

Formul R info

Geneesmiddelenbrief

Editeur: Groupe de travail Formulaire MRS

Année 13 • n° 1 • février 2006

Bureau de dépôt Gent X

P 408505

paraît 5 x par an (février, avril, juin, septembre, novembre)

Introduction

Dans ce numéro du Formul R/info – Geneesmiddelenbrief, la rédaction vous propose une visite guidée dans sa manière d'élaborer le Formulaire MRS. Le choix préférentiel de certaines publications, la méthode de recherche systématique de celles-ci, leur évaluation, le processus de synthèse et de rédaction vous sont présentés. De nombreux exemples, issus du Formulaire MRS, servent d'illustrations, ce qui devrait contribuer à la compréhension de termes statistiques couramment utilisés, encore inhabituels pour certains praticiens, pharmaciens, infirmières ou autres membres du personnel de santé. Nous avons choisi délibérément de ne pas faire, ici, un cours d'épidémiologie sur les caractéristiques des différentes études mais d'expliquer nos choix.

Table des matières

▪ Méthodologie d'élaboration du Formulaire MRS	1
▪ Méthodologie de réalisation des fiches	8
▪ Neuroleptiques atypiques et risque de décès	9
▪ Neuroleptiques et risque de décès: une étude d'observation	9
▪ Hypnotiques chez les personnes de plus de 60 ans	9
▪ Arrêt prématuré des études	10
▪ Vaccin contre le pneumocoque: rien de neuf... ..	11
▪ Bonne observance du placebo: plus efficace que le candésartan en cas d'insuffisance cardiaque!	11
▪ La barre de fer	12

Méthodologie d'élaboration du Formulaire MRS

Introduction: motivations initiales du Formulaire MRS

L'équipe de rédaction du Formulaire MRS s'efforce de rassembler les différentes conditions nécessaires pour que ce formulaire pharmacothérapeutique soit un outil de référence scientifique solide. Dans la prise en charge d'une pathologie, la stratégie doit reposer sur une évaluation de l'intérêt réel de chaque traitement envisagé. Les sélections doivent reposer non sur un choix aléatoire mais sur une démarche scientifique la plus stricte possible en fonction des éléments disponibles. Au terme de la recherche, il est, par exemple, sur base des données disponibles, possible que la conclusion soit la proposition d'une abstention thérapeutique. Pour le comité de rédaction du Formulaire MRS, la recherche systématique des études publiées est la tâche fondamentale. Cette recherche procède suivant une méthodologie décrite plus loin dans ce Formul R/info. Les études rassemblées sont évaluées au point de vue méthodologie, validité statistique des résultats et pertinence clinique de ceux-ci. Finalement, une synthèse des résultats valides est réalisée en situant les niveaux de preuve des différentes sources prises en considération.

Le Formulaire MRS concerne la pratique de la médecine générale pour les personnes âgées résidant en Maison de Repos et

Les traitements repris dans le Formulaire MRS sont basés sur les données les plus probantes pour les résidents en MRS.

de Soins et, par extension, toutes les personnes âgées vivant en maison de repos ou à leur domicile. Il concerne donc les pathologies les plus fréquentes rencontrées dans le champ de la médecine

générale dans ce contexte. Si nous mentionnons des traitements plus spécialisés, nous le précisons clairement.

Le Formulaire MRS comporte différents chapitres. La sélection des chapitres du formulaire est calquée sur la répartition pertinente des chapitres du répertoire commenté des médicaments, par système. En complément de ces chapitres classiques, un choix de médicaments en soins palliatifs ou pour la constitution d'une trousse d'urgence est également proposé.

Une prise en charge non médicamenteuse, tout aussi importante que l'approche médicamenteuse, doit également être prise en considération pour certaines affections. Les principes de l'évaluation des traitements non médicamenteux sont les mêmes que ceux utilisés pour évaluer les traitements médicamenteux. La sélection des traitements est, aussi, opérée en fonction du groupe-cible spécifique, c'est à dire les résidents des MRS.

1. Pourquoi se baser sur des études? Est-ce indispensable?

Chaque praticien, médecin, infirmière, kinésithérapeute, possède son expérience personnelle de réussite ou d'échec de certains traitements, médicamenteux ou autres, chez ses patients. Cette expérience personnelle doit rester un des éléments de la décision thérapeutique, au même titre que les attentes, espoirs et craintes des patients concernés, mais elle doit également être confrontée, ou plus exactement, être remise en perspective d'études plus larges, sur des populations plus importantes, avec des garanties plus solides que tous les facteurs pouvant influencer les résultats d'un traitement sont pris en considération. L'expérience personnelle est ainsi replacée dans une perspective correcte.

Exemple:

Pour traiter un ulcère de jambe, plusieurs infirmières ont utilisé ou utilisent l'application locale de sucre, parfois avec succès. Ce traitement est-il le plus efficace de tous? A-t-il été comparé à d'autres traitements? Est-il sans risque? Une recherche des études sur ce sujet est indispensable pour répondre à ces questions, dans l'intérêt de nos patients.

2. Quel type d'étude est le plus fiable pour effectuer une sélection solide?

Les études peuvent se limiter à la description d'une situation, comme une enquête dans une population par exemple («étude descriptive»). Elles peuvent aussi chercher à analyser l'intérêt d'un traitement («études analytiques»). Ces études analytiques sont soit **expérimentales**, soit **d'observation**.

▪ Les études d'observation

Les études d'observation peuvent être des «études de cohorte» ou des «études cas-témoins».

Une étude de cohorte concerne un groupe important de personnes suivies pendant une période prolongée, mais sélectionnées suivant certains critères et non nécessairement représentatives de l'ensemble de la population.

Exemple:

Une étude d'observation sur des milliers de femmes américaines montre un résultat favorable d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, en prévention de maladies cardiovasculaires. Ces femmes présentaient moins d'incidents que d'autres femmes américaines ne prenant pas de THS. Une analyse attentive des caractéristiques des femmes incluses, d'un milieu socio-culturel plus favorisé, montre qu'elles présentaient, au départ, un risque moindre de faire un infarctus du myocarde.

Les études cas-contrôles comparent un certain nombre de personnes («cas») avec un nombre souvent équivalent de personnes choisies dans une population la plus similaire possible. Il n'y a pas de sélection initiale avec description de la majorité des caractéristiques des sujets et donc, souvent, une absence d'un contrôle possible de tous les facteurs qui pourraient influencer les résultats.

Exemple:

Une étude cas-contrôles a montré un risque cardiovasculaire augmenté avec les AINS COX-2-sélectifs par rapport aux AINS non sélectifs. Une réanalyse montre que les groupes comparés se sont révélés dissemblables pour certains critères comme le tabagisme, la prise d'aspirine, le niveau d'éducation, les ressources financières. Ces critères sont cependant à prendre en considération parce qu'ils influencent le risque de faire un infarctus du myocarde.

Ces études d'observation peuvent donc comporter différentes sources d'erreur (biais) dans l'interprétation des résultats qu'elles montrent.

▪ Les études expérimentales

Les études expérimentales évaluent l'intérêt (efficacité, sécurité, coût) d'une intervention, par exemple d'un nouveau médicament. Les études expérimentales les plus fiables sont celles qui présentent le moins de biais possible. Un «biais» est une erreur systématique qui peut occasionner des résultats incorrects ou une interprétation incorrecte des résultats observés.

