

La sélection de la SFDRMG / UnaformeC

Usage de contraceptifs oraux juste avant ou en début de grossesse : des données rassurantes

[Charlton BM, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Wohlfahrt J, Pasternak B, Melbye M. Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;352:h6712.]

Cette étude prospective observationnelle danoise avait pour objectif de déterminer si l'usage de contraceptifs hormonaux autour de période de la conception était associé à une augmentation du risque de malformation congénitale.

Environ 9% des femmes sous contraception orale commencent une grossesse lors de la première année d'utilisation, beaucoup plus après un bref arrêt. Leurs enfants sont donc exposés à ces hormones.

Entre 1997 et 2011, les auteurs ont collecté les données sur 880 694 enfants nés vivants. Ils ont considéré que l'exposition à la contraception avait duré jusqu'à la dernière ordonnance prescrite. Le critère principal de jugement était le nombre de malformations congénitales majeures diagnostiquées au long de la première année de vie.

Quatre groupes ont été observés en fonction de la durée entre la fin de la prise de contraceptif et le début de la grossesse. La prévalence des malformations était semblable dans chaque groupe.

Dernière utilisation d'un contraceptif oral	Naissances vivantes	Malformations congénitales	Prévalence pour 1000 naissances	Rapport de cotes brut (IC à 95%)	Rapport de cotes ajusté (IC à 95%)
jamais	183 963	4 609	25,1	1,00 (0,97 à 1,04)	1,06 (1,02 à 1,10)
> 3mois	611 007	15 271	25	Référence	Référence
0 – 3 mois	74 542	1 856	24,9	1,00 (0,95 à 1,05)	0,98 (0,93 à 1,03)
Après	11 182	277	24,8	0,99 (0,88 à 1,12)	0,95 (0,84 à 1,08)

Il n'y avait pas de différence entre les différents groupes, quelle que soit la malformation considérée (système nerveux, œil, oreilles face et cou, cœur, appareil respiratoire, fentes oro-faciales, système digestif, defects abdominaux, appareil uro-génital, membres, autres).

Dans le groupe de femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale, il existait une minime augmentation du risque de malformation du système nerveux (RC= 1,24 - IC à 95% : 1,05 à 1,45) et de l'appareil génital (RC= 1,17 - IC à 95% : 1,05 à 1,32) et une diminution du risque de défauts de la paroi abdominale (RC= 0,51 - IC à 95% : 0,32 à 0,79) par rapport au groupe de référence. La rareté de certaines malformations rend difficile l'interprétation de certains résultats. Les données sur la prise d'acide folique étaient manquantes.

Ces résultats doivent rassurer les femmes et les prescripteurs sur les risques d'une contraception orale aux alentours de la conception.

Mots clés : contraceptifs oraux ; grossesse ; malformations [contraceptives, oral; pregnancy ; defects, birth].

Dépistage et information des patients : pas facile !

[Sheridan SL, Sutkowi-Hemstreet A, Barclay C, et al. A comparative effectiveness trial of alternate formats for presenting benefits and harms information for low-value screening services: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):31-41.]

Cet essai randomisé étasunien avait pour objectif d'évaluer l'influence de différentes formes d'informations sur l'intention de patients à subir un examen de dépistage que l'on sait de peu d'intérêt (cancer de la prostate entre 50 et 69 ans, ostéoporose chez les femmes de 50 à 64 ans à risque bas, cancer colorectal entre 76 et 85 ans).

775 sujets ont été randomisés en 4 groupes homogènes pour recevoir une information écrite sur la maladie et le dépistage sous 4 différentes formes : questions réponses, vignettes, comprenant ou non des données quantitatives sur la maladie et le dépistage (pour le cancer de la prostate : nombre de morts par cancer de la prostate évités et effets indésirables du dépistage sur 10 ans ; pour l'ostéoporose : nombre de fractures de hanches évitées, fracture iatrogène, nécroses de la mâchoire ; pour le cancer colorectal : morts évitées par le dépistage, effets indésirables de la coloscopie).

L'intention pour accepter le dépistage qui était le critère de jugement principal était évaluée sur une échelle de 1 (faible intention) à 5 (forte intention).

Globalement, au départ, l'intention d'accepter le dépistage était forte. Quelle que soit la forme de l'information, l'intention des sujets n'a pas été modifiée de manière significative, et ceci pour tous les dépistages ($p=0,57$).

Les critères de jugement secondaires étaient les connaissances sur le dépistage (définition, faux positifs, faux négatifs, surdiagnostics, surtraitements, risques de préjudices), la connaissance de la maladie, la perception des risques et de la sévérité de la maladie, les comportements devant un dépistage, la clarté de l'information, la confiance dans le dépistage. Pour tous ces critères les différentes formes d'information n'ont pas eu d'effet significatif.

