détermine une catégorie de risque : bas (<1%), modéré (entre 1 et 2%) ou élevé (>2%), qui entraîne ou pas une recommandation de traitement anticoagulant. 60 594 patients qui ne prenaient pas de warfarine ont été inclus entre 1998 et 2012.

En fonction du score utilisé les patients étaient considérés :

- à bas risque : 40 % avec ATRIA, 6,6% avec CHAD2VS2-VASc et 18,9% avec score CHADS2.
- à risque moyen : 11% avec ATRIA, 10,8% avec CHAD2VS2-VASc et 29,7% avec CHADS2.
- à haut risque : 49 % avec ATRIA, 82,6% avec CHAD2VS2-VASc et 51,4% avec CHADS2.

Ils ont été suivis depuis le diagnostic de FA jusqu'à la survenue d'un AVC ischémique, la prescription de warfarine, la mort ou la fin de l'étude.

Le pourcentage annuel global d'AVC a été de 2,99%. Dans les catégories à risque modéré ou élevé le pourcentage était plus bas pour le score CHA2DS2-VASc que pour les mêmes catégories des scores CHADS2 et ATRIA. L'âge et les antécédents d'AVC étaient les facteurs prédictifs les plus importants.

Les valeurs de l'aire sous la courbe ROC\* (précision des tests) étaient de 0,70 (IC à 95% : 0,69 à 0,71) pour le score ATRIA, de 0,68 (IC à 95% : 0,67 à 0,69) pour le score CHADS2 et de 0,68 (IC à 95% : 0,67 à 0,69) pour le score CHADS2-VASc.

Pour cette cohorte, c'est le score ATRIA qui a, de peu, les meilleures performances. Il est plus précis pour identifier les patients à bas risque que le score CHA2DS2-VASc.

Cette classification pourrait conduire à prévenir une surutilisation des anticoagulants chez les patients à bas risque.

Il faut noter que, quel que soit le score utilisé, la précision est moyenne.

\* Aire sous la courbe : L'aire sous la courbe Receiver Operating Characteristic (ROC - en anglais area under the curve – AUC) permet de déterminer la précision d'un test. L'AUC est égale à 1 si le test est au maximum de la performance (précision), à 0,5 s'il est sans valeur. [in: Chevalier P. *Glossaire de Médecine Factuelle*. Louvain-la-Neuve: Presses universitaires de Louvain ;2103.]

## Un bénéfice en terme de morbi-mortalité pour les patients hypertendus à haut risque cardio-vasculaire ?

Cette étude étasunienne ouverte, randomisée, contrôlée a enrôlé 9361 personnes de 50 ans et plus, hypertendues (TA comprise entre 130 et 180 mmHg), non diabétiques avec un risque accru de maladie cardio-vasculaire (maladie cardio-vasculaire connue en dehors d'un accident vasculaire cérébral, maladie rénale exceptée une polykystose, débit de filtration glomérulaire de 20 à 59 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>, score de risque d'événement cardio-vasculaire  $\geq$  15% à 10 ans estimé avec l'équation de Framingham, âge  $\geq$  75 ans, hypertrophie ventriculaire gauche, index de pression systolique à la cheville  $\geq$  à 0,90, score de calcium coronaire  $\geq$  400 Agatston units).

Le groupe traitement intensif (n=4678) avait pour objectif une TA systolique < 120 mmHg, le groupe contrôle (n=4683) une TA systolique < 140 mmHg. Le traitement était au choix des investigateurs. Le protocole encourageait l'usage des molécules ayant les meilleures preuves dans la réduction des événements cardio-vasculaires.

Le critère de jugement primaire comprenait les événements suivants : infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque, décès d'origine cardio-vasculaire.

A un an la TA systolique était de 121,4 mmHg dans le groupe traitement intensif et de 136,2 mmHg dans le groupe contrôle.