Le type d'étude qui présente le moins de risque de présence de biais est la RCT, étude randomisée, contrôlée, de préférence en double aveugle.

Le type d'étude qui présente le moins de risque de présence de biais est la **RCT** pour Randomised Controlled Trial, ou étude randomisée contrôlée. Il s'agit d'une étude **randomisée**: les

patients sont répartis de manière aléatoire («at random») pour les traitements évalués. Un groupe (ou bras d'étude) reçoit la molécule à évaluer et un ou plusieurs autres groupes (=contrôle) reçoivent un autre traitement (molécule de référence dans l'affection considérée, placebo). Dans une RCT avec protocole correct, les personnes doivent être réparties tout à fait au hasard dans les différents groupes mais en veillant, lors de la distribution, que dans chaque groupe il y ait le même nombre de sujets présentant les mêmes caractéristiques si elles sont importantes pour les résultats observés. Il faut donc veiller à ce que la seule différence entre les groupes soit le traitement évalué.

Exemple:

Une RCT montre un résultat meilleur, versus placebo, d'un nouveau médicament pour diminuer les plaintes urinaires chez des hommes présentant une hypertrophie bénigne de la prostate. L'analyse attentive des groupes montre qu'il y a beaucoup plus d'hommes jeunes dans le groupe traité par le nouveau médicament que dans le groupe qui reçoit le placebo. Il est connu que chez les hommes plus jeunes, une évolution spontanément favorable est plus souvent observée. Les résultats de cette étude ne sont donc pas, comme tels, valides.

Les RCTs sont également des études «prospectives»: les sujets sont inclus et caractérisés au départ d'une étude qui aura une certaine durée (par exemple 3 ans), prédéterminée. Ceci est opposé à une étude «rétrospective» qui examine des résultats sur une période précédant l'analyse, sans caractérisation des sujets au départ, ce qui entraîne une possibilité importante d'influence des résultats par des facteurs connus ou non connus et donc une interprétation délicate de ces résultats.

Exemple:

Nous avons décrit, plus haut, un exemple d'étude rétrospective, une étude cas-contrôles. A partir de l'observation d'un incident cardiovasculaire (une hospitalisation pour infarctus du myocarde par exemple), les chercheurs vont chercher dans l'histoire de chaque patient s'il a consommé un anti-inflammatoire dans les semaines qui ont précédé son infarctus. De nombreux autres éléments pouvant influencer la survenue de cet infarctus peuvent ainsi échapper aux chercheurs, faussant l'interprétation des résultats. Une étude prospective, incluant au départ des personnes bien caractérisées (présence ou absence de certaines comorbidités, exclusion d'autres traitements bien précisés, doses de médicaments bien établies) permettra des conclusions plus solides.

Nous exigeons un critère de qualité supplémentaire pour les RCTs: le caractère **double-aveugle**, c'est-à-dire que ni les chercheurs (y compris les médecins traitants ou autres soignants), ni les patients, ne sont au courant du traitement administré (molécule active ou placebo par exemple). Ceci est opposé à un protocole ouvert («open label») dans lequel les personnes connaissent la réalité du traitement, ce qui peut fortement influencer les résultats de l'étude.

Exemple:

Dans une étude australienne concernant des personnes âgées présentant une hypertension artérielle, l'efficacité d'un diurétique est évaluée par rapport à celle d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'efficacité de ce dernier est présentée comme supérieure, pour les hommes uniquement. Outre différentes incertitudes méthodologiques de cette étude, le fait qu'elle soit ouverte (médecins et patients connaissant le médicament reçu qui est en fait la spécialité commercialisée et non un médicament préparé pour l'étude avec un aspect semblable pour les deux molécules) ne permet pas d'en tirer des conclusions solides. Il a, en effet, été bien démontré que la connaissance du traitement reçu peut fortement influencer les résultats. Dans des études sur la douleur, ceci est souvent observé. En double aveugle, un traitement placebo se révèle parfois fort efficace par rapport à des analgésiques même puissants. Si par contre, le patient sait qu'il reçoit un placebo, un médicament qu'il a déjà utilisé sans succès ou une nouvelle molécule à l'essai mais réputée efficace, son jugement sur l'efficacité du médicament pourra être fort différent et donner des résultats eux aussi fort différents de ceux de la même étude effectuée en double aveugle (voir aussi Nouvelles Brèves p. 11).

Ces RCTs sont publiées, en général dans les grandes revues internationales (voir point 6, p. 7), revues que nous suivons régulièrement.

Lisons-nous toutes les RCTs?

Les RCTs publiées sont très nombreuses. Nous n'avons pas les moyens, avec notre nombre limité de collaborateurs, d'assurer la lecture (et l'évaluation, voir point 3, p. 5) de toutes les RCTs publiées. Pour ce motif, nous consultons aussi les sources qui effectuent ce type de recherche systématique et en fournissent également une

Il est impossible, pour nous, de tout lire. La Cochrane Collaboration et Clinical Evidence sont des sources complémentaires indispensables.

analyse: ce sont principalement la Cochrane Collaboration et Clinical Evidence. Elles nous fournissent des premières données intéressantes.

■ La Cochrane Collaboration et Clinical Evidence

La Cochrane Collaboration, association internationale de personnes et de groupes ayant développé une méthodologie stricte de validation des études et de réalisation de synthèses méthodiques et de méta-analyses (voir paragraphe suivant), est, dans ce domaine, un apport indispensable. Clinical Evidence est une publication semestrielle du BMJ Publishing Group et est sous-titrée «The international source of best available evidence for effective healthcare». Clinical Evidence réalise également des synthèses de toutes les RCTs, de leurs synthèses méthodiques et méta-analyses, sur un sujet précis et nous apporte également une information indispensable.

■ Recherche méthodique dans la littérature, synthèse et méta-analyse des résultats

Il n'est pas toujours facile de tirer une conclusion claire sur la base d'une ou de plusieurs études même si elles sont bonnes. Le nombre de patients inclus est par exemple trop restreint, une étude peut montrer des résultats positifs et l'autre des résultats négatifs, ou deux études ne montrent pas d'efficacité pas rapport au placebo et une étude montre une efficacité. Dans ce cas, il est possible de rassembler les résultats des différentes études. La terminologie utilisée dans le Formul R/info pour désigner ce type d'étude est synthèse méthodique de la littérature et méta-analyse.

Que signifient ces termes?

Pour pouvoir se faire une idée d'ensemble, il est possible de rechercher toutes les études sur ce sujet précis. C'est le but d'une **synthèse méthodique** («systematic review»): grâce à des outils précis, une recherche systématique est entreprise dans la littérature, dans différentes bases de données. Une synthèse méthodique reprenant uniquement les RCTs sera plus valide. Une synthèse méthodique est également indispensable pour pouvoir effectuer une méta-analyse.

Pour obtenir des conclusions chiffrées de cette synthèse de la littérature, une sommation des différents résultats est possible grâce à des outils développés pour faire une **méta-analyse**, outils tenant compte, entre autres, du «poids relatif» des résultats des différentes études (en fonction du nombre plus ou moins important de personnes incluses dans l'étude et de la précision des résultats (variation la plus faible possible de ceux-ci).