Les outils d'information des patients utilisés dans cette étude n'étaient pas pertinents pour modifier leurs attitudes devant une proposition de dépistage pour laquelle ils avaient un a priori favorable. Il est dommage qu'il n'y ait pas eu un groupe bénéficiant uniquement d'un conseil de son médecin.

Mots clés : dépistage ; information ; [screening ; information]

Excès de dosages d'HbA1c, risque de surtraitements ?

[American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. Diabetes Care. 2015;38(Supplement 1)].

Les auteurs ont analysé rétrospectivement une base de données incluant plus de 86 millions d'Américains entre 2001 et 2014. Ils ont inclus dans l'étude une cohorte de 31 545 diabétiques de type 2 d'un âge moyen de 58 ans bien équilibrés (2 dosages d'HbA1c < 7% au cours des deux dernières années), non traités avec de l'insuline, les diabètes gestationnels étant exclus. Pour ces patients les recommandations étasuniennes sont de faire 2 dosages dans l'année. La fréquence des tests sur 24 mois était le critère de jugement principal avec 3 catégories :

- normale : 1 à 2 dosages par an ($n= 12\ 535$, 39,7%) ;
- fréquente : 3 à 4 dosages par an ($n= 17\ 182$, 54,5%) ;
- excessive : 5 dosages ou plus par an ($n= 1\ 828$, 5,8%) ;

Le critère de jugement secondaire était la comparaison des traitements 120 jours avant et 120 jours après le second dosage d'HbA1c.

Malgré un bon contrôle glycémique initial, le traitement a été intensifié par l'ajout d'insuline ou d'un antidiabétique oral chez 8,4% des patients : 13 % des patients testés excessivement, 9% des patients testés fréquemment, 7% des patients testés suivant les recommandations ($p<0,001$) Une fréquence excessive des dosages était associée à une augmentation du traitement (Rapport de côtes : 1,35 – IC à 95 % : 1,22-1,50) exposant les patients aux effets indésirables des hypoglycémiantes. Elle n'était pas associée à un allègement des traitements (RC : 1,08 – IC à 95 % : 0,97-1,20).

Les autres variables associées à une augmentation des traitements étaient la prise en charge par un endocrinologue (RC : 1,27 – IC à 95 % : 1,20-1,34) et une HbA1c de 6,5% à 9% par rapport à une HbA1c $\leq 5,6\%$ (RC : 1,72 – IC à 95 % : 1,61-1,85).

Le pourcentage de dosages excessifs a baissé de 46% entre 2001, 2002 et 2011. Cette étude n'a pas concerné la sous-utilisation des dosages de l'HbA1c ni les conséquences cliniques de ces intensifications de traitements.

Aux USA comme en France, les systèmes de paiement à la performance prennent en compte le nombre de dosages d'HbA1c demandés chez les patients diabétiques de type 2.

Cette étude doit nous faire réfléchir sur les possibles contradictions entre objectifs de performance dictés par les instances de régulation et objectifs de soins.

[On pourra relire avec intérêt le *Bibliomed* n° 772 : *Faut-il encore doser l'hémoglobine glyquée?*]

Mots clés : diabète de type 2 ; surveillance ambulatoire [diabetes mellitus, type 2 ; ambulatory monitoring]

IST à *Chlamydia trachomatis* : azithromycine ou doxycycline ?

[Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RCW, et al. *Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. New England Journal of Medicine. 2015;373(26):2512-21.*]

Cet essai de non-infériorité randomisé étatsunien a comparé le traitement des infections sexuelles à *Chlamydia* chez 567 sujets âgés de 12 à 21 ans¹ vivant dans un centre de détention pour jeunes. 283 ont été randomisés pour recevoir 100 mg de doxycycline matin et soir pendant 7 jours et 284 pour recevoir 1 g d'azithromycine en une seule prise. Un total de 155 sujets ont terminé l'essai dans chacun des groupes² (65% d'hommes).

- Chez les hommes 75 % étaient asymptomatiques.

- Chez les femmes 61% étaient symptomatiques.

Le critère de jugement principal était l'échec du traitement à 28 jours (PCR et génotypage de la souche). Le seuil d'infériorité choisi était de 5%³.

Il n'y a pas eu d'échec dans le groupe doxycycline. Dans le groupe azithromycine, il y a eu 5 échecs (3.2%; IC à 95% : 0.4 à 7.4%).

La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % était à 5,9%, supérieure au seuil de non-infériorité⁴.

