

# Au fil de la presse

Michel Gerson

Centre hospitalier de Colmar  
michelgerson@gmail.com

## Faut-il faire confiance aux « grands » essais cliniques randomisés ?

• Mots clés : essai clinique randomisé [Randomized Controlled Trial]

**Un chercheur londonien a analysé la qualité méthodologique des dix essais randomisés les plus cités dans la littérature médicale.**

En juin 2016, chacun de ces dix essais avait été cité plus de 6 500 fois. Ces essais ont été menés dans les domaines suivants : le traitement de l'AVC au stade aigu, le traitement de la ménopause, l'insulinothérapie en soins intensifs, la chimiothérapie du cancer du sein et du cancer du côlon, la prévention cardiovasculaire par une statine, le traitement ou la prévention du diabète [1]. Ces essais, publiés dans de grands journaux anglo-saxons (*New England Journal of Medicine*, *Lancet* et *JAMA*), ont influencé la pratique médicale.

L'auteur a analysé ces dix essais et s'est posé les questions suivantes parmi d'autres :

– l'échantillon de patients inclus est-il représentatif de la population générale ? Ce n'est pas toujours le cas et les investigateurs se posent rarement la question. Par exemple, les résultats des essais de statines menés dans le

nord de l'Europe sont-ils extrapolables à des pays comme la France ou l'Espagne ?

– les caractéristiques de départ des groupes sont-elles équilibrées ? Le tirage au sort ne garantit pas de manière sûre l'équilibre des groupes. Ce déséquilibre peut échapper aux investigateurs s'ils n'ont pas identifié les principaux facteurs pouvant influencer l'évolution ;

– cet essai a-t-il vraiment été mené en double aveugle ? Plusieurs essais n'ont pu être menés en double aveugle tandis que pour d'autres le double aveugle a été en partie levé en cours d'essai... parfois par les participants eux-mêmes comme ces patients d'essais de statines qui ont fait doser leur cholestérol en dehors de l'essai ;

– le critère principal d'évaluation est-il pertinent ? Dans l'essai mené dans le cancer du côlon, l'essai est « positif » pour le critère principal de jugement, soit une survie allongée de 4,5 mois, mais ce critère ne prend en compte ni la qualité de vie ni la douleur ni les effets indésirables.

Au total, l'auteur a identifié dans chacun de ces dix essais des faiblesses méthodologiques ou dans la conduite de l'essai. Enfin, n'oublions pas que les essais randomisés ne peuvent pas répondre à toutes les questions.

1. Krauss A. Why all randomised controlled trials produce biased results. *Ann Med* 2018. DOI : 10.1080/07853890.2018.1453233



### Que retenir pour notre pratique ?

- Les résultats d'un essai randomisé ne doivent pas être pris en compte sans une lecture critique, même si cet essai a été publié dans une revue prestigieuse par une équipe renommée.
- La première question à se poser est de savoir si les résultats peuvent être extrapolés aux patients que l'on prend en charge.
- Aussi, comme l'écrit l'auteur « *mieux comprendre les limites des essais randomisés est très important pour la recherche, les politiques de santé et la pratique* ».

## Sport sur ordonnance : un dispositif balbutiant

• Mots clés : sports ; ordonnances [sports; prescriptions]

**Les inspections générales des ministères chargés des Sports et de la Santé ont publié un état des lieux critique sur la thématique sport santé en France.**

Les ministères chargés de la Santé et des Sports ont confié à leurs inspections générales une mission « *d'évaluation des différentes actions menées en matière d'activité physique, sportive et de santé* ». Nous avons retenu dans ce rapport (qui détaille le cadre législatif et réglementaire, notamment la loi de santé de 2016 et son décret d'application de 2017, et émet 16

recommandations) quelques éléments susceptibles d'intéresser le prescripteur du « sport sur ordonnance », c'est-à-dire le médecin traitant selon la définition de l'Assurance-Maladie.