Exemple:

Dans une méta-analyse concernant l'efficacité de certains médicaments dans l'incontinence urinaire de la femme, les études reprises concernent des populations de 17 à 61 femmes. Les résultats d'une étude sur 17 femmes «pèseront» donc moins lourd dans le total des résultats que ceux de l'étude incluant 49 femmes. Les résultats de l'étude sur 61 femmes devraient peser encore plus lourd, mais ils sont très dispersés (étalement important des chiffres de 5 à 95 sur une échelle de 100 par exemple). Ces résultats sont donc moins précis et la méta-analyse ne leur accordera qu'un petit poids relatif par rapport à des études présentant des résultats plus précis.

Les méta-analyses = vérité absolue?

Les méta-analyses doivent, elles aussi, être interprétées avec prudence.

Une méta-analyse de petites études représente cependant une preuve moins solide qu'une RCT reprenant un nombre plus

Toute publication, méta-analyse ou non, doit être analysée et mise en perspective.

important de sujets et non reprise dans cette méta-analyse initiale parce que parue après la recherche dans la littérature pour cette méta-analyse. Ceci illustre la nécessité

d'examiner les méta-analyses mais aussi toutes les RCTs parues après cette méta-analyse... en attendant une nouvelle méta-analyse reprenant toutes les études y compris les plus récentes. Il existe d'autres limites à la validité de certaines méta-analyses, principalement en raison d'erreurs méthodologiques.

Exemple:

Une méta-analyse avait conclu à l'intérêt d'un traitement mucolytique pour réduire le nombre d'exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Elle comportait cependant de nombreuses limites: inclusion d'une majorité d'études sur la «bronchite chronique» mal définie, inclusion d'une étude non en double aveugle, nombreux médicaments différents utilisés, résultat clinique peu pertinent (voir analyse dans le *Geneesmiddelenbrief* de décembre 2001). Les résultats de cette méta-analyse avait pourtant servi de base à certains guidelines et au remboursement de l'acétylcystéine dans cette indication! Une RCT récente, de méthodologie stricte, ne montre aucun intérêt de l'acétylcystéine dans la BPCO.

Il est donc important de vérifier la date des publications et la date des recherches systématiques dans la littérature. Nous indiquons systématiquement dans nos publications la date limite de nos recherches.

Quelle place relative pour toutes ces études?

Nous avons décrit plusieurs types d'études au protocole valide pour disposer de preuves solides: RCT, synthèse méthodique, méta-analyse. Quelle place relative doit-on accorder à ces différentes publications? La méthodologie à utiliser est celle de l'élaboration d'un guide de pratique (ou «recommandation de bonne pratique» en Belgique, «guideline» pour les anglo-saxons). Il s'agit,

Pour connaître le degré relatif de certitude des publications, des niveaux de preuve sont attribués. C'est le cas, par exemple, dans les guidelines.

à ce stade, de faire une revue de toute la littérature sur un sujet, donc des méta-analyses, synthèses méthodiques, RCTs. Pour situer la solidité relative des différentes sources, un niveau de preuve est ajouté à chaque conclusion

de recherche: une méta-analyse (bien faite) a plus de poids qu'une seule RCT. Le guide de pratique a pour but de formuler des recommandations pour la pratique quotidienne. Dans de nombreux domaines de la médecine, il n'existe pas (encore) d'études rigoureuses (RCTs) permettant d'avoir une preuve solide sur l'intérêt d'un traitement. A défaut de telles études, il faut alors

prendre en considération des résultats d'autres études et des avis d'experts dans le domaine, avis d'experts basés sur leur seule expérience. Le poids relatif de cet avis d'expert dans la solidité des preuves sera moins important que celui d'une méta-analyse. Un niveau de preuves trouvées dans la littérature doit être indiqué dans un guide de pratique. Un guideline est donc fort différent d'un consensus entre experts dont les résultats peuvent varier fortement selon les experts présents et la méthodologie employée. Certaines sociétés ou organisations produisent un label de qualité pour leur guidelines, en fonction du respect effectif d'une stricte méthodologie. Nous suivons régulièrement les guidelines de telles sociétés (voir plus loin).

Nous référons, dans le formulaire MRS, à des guides de pratique validés. Si nous ne disposons que de preuves faibles, par exemple uniquement des avis d'experts, nous le mentionnons clairement (par exemple dans le chapitre «Soins Palliatifs»).

Des exceptions dans la sélection des études?

Pour les médicaments évalués dans les études, leurs **effets indésirables** plus rares ont peu de chance, statistiquement parlant, d'être mis en évidence dans ces études, au vu du nombre limité

Pour mieux connaître les effets indésirables des médicaments, il faut consulter d'autres sources que les RCTs.

de patients inclus. Une attitude attentiste vis-à-vis de la prescription de nouvelles molécules trouve ici une justification supplémentaire: attendre qu'un médicament soit bien évalué, dans des études

sur un nombre suffisant de personnes, est une attitude adéquate pour éviter à nos patients des risques d'effets indésirables rares mais parfois graves.

C'est la collecte des résultats de différentes études (d'observation), ou de notifications de médecins traitants aux organismes de **pharmacovigilance**, qui apporteront les renseignements nécessaires pour les effets indésirables plus rares. Dans ce domaine, les différentes revues de l'ISDB apportent une information très difficilement accessible auprès d'autres sources. L'ISDB (International Society of Drug Bulletins) est une organisation internationale de revues pour une information pharmacothérapeutique indépendante. En Belgique, les *Folia Pharmacotheapeutica*, la Lettre du GRAS et le *Formul R/info* en font partie. Le *Geneesmiddelenbulletin* en Hollande, La *Revue Prescrire* en France, *Drug and Therapeutics Bulletin* au Royaume Uni sont d'autres sources ISDB que nous utilisons régulièrement pour nous aider à valider les publications.

Exemple:

Les mises en garde contre une augmentation du risque d'incidents cardiovasculaires avec les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs (les coxibs, par exemple le rofécoxib) ont été publiés dans la presse ISDB longtemps avant les publications dans les revues médicales à portée internationale.

Pour ce qui est des effets indésirables des médicaments, une recherche systématique dans la presse ISDB est réalisée pour le Formulaire MRS et nous prenons également en compte d'autres études (non RCTs) publiées.

3. Comment valider les publications et leurs résultats?

Valider la qualité méthodologique

La validité de toutes les publications que nous prenons en considération est analysée. Il faut vérifier que la méthodologie annoncée dans le protocole a bien été rigoureusement appliquée dans le déroulement de l'étude: le non respect d'un caractère en double aveugle (médecin traitant ou patient pouvant identifier le traitement réellement reçu) est par exemple une source de biais. Les guidelines seront également évalués quant à leur méthodologie, particulièrement pour les niveaux de preuve et les niveaux de recommandation accordés.

La rédaction vérifie la validité des chiffres statistiques fournis.

le respect d'un caractère en double aveugle (médecin traitant ou patient pouvant identifier le traitement réellement

Des tables avec des scores précis évaluant la qualité des études ou des guidelines existent. Des groupes de lecture expérimentés dans ce domaine réalisent régulièrement ce type de travail. Farmaka a, par exemple, mis au point un tel type de score pour des recherches méthodiques dans la littérature en vue des conférences de consensus de l'INAMI. Les résultats de ces évaluations sont publiés notamment dans la presse de l'International Society of Drug Bulletins, source d'information pharmacothérapeutique indépendante.