L'étude a été arrêtée après un suivi médian de 3,26 années à cause de la diminution significative du pourcentage des événements dans le groupe traitement intensif : 1,65% par an vs 2,19% par an (rapport de hasard 1: 0,75 ; IC à 95% : 0,64 à 0,89 ; p=0,001) avec 243 événements dans le groupe traitement intensif et 319 dans le groupe contrôle. La mortalité toute cause était significativement plus basse dans le groupe traitement intensif (rapport de hasard : 0,73 ; IC à 95% : 0,60 à 0,90 ; p=0,003) avec 155 morts dans le groupe traitement intensif et 210 dans le groupe contrôle.

L'analyse montre que les résultats pour le critère de jugement primaire sont statistiquement significatifs et favorables pour les sujets des sous-groupes suivants : pas de maladie rénale chronique, âge  $\geq$  75 ans, hommes, caucasiens, pas d'antécédent de maladie cardio-vasculaire, une TA systolique au début de l'essai  $\leq$  132 mmHg.

Maladie rénale aiguë, hypotension, syncope, troubles des électrolytes ont été plus fréquents dans le groupe traitement intensif.

*(1-La probabilité de survenue d'un événement repris comme critère de jugement est appelée «hasard» et le «rapport de hasards» est le rapport entre les risques observés dans le groupe avec les covariables prises en considération et ceux observés dans le groupe sans ces covariables. Il s'agit d'un «risque relatif» d'un critère de jugement à chaque instant.in: Chevalier P. Glossaire de Médecine Factuelle. Louvain-la-Neuve: Presses universitaires de Louvain; 2013).*

### Commentaires.

Quelles questions posent ces résultats qui viennent en contradiction de ceux d'études antérieures ?

De nombreux biais peuvent être relevés :

- Absence d'aveugle effectivement difficilement concevable lorsque que l'on suit des chiffres de TA.
- La chlortadilone ou Chlortadilone+ inhibiteur calcique étaient préconisés, mais non imposés dans le protocole et de plus étaient fournis par le fabricant de ces molécules. Les médecins étaient libres de rajouter ou adapter les autres traitements.
- Moins de la moitié des patients était sous statine, 13% étaient toujours fumeurs et la majorité étaient en surpoids ou obèses.
- Il est donc difficile de se prononcer sur les effets comparés de telle ou telle molécule en fonction du profil du patient dans une étude complètement ouverte.
- N'est prise en compte que la seule pression artérielle systolique alors que les études antérieures ont montré qu'une baisse importante de la diastolique augmente le risque d'infarctus du myocarde et de mortalité cardio-vasculaire, même si elle diminue le risque d'AVC. ACCORD a montré récemment que chez des patients âgés en moyenne de 62 ans il était inutile voir dangereux de vouloir descendre en dessous de 120 mmHg et à plus forte raison après 75 ans.

- Il n'y avait pas de différence significative dans les effets adverses entre les deux groupes « traitement intensif » et « traitement habituel » (38,3 vs 37,1%; RR = 1,04; p=0,25) à l'exception toutefois d'hypotension orthostatique (curieusement moins fréquente dans le groupe « intensif »), syncopes, insuffisance rénale aiguë, anomalies électrolytiques.

Ainsi que souligné dans l'éditorial accompagnant l'article [1], comme dans d'autres études (SHEP, Syst-Eur) il est évident que « notre conception courante de l'hypertension reste insuffisante pour déterminer quel bénéfice attendre d'une baisse de la pression artérielle et dans quelle proportion la faire baisser ». Et comme soulignent les auteurs il ne s'agit que d'avis d'auteurs sous leur responsabilité et ne reflétant pas une version officielle du NIH, du département des Vétérans, ni des autorités officielles US.

**« Plus n'est pas forcément toujours mieux. Les règles générales restent guidées par l'existence de comorbidités fréquentes à cet âge et d'une décision personnalisée » (Bibliomed 703).**

[1] Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets — SPRINT Starts the Marathon. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2): 1-3. DOI: 10.1056/NEJMe1513301

---

### Par qui et comment est écrit Bibliomed ?

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

**Bibliomed : une revue dédiée médecine générale. Pour en savoir plus :**

<http://www.unaformec.org/Bibliomed-une-information-dediee.html>