### Formation et financement : tout ou presque reste à faire

Le rapport analyse les freins à la prescription de l'activité physique et sportive (APS) et insistent sur le manque d'appropriation par les médecins traitants. Les auteurs notent à juste titre que « *les médecins sont très peu à l'aise avec l'idée d'orienter leurs*

*patients vers des structures dont ils ne connaissent pas nécessairement l'offre ; ils ne sont pas certains de la qualité du contenu des activités physiques et sportives proposées* ». De plus, le médecin traitant a-t-il toujours le temps et la formation lui permettant l'évaluation préalable des capacités fonctionnelles et physiques du patient ?

La formation du médecin prescripteur est donc un préalable au bon fonctionnement du dispositif et à l'orientation des patients vers les structures adéquates.

Le rapport propose d'expérimenter un financement par l'Assurance-Maladie de programmes dédiés aux patients en ALD atteints de certaines pathologies sur le fondement des référentiels attendus de la HAS. Actuellement, les financements proviennent de sources très variées et sont pour beaucoup non pérennes.

#### Une multitude d'actions dispersées

On compte plus de 10 millions de personnes en ALD, mais les dispositifs mis en place dans certaines régions ou villes ne concernent qu'une infime minorité d'entre elles comme le montre l'état des lieux dressé par le rapport. Les médecins sont confrontés à un grand nombre d'acteurs nationaux (les fédérations sportives et des associations comme Siel Bleu), locaux et régionaux.

Citons le réseau Efformip en Occitanie, l'action de la ville de Strasbourg et le Réseau « sport santé bien-être » (RSSBE) de Champagne-Ardenne.

Le RSSBE a un rôle de coordination des professionnels du sport et de la santé, de labellisation des structures d'APS, et de formation. Le médecin traitant peut adresser son patient « à un professionnel du RSSBE qui va prendre 45 minutes pour réaliser un bilan médico-fonctionnel et motivationnel puis le médecin traitant reçoit un compte-rendu avec une proposition d'APS qu'il valide ou non ».

De tels dispositifs ne sont pas présents sur tout le territoire. Le médecin traitant a alors la possibilité de consulter la circulaire interministérielle du 3 mars 2017 « portant guide sur les conditions de dispensation de l'APA

prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'ALD ». Mais ce guide rédigé dans un style administratif indigeste et suivi de tableaux illisibles sur les phénotypes des patients et les compétences des professionnels n'est guère opérationnel.

#### Absence d'évaluation du dispositif

Enfin, le rapport déplore l'absence de bilan des actions mises en place dans le cadre du dispositif. Les auteurs ont été entendus puisque le 13 juillet dernier, les ministères chargés de la santé et du sport ont publié une note d'information dont l'objet est de « dresser un premier bilan de la mise en œuvre de la dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée ».

#### Les étapes incontournables du parcours du patient sous prescription d'activité physique [1]

**1. La prescription.** Le médecin prescripteur sera le déclencheur d'un parcours que devra suivre le patient.

**2. L'évaluation.** Le médecin prescripteur orientera le patient vers un évaluateur qui déterminera une proposition de programme d'activité à l'issue d'un bilan de l'état de sa condition physique et d'un entretien sur son niveau motivationnel. Le bilan motivationnel va permettre de mieux connaître les attentes du patient en termes de pratique et de mieux organiser son orientation. Cette étape peut ainsi éviter des abandons prématurés en cours de cycle.

**3. L'orientation.** L'évaluateur, en accord avec le médecin prescripteur, orientera le patient vers un lieu

d'organisation de l'AP disposant d'un encadrement qualifié. Dans certains cas, lorsque les personnes n'ont jamais pratiqué d'AP, on orientera les patients vers un programme « passerelle » qui constitue une phase transitoire à des fins de mise à niveau nécessaire.

**4. Le suivi.** L'évaluateur organisera un suivi régulier du patient lors de sa pratique afin de mesurer la constance de ce dernier à suivre l'activité, son niveau de progression et enfin anticiper sa future sortie du programme par l'organisation de son adhésion à une pratique régulière en autonomie.