Analyser la signification statistique

Il faut ensuite examiner soigneusement les résultats de l'étude et voir s'ils sont exprimés de manière correcte et utile: les erreurs statistiques possibles doivent avoir été analysées (valeur p, intervalle de confiance). Les chiffres doivent aussi être mentionnés en valeur absolue (chez combien de patients un événement pathologique a été évité, par exemple). Les résultats seront ainsi jugés statistiquement significatifs ou non. Leur importance en termes d'intérêt pour la pratique peut être exprimé en nombre de patients à traiter pour éviter la survenue d'un événement pathologique supplémentaire

La rédaction valide la qualité méthodologique des publications.

d'intérêt pour la pratique peut être exprimé en nombre de patients à traiter pour éviter la survenue d'un événement pathologique supplémentaire

(Nombre de Sujets à traiter, NST ou Number Needed to Treat - NNT): combien de patients tels que celui qui est assis devant moi, dois-je traiter avec ce médicament pour que l'un d'entre eux, en plus, ne présente pas d'infarctus dans les cinq ans à venir? Dans ce domaine, la presse ISDB est également d'un apport irremplaçable comme d'autres sources de mise en perspective des résultats d'une étude (Minerva et Evidence-Based Medicine par exemple).

Exemple:

Une récente méta-analyse montrerait une mortalité totale réduite chez les femmes de < 60 ans sous THS. Ses résultats ne sont cependant pas statistiquement significatifs pour les décès cardiovasculaires, ni pour les décès par cancer, ni pour les autres causes de décès. Une critique attentive de cette méta-analyse dans Evidence-Based Medicine montre qu'elle comporte des erreurs méthodologiques et que ses conclusions peuvent être liées au hasard.

4. Les résultats sont-ils pertinents pour notre pratique?

Au-delà de tous les chiffres statistiquement significatifs, il est indispensable de se poser la question de la pertinence clinique de ces résultats: ce médicament va-t-il réellement (avec une certaine probabilité) rendre service au patient à qui je le prescris?

La pertinence clinique est d'abord à examiner au niveau des critères de jugement («endpoint») choisis dans une étude.

Exemple:

Pour un médicament hypolipidémiant, c'est son efficacité en termes de réduction du nombre d'infarctus du myocarde (critère dit «fort») qui est importante et non (seulement) sa capacité à faire descendre la cholestérolémie (critère dit «intermédiaire»).

Une signification statistique sans pertinence clinique n'est pas suffisante.

La pertinence clinique est ensuite à évaluer au niveau des résultats: si des études montrent des résultats statistiquement significatifs, ces résultats sont-ils cliniquement significatifs?

Exemple:

Exemple:

Pour les anticholinergiques, une efficacité statistique est reconstruite sur les symptômes d'hyperactivité vésicale avec ou sans incontinence. La pertinence clinique de ce bénéfice reste cependant incertaine (1 miction involontaire en moins par 48 heures pour des femmes qui en présentent 8 à 10 par 24 heures); les effets à long terme sont inconnus. Une recherche systématique dans la littérature montre une efficacité d'un traitement placebo pour 45% des femmes. Les effets indésirables sont fréquents.

5. Limites dans la recherche et l'évaluation?

Il existe également plusieurs limites dans les recherches et dans leur évaluation.

Le **biais de publication** est une première limite importante. Une étude montrant des résultats positifs d'un médicament a beaucoup plus de chance d'être publiée (et publiée sous plusieurs formes!). Ce biais de publication s'ajoute au fait que les études sont majoritairement commandées et financées (voire réalisées) par l'industrie pharmaceutique, première étape indispensable à l'enregistrement (et ensuite à la promotion) d'une nouvelle molécule. Les traitements plus anciens sont donc «oubliés» dans les nouvelles recherches (par exemple les diurétiques par rapport aux sartans dans le traitement de l'hypertension). Ce biais de publication peut être et doit être recherché pour réaliser une bonne méta-analyse: la découverte d'un biais de publication ne peut cependant permettre de le corriger.

Il n'existe pas d'obligation légale de publier toute étude réalisée. Certaines revues se sont cependant engagées à ne publier que les études dont le protocole a été enregistré.

Exemple:

Une méta-analyse montre l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux dans l'arthrose à court terme. Une ana-

lyse de cette étude (dans Minerva) insiste sur un biais de publication important avec absence de publication d'études montrant un résultat non favorable et surreprésentation d'études montrant une efficacité. Les conclusions de cette méta-analyse sont donc douteuses. Il n'existe également aucune preuve permettant de justifier une utilisation chronique de ces médicaments.

Si les résultats d'une étude paraissent valides et intéressants au point de vue clinique, il reste à établir la **validité externe** de cette étude. Les études sélectionnent rigoureusement leurs patients: sujets présentant une arthrose douloureuse du genou, mais ne présentant aucune comorbidité, d'un âge inférieur à 65 ans, ne prenant aucun autre médicament, etc. Les résultats de l'étude, aussi favorables soient-ils, ne peuvent donc être garantis probablement similaires chez une personne présentant un diabète, une insuffisance rénale ou cardiaque, prenant de la cortisone, etc. Le problème est particulièrement important pour les personnes âgées, souvent exclues des études ou incluses en nombre très limité, ce qui ne permet pas de conclusion pour ce groupe d'âge.

Une limite importante pour notre public cible: peu d'études chez les personnes âgées.

Exemple:
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs (coxibs) ont été peu étudiés chez les personnes âgées, exclues de la plupart des études. La sécurité de ces médicaments est donc mal établie chez ces personnes. Certains auteurs, et nous-mêmes, estimons donc ne pas avoir les garanties nécessaires pour en recommander l'utilisation chez les personnes âgées en lieu et place des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs.

Notes: la notice scientifique du médicament et l'aspect économique

La notice scientifique (document légal officiel) est également une référence que nous utilisons lors de la sélection d'une molécule dans une indication. Il se peut cependant que notre choix s'en écarte, mais, dans ce cas, c'est clairement mentionné dans le texte.

Exemple:
Les AINS sont généralement considérés comme ayant une efficacité analgésique dans la crise de goutte. Les études actuelles ne permettent pas d'attribuer une place à un AINS en particulier. L'ibuprofène peut ici aussi être sélectionné, quoique ne possédant pas cette indication précise dans sa notice en Belgique. C'est également le premier choix dans le guide pratique du NHG concernant la goutte.

L'aspect économique d'un traitement est également pris en considération dans le Formulaire MRS. En cas d'absence de preuve d'une plus-value thérapeutique d'un traitement (médicamenteux ou autre) par rapport à un autre, sur le plan de son efficacité, de sa sécurité et/ou de sa facilité d'emploi, le prix est un facteur déterminant de choix. La molécule la meilleur marché est alors choisie.

Exemple:
Pour la facilité d'emploi d'une molécule, nous tenons compte, par exemple, du nombre de prises par jour, des présentations sous

différentes formes. Le lorazépam est ainsi choisi en soins palliatifs et en neurologie parce qu'il est disponible en comprimés, comprimés fondants et ampoules.

Pour le facteur prix: en cas d'allergie dans la sphère ORL, un anti-allergique est proposé. Plusieurs antihistaminiques se sont révélés efficaces: cétirizine, ébastine, fexofénadine, loratadine, desloratadine ou mizolastine. Aucune supériorité de l'un par rapport à l'autre n'est mise en évidence dans des études comparatives. Notre choix se porte sur la molécule la moins chère au moment de la rédaction du Formulaire MRS, dans ce cas la cétirizine.

