

La sélection de la SFDRMG / UnaformeC

Quelles cibles de pression artérielle chez les diabétiques ?

[Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i717>].

Cette revue systématique et méta-analyse avait pour objectif d'évaluer les effets des traitements antihypertenseurs sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaire chez les diabétiques suivant le niveau de pression artérielle.

Ont été inclus 49 essais concernant 73738 personnes (essais randomisés contrôlés avec au minimum 100 sujets traités pendant 12 mois ou plus avec un médicament versus placebo ou avec deux médicaments versus un seul, publiés ou non, les auteurs n'ont pas eu accès aux données individuelles). La plupart des participants avaient un diabète de type 2.

Si la pression artérielle de base était supérieure à 150 mmHg, le traitement antihypertenseur réduit la mortalité toutes causes (RR = 0,89 ; IC 95 : 0,80 - 0,99), la mortalité cardio-vasculaire (0,75 ; 0,57-0,99), les infarctus du myocarde (0,74 ; 0,63 à 0,87), les accidents vasculaires cérébraux (0,77 ; 0,65 - 0,91), la maladie rénale terminale (0,82 ; 0,71- 0,94).

Si la pression systolique (PAS) de base était comprise entre 140 et 150 mmHg, un traitement antihypertenseur supplémentaire réduit la mortalité toutes causes (0,87 ; 0,78 - 0,98), les infarctus du myocarde (0,84 ; 0,76-0,83), l'insuffisance cardiaque (0,80 ; 0,66-0,87).

Si la PAS de base était inférieure à 140 mmHg, un traitement antihypertenseur de plus augmente le risque de mortalité cardio-vasculaire (1,15 ; 1,00-1,32) avec une tendance non significative à augmenter la mortalité toutes cause (1,05 ; 0,95-1,16).

La mortalité cardio-vasculaire augmente de 28% (p= 0,013) pour chaque baisse de 10 mmHg de la pression diastolique (PAD) par rapport à la PAD de base à partir de 78 mmHg.

Cette étude ne compare pas les résultats des différents traitements.

Cette analyse renforce les preuves en faveur d'un traitement chez le diabétique ayant une PAS > à 140 mmHg. Les auteurs concluent, contrairement aux recommandations, que davantage de traitement antihypertenseur peut être nocif chez le diabétique si sa PAS est déjà inférieure à 140 mmHg.

Cette étude fait l'objet d'un éditorial du BMJ¹ dont nous extrayons ces deux phrases qui résument bien le problème :

- « *La recherche pour nos patients réels des soins primaires des cibles atteintes chez les sujets hautement sélectionnés des études cliniques peut donner lieu à des décisions de traitement trop zélées* »

- « *Connaître la vraie pression artérielle d'un patient est difficile. Pour obtenir un bénéfice maximum et éviter les inconvénients des antihypertenseurs, en suivant les conclusions des essais des traitements anti hypertenseurs, utilisons largement les auto mesures, et soyons vigilants sur les symptômes cliniques de l'hypotension et les effets indésirables des médicaments* »

Mots clés : pression artérielle ; diabète [blood pressure ; diabetes mellitus].

Vaccins anti papillomavirus 6 ans après le début de la vaccination aux USA : des critères intermédiaires intéressants

[Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*. 2016 ; 137(3) :1-9. doi: 10.1542/peds.2015-1968.]

¹ Muth C, Akker M van den, Glasziou PP. Blood pressure targets in primary care. *BMJ*. 2016 Feb 25;352:i813.

Depuis la mi-2006, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) a été recommandée aux USA pour les jeunes filles âgées de 11 à 12 ans et les femmes jusqu'à 26 ans si elles n'étaient pas vaccinées antérieurement.

Au cours d'une enquête nationale étasunienne sur la santé et la nutrition (NHANES)² la prévalence du HPV a été analysée selon le groupe d'âge de femmes âgées de 14 à 34 ans avant la vaccination (2003-2006) (n= 2587) et lors de 4 années où la vaccination était conseillée (2009-2012) (n= 2061). Avaient reçu au moins une dose de vaccin en fonction des tranches d'âges (tableau 1) :

Tableau 1

- 14 – 19 ans : 51,4%.
- 20 – 24 ans : 32,6%.
- 25 – 29 ans : 14,7%.
- 30 – 34 ans : 3,3%.