1. Inspection générale des affaires sociales et Inspection générale de la jeunesse et des sports. Évaluation des actions menées en matière d'activité physique et sportive à des fins de santé. 2018.



#### Que retenir pour notre pratique ?

- La mise en œuvre du dispositif « sport sur ordonnance » relève actuellement d'un bricolage reposant sur la bonne volonté des intervenants locaux.
- Un « parcours patient » organisé, financé et évalué reste à mettre en place. La réussite passe par une information adaptée, une formation du médecin traitant et des professionnels de l'APA et un financement pérenne.
- L'absence de prise en charge de l'activité physique et sportive par l'Assurance-maladie dans les maladies chroniques est à mettre en perspective avec la prise en charge de nombreux médicaments inutiles ou nocifs.

## Onze médicaments qui diminuent les admissions aux Urgences

• Mots clés : médicaments ; hospitalisation ; urgences [drugs; hospitalization; emergencies]

**Une revue générale a identifié onze médicaments pour lesquels des essais randomisés ont démontré que leur utilisation diminuait la fréquence des admissions aux Urgences.**

Des auteurs anglais ont recherché les revues systématiques d'essais randomisés évaluant l'effet, chez l'adulte, d'un médicament sur l'admission en urgence à l'hôpital. Ils ont ainsi identifié 140 publications. Dans 28 d'entre

elles, l'efficacité d'un médicament était démontrée avec un niveau de preuve modéré à moyen [1]. Ils n'ont retenu que les 11 médicaments qui faisaient l'objet d'une recommandation dans un guide de pratique clinique publié en Europe ou aux États-Unis. Ce sont des traitements de :

– l'insuffisance cardiaque : IEC, sartans, antagonistes du récepteur de l'aldostérone et digoxine ;

– la maladie coronarienne stable : statines à hautes doses ;  
– l'aggravation d'un asthme : corticoïdes inhalés et anticholinergiques ;  
– la BCPO : antagonistes muscariniques de longue durée d'action ;  
– la schizophrénie : neuroleptiques de seconde génération.

L'ensemble des pathologies impliquées contribue pour environ 5 % des admissions en urgence dans les



pays développés. Or, les médicaments ci-dessus sont fréquemment mal ou sous-utilisés, comme le montre par

exemple des études dans la BPCO et l'insuffisance cardiaque.

1. Bobrovitz C, Heneghan N, Onakpoya I, et al. Medications that reduce emergency hospital admissions : an overview of systematic reviews and prioritisation of treatments. *BMC Medicine* 2018 ; 16 : 115.



#### Que retenir pour notre pratique ?

- Avec ce critère robuste de diminution des hospitalisations en urgence, cette étude contribue à l'identification des classes thérapeutiques vraiment utiles en soins primaires. Le bon usage de ces médicaments pourrait diminuer les passages dans les services d'urgence.
- Un tel travail devrait être connu des décideurs, des financeurs et des enseignants.

## Les essais de non-infériorité sont-ils inférieurs ?

• Mots clés : essai clinique [clinical trial]

**Les essais de non-infériorité sont largement utilisés par les industriels pour l'évaluation des nouveaux médicaments préalable à leur mise sur le marché. Faut-il se contenter d'une telle évaluation ?**

Une mise au point récente analyse les points clés de la méthodologie des essais de non-infériorité [1]. Dans ce type d'essai, il s'agit de montrer que l'efficacité d'un nouveau médicament n'est pas inférieure au médicament de référence ce qui implique de définir *a priori* la perte d'efficacité consentie du nouveau médicament par rapport à l'ancien. Cela amène à se poser d'emblée deux questions :

- le choix du comparateur est-il pertinent ? Ce médicament a-t-il fait la preuve de sa supériorité par rapport au placebo ?
- la différence d'effet tolérée choisie est-elle acceptable ? En d'autres termes, si cette différence est trop importante, ne risque-t-on pas d'expo-

ser les patients à une perte de chance inacceptable par rapport au traitement de référence ? Le choix de la valeur de cette marge de non-infériorité est donc très important et ce choix doit être justifié dans la publication, ce qui n'est pas toujours le cas.