6. Notre stratégie de recherche

En fonction de l'apport relatif des différentes sources de littérature que nous venons de décrire, notre recherche systématique de littérature pertinente a pris initialement en compte et suit activement:

1. Les guides de pratique clinique (guidelines) ou recommandations de bonne pratique qui sont recherchés au départ des liens vers les "evidence-based guidelines", disponibles sur le site web de Project Farmaka*. Nous suivons, plus particulièrement, les guidelines avec une méthodologie «labellisée». A l'étranger, ce sont: SIGN*, NICE*, Prodigy*, ANAES*, Standaarden Nederlands Huisartsen Genootschap*,... En Belgique, nous suivons les recommandations de bonne pratique (RBP) belges, les recommandations de bonne pratique du BAPCOC*, de la SSMG* et du WVVH*.
2. Les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui en donnent en outre des commentaires: Clinical Evidence, les Fiches de Transparence*, Minerva*, Evidence-Based Medicine, Evidence-Based Mental Health, Journal Watch,...
3. La Cochrane Collaboration* avec ses différentes bases de données, mais surtout les synthèses méthodiques (avec leurs méta-analyses).
4. Les publications originales des études randomisées et contrôlées (RCTs) dans les grandes revues internationales: e.a. British Medical Journal, Annals of Internal Medicine, New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, Archives of Internal Medicine, ... Des revues gériatriques importantes (e.a. le Journal of the American Geriatrics Society) sont systématiquement lues.
5. Les sources de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB): Folia Pharmacotherapeutica (Belgique)*, la Revue Prescrire (France)*, Geneesmiddelenbulletin (Hollande)*, Drug & Therapeutics Bulletin (Royaume Uni) principalement, mais aussi Australian Prescriber (Australie)*, Arzneimittelbrief et Arznei-Telegramm (Allemagne), Therapeutics Initiative (Canada)*,...
6. Des sites d'information pharmacothérapeutique indépendante mentionnant les publications récentes avec un résumé de celles-ci: e.a. InfoPOEMs, National Prescribing Centre (NHS – Royaume Uni),...
7. Les traités de pharmacologie, les formulaires et répertoires nationaux ou internationaux: Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs, Farmacotherapeutisch Kompas*, le Répertoire Commenté des Médicaments*, le Geriatric Dosage Handbook, le Managing Clinically Important Drug Interactions, le British National Formulary*, Drug Information AHFS..

8. Les consensus de l'INAMI* et plus particulièrement les recherches dans la littérature effectuées pour leur préparation*.
9. Les notices scientifiques des médicaments*.

* librement accessible sur le web (les liens vers ces sites sont effectués dans la version du FormulR/info publiée sur notre site web: www.formularium.be/fr/formulrinfo.html).

7. Comment est rédigé le Formulaire MRS?

Chaque chapitre est élaboré grâce à la collaboration d'une équipe de travail. Chacune de ces équipes est animée par un responsable et est dotée d'un secrétaire qui est un des deux responsables d'édition. Elle est constituée, selon les chapitres, d'un nombre variable de médecins généralistes ou spécialistes, de pharmaciens et/ou d'infirmières. Chaque équipe suit en permanence la littérature qui concerne son sujet. La rédaction est un proces-

sus dynamique: un premier projet d'élaboration ou de mise à jour du chapitre est soumis à l'ensemble de l'équipe.

En complément de ce travail d'équipe, différents médecins et pharmaciens d'associations scientifiques, des universités et des organisations professionnelles revoient les textes et les sélections et apportent des commentaires critiques. Ces commentaires sont rediscutés par le comité de rédaction. Une version totalement remaniée (mise à jour avec la date de mise à jour indiquée) du formulaire paraît chaque année sous la forme papier.

Une version électronique du Formulaire MRS est également actualisée annuellement et est disponible sur notre site web.

Pour faciliter l'utilisation du formulaire, nous publions aussi chaque année un index séparé. Il reprend tous les médicaments sélectionnés, classés par chapitre et indication, avec référence à la dénomination commune internationale et aux noms de marque des spécialités.

Méthodologie de réalisation des fiches

En complément des textes introductifs à chacun des chapitres du Formulaire MRS, une série de fiches est réalisée. Une fiche est rédigée pour chaque médicament sélectionné dans le Formulaire.

Quelles sont les sources d'information spécifiques pour l'élaboration de ces fiches?

La première source d'information est, bien sûr, le texte du chapitre. Nous avons précédemment décrit les sources d'information utilisées pour concevoir le contenu et déterminer les choix proposés dans ce texte. Les mêmes sources sont également employées dans la rédaction des fiches. D'autres, complémentaires, sont régulièrement consultées. Elles nous permettent de mieux cerner les effets indésirables, leur incidence si elle est estimée, de connaître de nouvelles interactions identifiées (médicamenteuses ou autres).

Dans le domaine de la prescription magistrale, en dermatologie particulièrement, certaines sources spécifiques (Formulaire Thérapeutique Magistral - FTM, Qualité Médico Pharmaceutique - QMP*) sont également consultées.

Au point de vue pharmacothérapie, un traité de référence, le «Martindale», dernière édition, est consulté. Ce traité, régulièrement mis à jour, est riche en références et particulièrement utile pour le recensement des effets indésirables et de leur incidence (références à l'appui).

La consultation de différents formulaires ou répertoires européens (British National Formulary - BNF*, Farmacotherapeutisch Kompas* (Pays-Bas)) nous apporte également des renseignements complémentaires particulièrement quant aux doses recommandées chez les personnes âgées.

Dose des médicaments chez la personne âgée

La dose de médicament à utiliser chez les personnes âgées est parfois difficile à déterminer. Les sources d'information divergent, les propositions de dose ne sont pas accompagnées de référence d'études ni de niveaux de preuve.

Nous consultons, pour guider le praticien, la notice scientifique du médicament, certains formulaires ou répertoires européens (voir plus haut), le «Martindale» mais aussi le guide américain «Geriatric Dosage Handbook».

Une synthèse est faite et un dosage est proposé pour les personnes âgées en fonction des arguments les plus pertinents fournis par ces différentes sources.

Effets indésirables

Nous avons choisi l'option de ne pas vouloir être complets mais de mentionner les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves. Aucune fiche n'est donc exhaustive à ce propos. La consultation de la notice scientifique reste donc indispensable à ce propos. Nous espérons cependant, en attirant l'attention des soignants (infirmières particulièrement) sur certains effets indésirables possibles, contribuer à assurer une surveillance plus étroite de la sécurité des traitements prescrits. Un intérêt égale-

ment possible pour cette façon de procéder est de susciter des notifications plus fréquentes, à la pharmacovigilance, d'effets indésirables potentiellement liés à l'utilisation d'un médicament. La pharmacovigilance est, en effet, essentielle pour indiquer de possibles risques d'utiliser certains médicaments. Nous avons recours, également, aux informations transmises par la pharmacovigilance belge ou étrangère (souvent reprise par la presse ISDB) pour inclure dans nos fiches des informations ne figurant pas (encore) dans la notice scientifique d'un médicament particulier.

Interactions médicamenteuses

La notice scientifique d'un médicament reprend les interactions (médicamenteuses ou autres) connues. Nous en reprenons les éléments essentiels. Chaque année, de nouvelles interactions sont observées. La presse ISDB* s'en fait l'écho. Nous la consultons régulièrement à ce propos (y compris la banque de données la plus récente de la Revue Prescrire*) pour en exclure les données les plus pertinentes pour notre public cible.