La prévalence des 4 types de virus du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, et 18) (4vHPV) et des autres types de HPV ont été comparées entre les époques par la recherche de leur ADN dans les échantillons cervicaux. La prévalence chez les femmes sexuellement actives âgées de 14 à 24 ans a également été analysée en fonction des antécédents de vaccination.

Entre la période précédant la vaccination et les années pendant lesquelles elle a été promue, la prévalence (4vHPV) a baissé de 11,5% à 4,3% (Rapport de prévalence³: 0,36 [IC 95 : 0,21-0,61] pour les femmes âgées de 14 à 19 ans et de 18,5% à 12,1% (RP : 0,66 ; 0,47-0,93] pour les femmes de 20 à 24 ans. Il n'y a pas de baisse de la prévalence pour les femmes plus âgées. Durant la période 2009-2012, chez les femmes sexuellement actives âgées de 14 à 24 ans, la prévalence (4vHPV) était plus basse chez les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin par rapport aux femmes non vaccinées : 2,1% vs 16,9% (RP : 0,11 ; 0,05-0,24].

Pour les autres types de virus il n'y a pas de différence significative ce qui oriente vers une protection croisée.

Six ans après l'introduction du vaccin aux USA, il y a une baisse de 64 % de la prévalence des papillomavirus 6-11-16-18 chez les femmes de 14 à 19 ans et de 34 % chez les femmes âgées de 20 à 24 ans.

Mots clés : Virus du papillome humain ; prevalence ; vaccination [Human Papilloma Virus ; prevalence ; vaccination]

Testostérone pour l'andropause ?

[Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med.* 2016 ;374(7):611–24.]

Cette étude contrôlée, en double aveugle, a enrôlé 790 hommes âgés de 65 ans ou plus pour évaluer l'effet d'un gel de testostérone comparé à un placebo sur l'activité sexuelle, l'activité physique et la vitalité.

A la base, les participants avaient un taux de testostérone < 275 ng/ml, le traitement par testostérone augmentait ce taux jusqu'au taux moyen d'un homme âgé de 19 à 40 ans. Le suivi a été d'un an.

L'étude comportait 3 essais évaluant respectivement l'activité sexuelle, l'activité physique et la vitalité. Les participants pouvaient participer à plusieurs essais.

1/Activité sexuelle, évaluée par questionnaire (Psychosexual Daily Questionnaire⁴) : 230 hommes dans le groupe traitement et 229 dans le groupe placebo.

- Le score va de 1 (peu d'activité) à 12 (activité maximale).
- Effet du traitement = 0,58 (IC 95 : 0,38-0,78).

Critères secondaires

- Évaluation des érections (score de 0 à 30) : effet du traitement= 2,64 (1,68-3,61) ;
- Désir sexuel (score de 0 à 33) : effet du traitement= 2,93 (2,13-3,74).

² Cette étude a été soutenue par les « Centers for Disease Control and Prevention » (agence gouvernementale étasunienne). Les auteurs ne déclarent pas de liens d'intérêts.

³ Ajusté selon l'origine ethnique, le nombre de partenaires sexuels au cours de leur vie et lors de la dernière année

⁴ Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1939-4640.2003.tb02728.x/full>

Les différences sont significatives pour tous ces critères de jugement ($p < 0,001$).

2/ Activité physique (191 hommes dans le groupe traitement, 196 dans le groupe placebo) mesurée par l'augmentation de la distance de marche d'au moins 50 m en 6 minutes

3/ Vitalité (236 hommes dans le groupe traitement, 238 dans le groupe placebo) mesurée par un score de fatigue⁵.