Ainsi, des auteurs anglais ont identifié et analysé 168 publications d'essais de non-infériorité parus dans les huit journaux médicaux les plus influents (comme le *Lancet*, le *JAMA* et le *BMJ*) [2]. Dans moins de la moitié de ces articles (77 soit 46 %), le choix de la marge de non-infériorité n'était pas justifié.

Le lecteur de ces essais devra être averti des autres spécificités de ces essais : ainsi les agences recommandent une analyse à la fois en « intention de traiter » et en « per protocole » faute de quoi on ne pourrait conclure à la non-infériorité. Enfin, en cas d'écart du protocole, il y a un risque de conclure à la non-infériorité.

1. Herr M, Descatha A, Aegerter P. Essais de non-infériorité et d'équivalence : les points clés de leur méthodologie. *Rev Med Interne* 2018 ; 39 : 352-9.  
2. Rehal S, Morris TP, Fielding K, et al. Non-inferiority trials: are they inferior? A systematic review of reporting in major medical journals. *BMJ Open* 2016 ; 6 : e012594.



#### Que retenir pour notre pratique ?

- Quand un laboratoire promeut un nouveau médicament évalué seulement par un ou plusieurs essais de non-infériorité sans groupe placebo, il faut se demander en quoi les patients peuvent tirer avantage d'un traitement, au mieux aussi efficace, que les médicaments plus anciens. Ce nouveau médicament doit avoir fait la preuve d'un avantage en termes de sécurité ou de facilité d'emploi. Si ce n'est pas le cas, c'est un « *me-too* » sans intérêt pour les patients.

## Épidémiologie de la maladie de Parkinson en France

• Mots clés : maladie de Parkinson ; épidémiologie [Parkinson disease ; epidemiology]

**Le BEH a consacré un numéro à la maladie de Parkinson avec des données de prévalence, d'incidence, en particuliers chez les agriculteurs, et de mortalité.**

### Une maladie en expansion

La prévalence et l'incidence de la maladie de Parkinson entre 2010 et 2015 ont été estimées à partir des données de

remboursement par l'Assurance maladie des médicaments anti-parkinsoniens [2].  
– prévalence au 31 décembre 2015 : 166712 personnes ont été identifiées comme traitées pour la maladie de Parkinson, soit une prévalence de 2,50 patients pour 1000 personnes, avec une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes (3,17 vs. 2,03 pour 1000 personnes).

– incidence en 2015 : 25842 personnes ont été identifiées comme étant nouvellement traitées, soit 39 nouveaux cas de maladie de Parkinson pour 100000 personnes par an, avec une prévalence plus élevée chez les hommes : près de 17 % des nouveaux cas étaient âgés de moins de 65 ans.

L'incidence paraît stable entre 2010 et 2015, mais les auteurs estiment que

le nombre de patients parkinsoniens aura augmenté, à incidence constante, de 56 % en 2030 par rapport à 2015, en raison de l'allongement de l'espérance de vie et de l'augmentation de la population.

### Une mortalité plus élevée

Une équipe de Santé publique France a mis en place, à partir des données du système national des données de santé (SNDS mis à disposition par l'Assurance-Maladie), une cohorte de cas incidents, entre 2009 et 2015, de maladie de Parkinson survenus chez des patients affiliés au régime général [2].



Ce sont ainsi 131418 cas incidents de maladie de Parkinson, suivis en moyenne 3,5 ans qui ont été inclus dans cette cohorte. 31670 d'entre eux sont décédés au cours du suivi, soit un taux annuel de 8,4 décès pour 100 personnes-années (9,2 % chez les hommes, 7,3 % chez les femmes). Par rapport à la population générale, le risque de mortalité est deux fois plus élevé, après prise en compte de l'âge et du sexe. Plus de 90 % des décès ont

lieu après 70 ans. L'impact de la maladie sur le risque de mortalité est plus important chez les femmes et les patients jeunes.