Modalités de stockage

Les modalités de conservation des spécialités sont mentionnées pour celles qui requièrent des conditions particulières de stockage. Les données sont issues des notices scientifiques des différents médicaments.

Sécabilité et broyage des médicaments

Si la notice scientifique du médicament mentionne généralement s'il est sécable ou non, la possibilité de le broyer sans en modifier les caractéristiques (efficacité, effets indésirables) est rarement mentionnée. Des recherches laborieuses sont souvent nécessaires pour obtenir des données précises et sûres à ce sujet. Nous collaborons à un travail de recherche dans ce domaine, effectué par un groupe de pharmaciens hospitaliers et mentionnons toutes les données connues au moment de la publication du Formulaire MRS.

Nous ne disposons pas ou que de peu d'informations techniques (conservation, possibilité de couper ou de broyer) pour de nombreux médicaments. Des pharmaciens, dont des professeurs de galénique, nous sont d'un grand secours dans ce domaine.

Rédaction des fiches

Sur la base de tous les éléments décrits ci-dessus, une fiche est rédigée pour chaque médicament sélectionné. La fiche est discutée en équipe de rédaction, puis soumise à des relecteurs externes (médecins généralistes, pharmaciens). Leurs remarques éventuelles sont rediscutées en équipe de rédaction en vue de la rédaction finale.

* librement accessible sur le web (les liens vers ces sites sont effectués dans la version du Formulaire/info publiée sur notre site web: www.formularium.be/fr/formulrinfo.html).

▪ Neuroleptiques atypiques et risque de décès

Un neuroleptique est encore souvent utilisé chez les personnes âgées démentes présentant des troubles du comportement avec agitation, agressivité. Les neuroleptiques «atypiques» sont de plus en plus prescrits plutôt que des molécules plus anciennes, entre autres parce qu'ils sont réputés plus sûrs.

Une récente méta-analyse¹ des RCTs publiés (six) ou non publiés (neuf), montre un risque accru de décès sous neuroleptique atypique versus placebo: OR 1,54 (IC à 95% de 1,06 à 2,23), pour des valeurs absolues de 3,5% sous neuroleptiques versus 2,3% sous placebo. Les neuroleptiques évalués sont: aripiprazole (3 études), l'olanzapine (5 études), la quétiapine (3 études), la rispéridone (5 études). Une analyse de sensibilité ne montre pas de différence entre les différentes molécules au point de vue risque. Les auteurs insistent sur la durée limitée des études effectuées (8 à 12 semaines) et s'interrogent sur un risque plus important pour un an d'utilisation (passage de 1% à 4 ou 5%?). Rien ne permet cependant de confirmer cette spéculation, mais elle contribue à souligner la nécessité absolue d'une meilleure évaluation initiale des risques d'un nouveau médicament et d'une surveillance post marketing étroite².

NDLR: Cette étude confirme les mises en garde faites précédemment, entre autres par la FDA, et reprises dans le chapitre Neurologie du Formulaire MRS: «Au vu du risque accru de décès (multiplié par 1,6 à 1,7) chez les personnes âgées démentes, avec les neuroleptiques atypiques, la FDA rappelle que, aux USA, ces médicaments ne sont pas enregistrés pour le traitement des troubles du comportement chez les personnes âgées démentes»³. Un risque similaire avec d'autres neuroleptiques ne peut être exclu. Prescrire un neuroleptique «atypique» plutôt qu'une molécule plus ancienne (l'halopéridol) ne représente pas une plus grande sécurité au point de vue risque de décès entraîné par le médicament.

1. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.
2. Rabins PV, Lyketsos CG. Antipsychotic drugs in dementia. What should be made of the risks? *JAMA* 2005;294:1963-5.
3. FDA Issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients. April 11, 2005. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01350.html>

▪ Neuroleptiques et risque de décès: une étude d'observation

Une étude d'observation¹ sur une population importante (22.890) de personnes âgées d'au moins 65 ans débutant un traitement neuroleptique, conventionnel ou dit atypique, évalue le risque de décès de toute cause dans les 180 jours suivant le début de ce traitement. Cette étude rétrospective est réalisée aux Etats Unis auprès d'une population socialement moins favorisée. Elle mon-

tre un risque de décès accru avec les neuroleptiques classiques versus atypiques: risque relatif de 1,37 (IC à 95% de 1,27 à 1,49), différence plus importante dans les 40 premiers jours de traitement et pour les doses plus élevées de neuroleptiques conventionnels. Les auteurs concluent que les neuroleptiques conventionnels présentent un risque de décès au moins aussi important que celui des atypiques chez les personnes âgées et qu'ils ne peuvent donc pas leur être substitués.

NDLR: Nous sommes donc ici en présence d'une étude qui observe rétrospectivement des données. Ce procédé présente beaucoup plus de risque de biais qu'une RCT² (voir aussi l'article principal, point 2, p. 2). Les auteurs ont cependant fait un effort rigoureux pour éviter des biais fréquents dans les études d'observation: ils ont noté de nombreuses caractéristiques des patients (caractéristiques démographiques, démence ou non, séjour dans un centre de soins, comorbidité, recours à des soins médicaux, cotraitements) et des prescripteurs (propension à prescrire des atypiques plutôt que des conventionnels, ou l'inverse) et ont ensuite bien analysé les résultats en fonction de ces différentes variables. Ils n'ont également repris que des patients initiant un traitement neuroleptique. Ils ont ainsi évité de nombreux biais. Il y a cependant des biais qui ne peuvent être évités dans des études d'observation, et les auteurs le reconnaissent eux-mêmes: le prescripteur peut avoir un choix préférentiel, pour telle ou telle molécule, différent selon des données non connues des chercheurs, les patients peuvent passer d'un neuroleptique conventionnel à un atypique en cours d'étude, l'observance au traitement n'est pas connue, certaines déclarations de décès peuvent ne pas avoir été enregistrées, les causes de décès ne sont pas connues. Les neuroleptiques dans chacun des groupes sont nombreux (6 atypiques et 14 conventionnels dont certains avec une toxicité désormais bien connue comme plus fréquente (thioridazine)): une généralisation à tous les neuroleptiques de la même classe n'est pas adéquate. Toutes ces remarques soulignent la plus grande fragilité d'une étude d'observation et soulignent la nécessité d'études prospectives bien menées (de préférence RCT) pour définir les meilleurs soins aux personnes âgées.

1. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
2. Ray WA. Observational studies of drugs and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2319-21.

▪ Hypnotiques chez les personnes de plus de 60 ans

Une méta-analyse quantifie et compare les avantages et les risques possibles de l'utilisation de sédatifs hypnotiques chez des personnes âgées présentant des troubles du sommeil¹. Elle rassemble les RCTs incluant des personnes âgées de plus de 60 ans, se plaignant d'insomnie pendant au moins cinq jours consécutifs et traités par médicament pour cette insomnie. Au total 24 études concernant une population totale de 2.417 patients sont incluses.

La qualité du sommeil est statistiquement améliorée. Sur la base d'un nombre limité d'études (total de 1.072 patients), il est possible de calculer un Nombre de Sujets à Traiter (NST): il faut traiter 13 patients pour améliorer la qualité du sommeil d'un patient supplémentaire. Les études possédant un protocole identique (total de 719 patients) montrent une amélioration moyenne de 0,11 sur une échelle de 7 grâce à l'utilisation d'un sédatif, quel qu'il soit, versus placebo. D'autres études comparant uniquement des benzodiazépines à un placebo (total de 277 patients), montrent, elles, une amélioration de 0,46 sur une échelle de cinq points. Pour l'ensemble des sédatifs (total de 601 patients), quels qu'ils soient, la durée du sommeil est prolongée de 25,2 minutes versus placebo. Pour ce qui est des benzodiazépines, la durée du sommeil est augmentée de 34,2 minutes versus placebo.