Pour ces critères il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Un score évaluant **l'humeur dépressive** (PHQ-9 dépression score allant de 0 à 27) sur 230 sujets du groupe testostérone et 234 sujets du groupe placebo montre une amélioration significative avec un score diminué de 0,72 (-1,20-0,23 ; $p = 0,004$).

Effets indésirables répertoriés durant l'année :

	Groupe placebo	Groupe traité
Augmentation du PSA	8	23
Cancer de la prostate	0	1
Score IPSS > 19	26	27
Évènements CV	14	14
Décès	7	3
Hospitalisations	78	68

Les auteurs ne rapportent pas les analyses statistiques concernant les effets indésirables, le nombre de participants ne permettant pas de conclure.

Le gel de testostérone chez les hommes âgés qui ont un taux de testostérone < 275 ng/ml peut avoir un effet modéré sur leur activité sexuelle et leur humeur. Ces effets doivent être mis en balance avec de possibles effets indésirables à long terme non évalués dans cette étude.

Mot clé : climatère masculin ; testostérone ; efficacité ; effets indésirables [andropause ; testosterone ; effectiveness ; adverse effects].

Oreilles et coronaires, un lien mystérieux

[Wang Y, Mao L-H, Jia E-Z, Li Z-Y, Ding X-Q, Ge P-C, et al. Relationship between diagonal earlobe creases and coronary artery disease as determined via angiography. *BMJ Open*. 2016;6(2):e008558.]

Cette étude chinoise avait pour but d'examiner le rapport entre pli du lobe de l'oreille et maladie coronaire.

Elle a concerné 558 personnes (402 hommes et 156 femmes) âgées de 36 à 91 ans qui subissaient une coronarographie pour une coronaropathie connue ou suspectée. Les sujets étaient classés en trois catégories : sans pli du lobe, avec un pli unilatéral, ou avec un pli bilatéral⁶. Une atteinte coronaire significative était définie par une sténose > 50% d'une coronaire majeure.

Un pli bilatéral était plus fréquent chez les hommes et les sujets âgés. Le tabagisme n'était pas statistiquement différent entre porteurs ou non d'un pli. Indépendamment des autres variables (âge, sexe, statut tabagique, pression artérielle, glycémie, cholestérol total, HDL-c, LDL-c, triglycérides), l'odd ratio (OR) de maladie coronaire des sujets ayant un pli unilatéral ou bilatéral était respectivement de 3,113 (IC 95 : 1,597-6,067 ; $p = 0,001$) et de 5,690 (3,450-9,384 ; $p = 0,000$).

Comme test diagnostique d'une maladie coronaire, les auteurs ont calculé pour ce signe une sensibilité de 78%, une spécificité de 61%, une valeur prédictive positive (VPP) de 89% et une valeur prédictive négative (VPN) de 41%. Mais ces valeurs prédictives portent sur une population hospitalisée pour une maladie coronaire connue ou suspectée.

La physiopathologie de cette association reste mystérieuse. Le lien entre pli du lobe de l'oreille et maladie coronaire est évoqué depuis longtemps⁷ parmi toutes les populations. Cette étude

⁵ Disponible sur : www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42365

⁶ En image : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm1213868>

⁷ Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1973;289:327-8.

suggère que l'examen des oreilles est une méthode simple pour identifier une maladie coronaire.

Mots clés : pavillon auriculaire ; maladie des artères coronaires [ear auricle ; coronary artery disease].

Arthrose de la hanche et du genou , quel traitement symptomatique ?

[Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. The Lancet 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2].

Cette méta-analyse en réseau⁸ avait pour objectif de comparer l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), du paracétamol ou d'un placebo dans la douleur de l'arthrose de hanche et du genou. Les auteurs ont inclus 74 essais randomisés contrôlés (de 100 patients ou plus) pour un total de 58556 patients, publiés entre 1980 et février 2015, d'une durée moyenne de 3 mois. Les auteurs ont considéré un traitement comme efficace si sa taille d'effet (ES) sur la douleur était de - 0,37 ou moins (effet moyen ou important).