L'analyse des bulletins de décès de 2014 permet de noter que « chutes et démence, deux complications fréquentes, étaient retrouvées plus fréquemment comme causes initiales de décès parmi les patients parkinsoniens » et que « les pneumopathies d'inhalation étaient mentionnées chez 15 % des cas versus 4 % des personnes non atteintes de la maladie de Parkinson, avec un risque 4 fois plus important de décéder avec une pneumopathie (...) » ce qui « incite à une vigilance accrue face aux troubles de la déglutition et aux troubles de l'équilibre responsables de chutes » [3].

### Un risque lié aux pesticides ?

Enfin, une étude a été consacrée à l'exposition aux pesticides comme facteur de risque de maladie de Parkinson [4]. Il a été noté un risque d'environ 10 % plus élevé chez les agriculteurs. De plus, dans la population générale, on note une augmentation de l'incidence de la maladie de Parkinson, dans les cantons français les plus agricoles, notamment les cantons viticoles, y compris après exclusion des agriculteurs de cette analyse [3]. Or « la viticulture compte parmi les cultures les plus utilisatrices de pesticides » : 3 % de la surface agricole utile et 20 % des tonnages de pesticides en 2000 [4].

1. Moisan F, Wanneveich M, Kab S, et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; (8-9) : 128-40.
2. Carcaillon-Bentata L, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, et al. Mortalité d'une cohorte de cas incidents de maladie de Parkinson identifiés dans les bases médico-administratives. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; (8-9) : 150-6.
3. Vidailhet M. Éditorial. Surveillance épidémiologique de la maladie de Parkinson en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; (8-9) : 126-7.
4. Kab S, Moisan F, Spinosi J, et al. Incidence de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs et en population générale en fonction des caractéristiques agricoles des cantons français. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; (8-9) : 157-67.



### Que retenir pour notre pratique ?

- Ce Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire est une mine d'informations pour qui s'intéresse à la maladie de Parkinson. Retenons que les données sur l'exposition aux pesticides comme facteur de risque de la maladie de Parkinson concernent tous les citoyens, surtout les viticulteurs et les riverains des vignobles.

~ Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.



Collection  
La Personne en Médecine  
• Décembre 2017  
• 17 x 24 cm, 320 pages  
• ISBN : 978-2-7040-1479-8  
• 38 €

## La clinique fondée sur les valeurs

### De la science aux personnes

La médecine fondée sur les valeurs s'inscrit parmi les mouvements contemporains de personnalisation des soins et intéresse toutes les disciplines médicales.

Complémentaire à la médecine fondée sur les preuves (Evidence Based Medicine), elle s'appuie sur une prise en compte des valeurs des acteurs du soin, de la personne soignée et de son entourage. Cette approche implique une prise de décision partagée rendant la pratique médicale plus éthique et plus efficace, et contribuant ainsi à « l'alliance thérapeutique ».

Depuis plus de trente ans, Bill Fulford défend ce concept dans lequel il révèle une pratique possible des soins au plus près de la singularité des patients. Arnaud Plagnol et Bernard Pachoud en livrent ici une parfaite traduction.

Préfacé par Bernard Granger, Professeur de psychiatrie, Université Paris-Descartes, groupe hospitalier Cochin

Traduit sous la direction de :

- Arnaud Plagnol  
Psychiatre, Professeur de psychologie clinique à l'Université Paris 8 (Vincennes - Saint-Denis)
- Bernard Pachoud  
Psychiatre, Professeur de psychopathologie, Directeur de recherches à l'Université Paris 7 (Paris-Diderot)

Frédéric Advenier, Marie Darrason,  
Rémi Tevissen, Jean-Baptiste Trabut

doin

John Libbey  
EUROTEXT

En savoir + sur [www.jle.com](http://www.jle.com)