En cumulant tous les effets indésirables, pour 2.220 patients, le NNN (nombre nécessaire pour nuire) est de 6, ce qui signifie que sur 6 patients traités par un sédatif hypnotique 1 patient présente un effet indésirable dans les études. Les effets indésirables les plus fréquents sont: altération de la vigilance ou fatigue, céphalées, cauchemars, nausées et troubles gastro-intestinaux. Des troubles cognitifs sont plus fréquents (chez 712 patients) qu'avec le placebo. Des troubles psychomoteurs tels qu'une instabilité ou des pertes d'équilibre sont plus fréquents (chez 1.016 patients) mais sans atteindre de signification statistique. Une fatigue diurne et des difficultés matinales de mise en route des activités quotidiennes sont plus fréquentes lors de l'usage des sédatifs. Les études comparant des benzodiazépines avec des hypnotiques plus récents tels que zolédipone, zolpidem et zopiclone ne montrent pas de différences entre les effets de ces molécules. Les auteurs de cette méta-analyse mentionnent également un biais de publication possible, les études montrant des résultats plus favorables sur la qualité du sommeil et la durée de celui-ci, étant préférentiellement publiées.

NDLR: Cette méta-analyse illustre une observation fréquente: un résultat statistiquement significatif n'est pas nécessairement associé à un bénéfice clinique pertinent. Le gain pour la qualité du sommeil et sa durée est d'une pertinence clinique limitée. Ce bénéfice peu important est également associé à des effets indésirables qui doivent être considérés comme importants dans ce groupe cible de personnes de plus de 60 ans, présentant un risque plus important de troubles cognitifs et de chutes. Une thérapie comportementale cognitive se montre aussi efficace qu'un traitement médicamenteux chez les personnes âgées². C'est la prise en charge non médicamenteuse que nous recommandons dans le Formulaire MRS.

1. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N et al. *Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits*. *BMJ* 2005; 331:1169-75.
2. Anonymous. *Insomnie. Les traitements cognitifs et comportementaux, alternatives aux médicaments*. *La Revue Prescrire* 1998;18:133-5.

▪ Arrêt prématuré des études

Les RCTs peuvent être arrêtées prématurément pour deux raisons principales: soit parce que les évaluations intermédiaires montrent un effet délétère trop important du traitement actif, soit parce que les résultats paraissent plus favorables que prévu,

apportant au groupe traité un avantage clinique tel qu'il serait irresponsable de n'en pas faire profiter le groupe de sujets non traités par cette molécule.

Ces RCTs arrêtées prématurément pour résultats intermédiaires favorables inattendus focalisent sur elles l'attention de la presse (médicale) et exercent une influence importante sur des modifications d'approche thérapeutique: ces traitements bénéficient d'un éclairage fort favorable, emportent plus rapidement un assentiment général et sont plus rapidement mis en pratique. Il est pourtant plus difficile, pour le clinicien, d'interpréter les résultats d'une telle recherche interrompue prématurément. Il faut, en effet, tenir compte des risques de biais possibles, comme dans l'évaluation de toute étude, mais aussi des motifs de l'interruption de celle-ci.

Montori et coll apportent, dans une synthèse méthodique de la littérature, une analyse critique de l'épidémiologie de ce phénomène et de la qualité de ces études prématurément interrompues¹. Ils identifient, parmi 190.343 RCTs indexées dans MEDLINE et publiées sur une durée de 30 ans, 143 RCTs stoppées prématurément en raison de résultats favorables inattendus. Ce sont les dix dernières années qui ont vu un arrêt plus fréquent des recherches pour ce motif (112 des 143 RCTs identifiées). La proportion est donc, pour cette période d'une RCT sur 1.000, alors qu'elle était d'une sur 10.000 dans les années 70 du siècle dernier. La plupart de ces RCTs (92) sont parues dans des revues médicales importantes, influentes (*New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*). Parmi les 117 qui mentionnent leurs sources de financement, 64 sont financées par l'industrie.

NDLR: Il existe des recommandations pour l'arrêt prématuré d'une étude, les guidelines CONSORT. Elles conseillent de tenir compte de l'ampleur supposée de l'effet du traitement, de l'échantillon prévu pour l'étude, du nombre d'analyses intermédiaires planifiées et d'analyses statistiques appropriées au point de vue méthodologie.

Les auteurs tiennent-ils toujours compte de ces directives? Il semble que ce soit peu souvent le cas... La présence d'un «Data and Safety Monitoring Board» (DSMB), personne ou groupe indépendant(e) habilité(e) à examiner les données intermédiaires en rompant le double aveugle, est considérée comme essentielle pour le bon déroulement d'une RCT importante. C'est ce DSMB qui peut recommander l'arrêt prématuré de l'étude... mais c'est généralement le comité exécutif ou les chercheurs réalisant eux-mêmes la RCT qui décide(nt) de l'arrêt. Une forte minorité des 143 RCTs arrêtées ne possédait pas de DSMB. Une importante minorité ne mentionnait pas, dans le protocole, le nombre d'analyses intermédiaires prévues ni les conditions posées pour un arrêt prématuré. Quelques unes seulement (huit), parmi les 243 RCTs présentaient toutes les conditions requises.

Le risque inhérent à un arrêt prématuré d'une RCT est une surestimation des effets favorables décrits, en raison d'un nombre trop peu important d'événements survenus, tels que définis comme critères de jugement. Plus le nombre d'événements est important, plus la probabilité est importante de confirmer l'effet favorable ultérieurement. Souvent, l'étude n'est pas poursuivie jusqu'à atteindre un nombre suffisants d'événements, ce qui contribue à surestimer le réel bénéfice thérapeutique.

Les études arrêtées prématurément sont donc de plus en plus nombreuses, exposent rarement avec suffisamment de précision

le motif de l'arrêt prématuré, montrent des effets incroyablement importants, particulièrement quand le nombre d'événements évalués est petit. Comme les auteurs de cette synthèse méthodique, nous recommandons aux lecteurs de telles études d'en aborder l'analyse avec scepticisme.

1. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK et al. *Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. JAMA 2005;294:2203-9.*

■ Vaccin contre le pneumocoque: rien de neuf...

Une étude de cohorte prospective¹ a évalué l'efficacité d'un vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque chez 11.241 espagnols âgés d'au moins 65 ans. La vaccination ne modifie pas significativement le risque d'hospitalisation ni le risque de pneumonie. D'après les auteurs, la vaccination réduirait cependant considérablement le risque de décès lié à une pneumonie (HR 0,28 avec IC à 95% de 0,09 à 0,83).

NDLR: Une précédente méta-analyse (2003) des études randomisées évaluant l'efficacité du vaccin (polysaccharidique) contre le pneumocoque chez l'adulte² ne montrait pas de preuve d'efficacité de celui-ci: odds ratio OR de 0.77 (IC à 95% de 0.58 à 1.02) pour la prévention de la pneumonie, OR de 0.90 (IC à 95% de 0.76 à 1.07) pour la prévention des décès. La synthèse d'études cas-contrôles montrait, elle, une réduction du risque d'infection invasive: OR 0.47 (IC à 95% de 0.37 à 0.59), correspondant à une efficacité de 53%.