1/ La douleur est améliorée par rapport au placebo pour :

Produit	Taille de l'effet (ES)	IC 95%
Ibuprofène 2400 mg/jour	- 0,43	- 0,55 à - 0,31
Naproxène 1000 mg/jour	- 0,40	- 0,69 à - 0,46
Diclofénac 150 mg/jour	- 0,57	- 0,69 à - 0,46
Diclofénac 100 mg/jour	- 0,34	- 0,58 à - 0,10

Différents coxibs ont montré une efficacité significative : rofécoxib⁹ (12,5, 25mg, 50 mg/jour), lumiracoxib¹⁰ (100, 200, 400 mg/jour), etorixocib (30, 60¹¹, 90 mg /jour), celecoxib (200, 400mg/jour)

Pour le paracétamol aucune dose (4g, 3g, <2g) n'a un effet statistiquement significatif (p=0,83), l'effet maximum est obtenu pour une dose de 4g : ES= -0,17 (IC à 95% : -0,27 à -0,06).

2/ Les capacités physiques sont améliorées par rapport au placebo pour :

Produit	Taille de l'effet (ES)	IC 95%
Ibuprofène 2400 mg/jour	- 0,38	- 0,51 à - 0,26
Naproxène 1000 mg/jour	- 0,41	- 0,49 à - 0,33
Diclofénac 150 mg/jour	- 0,51	- 0,65 à - 0,38
Diclofénac 100 mg/jour	- 0,39	- 0,72 à - 0,06

Des coxibs ont montré une efficacité significative : rofécoxib (12,5, 25mg/jour), lumiracoxib (100, 200, 400 mg/jour), etorixocib (30, 60mg /jour), celecoxib (200, 400mg/jour).

Pour le paracétamol aucune dose (4g, 3g, <2g) ne s'est montrée efficace, l'effet maximum étant obtenu pour une dose de 4g : ES= -0,14 (IC à 95% : -0,25 à -0,04)

⁸ Une synthèse méthodique avec méta-analyse de l'ensemble des traitements pour une indication précise (hypertension artérielle par exemple) se heurte à l'absence de comparaison directe entre tous les traitements possibles. Une comparaison indirecte peut-être faite de manière dite naïve : comparaison des résultats de deux études, de deux méta-analyses différentes, de résultats de bras d'études de recherches différentes. De telles comparaisons sont biaisées. Une comparaison indirecte peut être non biaisée si elle compare deux interventions elles-mêmes comparées à une même intervention. Une méta-analyse en réseau somme les données de comparaisons directes et indirectes, avec un niveau de fiabilité statistique suffisant (non biaisé) en intégrant la notion de distribution de probabilité du paramètre à estimer, en recourant à des analyses bayésiennes. Pour être valide, elle doit respecter 3 principes : homogénéité nécessaire pour toute sommation de résultats, homogénéité et similarité nécessaires pour une comparaison indirecte ajustée, homogénéité, similarité et cohérence nécessaires pour une comparaison mixte ou une sommation des résultats de comparaisons directes et indirectes. [Chevalier P. Glossaire de Médecine Factuelle. Louvain-la-Neuve: Presses universitaires de Louvain ;2013]

⁹ Retiré du marché

¹⁰ Non commercialisé

¹¹ Dose maximale journalière

Pour notre pratique

- Le **diclofénac** à la dose de 150 mg par jour, en l'absence de contre-indication et si le patient le supporte semble être le meilleur médicament dans la douleur d'origine arthrosique.
- L'efficacité des **coxibs** doit être mise en balance avec leurs effets indésirables qui ont conduit à des retraits du marché.
- Le **diclofénac** peut augmenter le risque cardio-vasculaire, le naproxène le risque d'hémorragies gastro-intestinales.
- Le **paracétamol** ne semble n'avoir pas d'efficacité dans ces indications où il est largement prescrit !

Mots clés : *ostéoarthrose; hanche ; genou ; anti inflammatoires non stéroïdiens ; ibuprofène [osteoarthritis ; hip ; knee ; anti-Inflammatory agents, non-steroidal ; ibuprofen].*

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>