Lors de cette étude l'efficacité de l'azithromycine monodose était inférieure à un traitement de 7 jours par doxycycline pour traiter les infections génitales à *Chlamydia*.

Cette étude était expérimentale, faite en milieu fermé, la prise des traitements était surveillée. Il n'est pas certain que les résultats soient identiques en pratique. Une étude pragmatique serait nécessaire pour le savoir.

Pour notre pratique, il serait peut-être utile de contrôler l'efficacité de nos traitements par l'azithromycine des infections génitales à *Chlamydia* par une PCR 28 jours après la prise de l'antibiotique.

- 1- Critères d'exclusion : grossesse, allaitement, co-infection gonococcique, allergie aux antibiotiques prescrits, photosensibilité à la doxycycline, prise d'antibiotique avec une activité sur les chlamydia, infection concomitante nécessitant un traitement d'antibiotique avec une activité sur les chlamydiae, maladie inflammatoire pelvienne, épидидymite.
- 2- L'analyse de l'essai a été faite en perprotocole (contrairement à une analyse en intention de traiter, seuls les sujets ayant terminé l'essai sont pris en compte dans l'analyse des résultats) ce qui est la norme pour les essais de non-infériorité.
- 3- On accepte au maximum une différence de 5% en défaveur du traitement par l'azithromycine
- 4- Pour que la non-infériorité soit validée, il est nécessaire que la limite de l'intervalle de confiance à 90% soit inférieure au seuil de non-infériorité choisi.

Mots clés : maladies sexuellement transmissibles, IST ; traitement [sexually transmitted disease ; stds ; treatment]

Maladie de Ménière¹ : bétahistine, pas mieux qu'un placebo ?

[Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RCW, et al. *Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. New England Journal of Medicine. 2015;373(26):2512-21.*]

Cet essai allemand randomisé, contrôlé, en double aveugle a été mené dans 14 services d'ORL ou de neurologie. Il a concerné 221 adultes âgés de 21 à 80 ans (âge moyen 56 ans) atteints de manière unie ou bilatérale. Les participants ont reçu soit un placebo (n=74), soit une dose de 24 mg de bétahistine matin et soir (n=73), soit une dose de 48 mg trois fois par jour (n=74) pendant neuf mois. Le critère de jugement principal était un taux standardisé par mois d'épisodes de vertiges entre le 7e et le 9e mois.

L'incidence des attaques de vertiges n'a pas été différente entre les trois groupes (p=0,759).
- Comparé au groupe placebo (taux=1) ;
- Groupe 48 mg : taux= 1,036 (IC à 95% : 0,942 à 1,140) ;
- Groupe 144 mg ; taux= 1,012 (IC à 95% : 0,919 à 1,114).

Au cours de la période d'observation, l'incidence moyenne mensuelle était de 2,722 (1,304 à 6,309) pour le groupe placebo ; de 3,204 (1,345 à 7,929) pour le groupe 48 mg ; de 3,258 (1,685 à 7,266) pour le groupe 144 mg.

Le groupe placebo a vu diminuer son taux d'épisodes de vertiges d'un facteur de 0,758 (IC à 95% : 0,705 à 0,816, p=0,001) par rapport à la période d'observation. Cette diminution n'est pas statistiquement différente dans les groupes traités.

Les critères de jugement secondaires étaient la durée et l'intensité des crises de vertiges, les scores de qualité de vie et des évaluations des fonctions auditives et vestibulaires. Pour ces critères, il n'y a également pas de différence entre les témoins et les traités. Il n'a pas été observé d'effets indésirables liés à la bétahistine par rapport au placebo. En l'absence d'un groupe contrôle sans aucun traitement, on ne peut connaître l'évolution naturelle de la maladie pour la différencier de l'effet placebo.

Concluons de manière optimiste, la bétahistine fait aussi bien qu'un placebo dans le traitement au long cours de la maladie de Ménière avec une diminution significative des crises sans effet indésirable. Il ne paraît pas utile de prescrire des doses importantes!

¹ La maladie de Ménière est caractérisée par des épisodes récurrents de vertiges, de surdité de perception, d'acouphènes, de sensations de plénitude auditive. C'est une maladie rare avec une prévalence estimée entre 50 et 200 pour 100000 personnes. Elle débute le plus souvent entre 50 et 60 ans, touche plus souvent les femmes (sex ratio=1,89).

² Les attaques étaient notées sur un calendrier par les patients. Par exemple pour un malade ayant eu 12 épisodes en 75 jours documentés, le taux était de : $12/(75/30)= 4,5$.

Mots clés : maladie de Ménière, IST ; traitement [meniere disease ; treatment]

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>