Au vu d'une moindre fiabilité de ces dernières études (voir aussi l'article principal, point 2, p. 2), une revue de la littérature plus récente de Clinical Evidence (2005 - search date april 2004)³ concluait à l'absence de preuve d'efficacité du vaccin pneumococcique, en termes de prévention de pneumonie et de mortalité totale, certainement chez les personnes âgées.

Cette étude d'observation confirme, en partie, les résultats des RCTs. Un intérêt éventuel dans la prévention des décès nous semble bien fragile: large intervalle de confiance pour le résultat, un total de 18 décès liés à une pneumonie pour 11.241 personnes, soit une incidence de 0,16%: l'étude manque donc de puissance pour ce critère. Comme le mentionnent les auteurs, des facteurs confondants sont possibles: biais de sélections possibles, décès par infection pneumococcique autre qu'une pneumonie, décès lié à une complication provoquée par la pneumonie. Ces mentions illustrent, à nouveau, les différences entre une étude prospective randomisée, incluant le nombre de sujets nécessaires pour l'observation fiable d'un critère et une étude d'observation d'une cohorte dont toutes les caractéristiques ne sont pas contrôlées. Dans ce dernier cas, les résultats observés sont beaucoup plus dépendants du hasard.

1. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Lior C et al. *Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. Eur Respir J 2005;26:1086-91.*

2. Dear KB G, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. *Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.*

3. Loeb M. *Community acquired pneumonia. Clin Evid 2005;14:1822-32.*

■ Bonne observance du placebo: plus efficace que le candésartan en cas d'insuffisance cardiaque!

Une des affections chroniques pour laquelle le problème d'adhérence a été bien étudié est l'insuffisance cardiaque. Il n'est pas toujours évident de pouvoir chiffrer l'importance relative d'une observance correcte. Dans le cadre d'une RCT, cette évaluation est plus facilement réalisable. Les auteurs de l'étude CHARM, évaluant l'efficacité du candésartan en termes de mortalité dans l'insuffisance cardiaque, ont revu leur copie sous cet angle de l'observance¹. Dans l'étude CHARM, les patients sous candésartan ont un risque relatif de mortalité de 10% inférieur à celui du groupe placebo, $p=0,032$. L'observance thérapeutique est variable selon les patients. En comparant le groupe des patients avec une observance importante (supérieure à 80% du temps) par rapport au groupe avec faible observance, le premier groupe présente 35% de mortalité en moins... qu'il prenne du candésartan ou un placebo!

Les personnes qui montrent une observance importante au placebo ont donc une efficacité de traitement, en termes de réduction de la mortalité, supérieure à celle du candésartan en général, soit une réduction relative de 3,5 fois pour la mortalité.

NDLR: La conclusion principale est l'importance de l'observance du traitement, quel que soit le traitement prescrit. Les réadmissions pour insuffisance cardiaque seraient ainsi liées dans 64% à une observance faible ou absente. L'observance d'un traitement médicamenteux est généralement aussi le reflet d'une adhérence générale au respect de modifications d'hygiène de vie.

Cette publication nous rappelle donc l'importance de l'effet placebo d'un médicament et de l'évaluation, dans la pratique quotidienne, de l'observance thérapeutique. L'observance est liée à de nombreux facteurs², que les praticiens essaient de prendre en considération dans des interventions diverses pour améliorer l'observance thérapeutique. Les interventions qui se révèlent efficaces, surtout dans des pathologies chroniques, sont en général complexes³. L'effet placebo d'un traitement jugé important pour sa santé individuelle et/ou la bonne observance de ce traitement placebo pourrai(en)t, pour certains traitements au moins, être plus important(s) que l'efficacité «pharmacologique» d'un médicament. L'interprétation des résultats de certaines études pourrait, dans cette optique, ouvrir des perspectives fort différentes.

Cette analyse incite aussi à la recherche, de préférence dans un abord multidisciplinaire, de tous les moyens utiles pour favoriser cette observance. Elle peut aussi susciter une réflexion plus fondamentale. L'adhérence thérapeutique est généralement abordée du point de vue des soignants: le patient est-il respectueux des consignes reçues, prend-il bien ses médicaments à temps et à heure, par exemple? Un autre abord est tout aussi important: comment le patient vit-il sa santé, sa «maladie», qu'attend-il d'un traitement avec son expérience vécue à ce propos et dans ses circonstances de vie? Faire l'impasse sur ces questions, en n'envisageant que notre point de vue de soignant (que pouvons-nous améliorer, nous, dans notre communication?) ne permettra d'aborder qu'une des constituantes de la problématique. Prendre en compte la «sagesse du patient» est indispensable pour favoriser une adhérence à un projet thérapeutique individualisé.

1. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, for the CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-11.
2. White HD. Adherence and outcomes: it's more than taking pills. (Comment) *Lancet* 2005;366:1989-91.
3. Haynes RB, Yao X, Degani A et al. Interventions to enhance medication adherence. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 2005, Issue 4. Art. No:CD000011.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub2.

▪ La barre de fer

La dose quotidienne de fer élément recommandée pour traiter une anémie ferriprive est de 150 à 200 mg. La proportion de fer absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal peut varier entre 1% et 50%, avec un mécanisme de régulation de l'absorption en fonction des réserves dans l'organisme. Des doses importantes de fer sont parfois mal tolérées au point de vue digestif. L'administration de doses plus faibles serait intéressante pour améliorer l'observance thérapeutique, pour autant qu'elle montre une efficacité. Rimon et coll.¹ ont étudié l'efficacité de l'administra-

tion de doses de 15 mg, 50 mg of 150 mg de fer élément par jour à 90 patients âgés de plus de 80 ans et présentant une anémie ferriprive, en Israël. Après deux mois de traitement, les taux d'hémoglobine et de ferritine sont augmentés de manière similaire dans les trois groupes: par exemple, taux d'hémoglobine passant de 10,0 g/dl à 11,3 g/dl avec 15 mg/j de fer et passant de 10,2 g/dl à 11,6 g/dl avec 150 mg/j de fer. Les effets indésirables (gêne abdominale, nausées, vomissements, melaena) sont plus fréquemment observés avec les doses plus élevées de fer.

NDLR: Les études ciblées sur des personnes (fort) âgées sont rares, et donc d'autant plus précieuses pour guider nos traitements dans cette tranche d'âge. Les conclusions de cette étude sont fort encourageantes pour diminuer les doses de fer que nous prescrivons. Les nombreuses exclusions dans la population de cette étude (par exemple pour infection, cancer, insuffisance rénale, maladie systémique sévère) doivent cependant nous inciter à la prudence et à une étroite surveillance de l'efficacité thérapeutique de doses faibles.

1. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-7.

Responsables d'édition: Pierre Chevalier (édition francophone), Jean Pierre Sturtewagen (édition néerlandophone)

Redaction: D. Boudry, F. Chapelle, T. Christiaens, A. Courtens, J. Lannoy, D. Schrans, K. Soenen, J. Van Elsen, A. Van Ermen, K. Verhofstadt

Adresses de contact concernant le contenu du Formul R info: redact@formularium.be; fax 071/34 43 15 ou fax 09/231 76 17

Adresses de contact pour les abonnements, changement d'adresses: Place Wauters 19, 6044 Roux; tél 071/34 34 15; fax 071/34 43 15; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web: www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.