

Antagonistes calciques pour le syndrome de Raynaud ?

Référence

Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002069.pub5

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Chez des patients présentant un phénomène de Raynaud primaire, quelle est l'efficacité et la sécurité des antagonistes calciques en termes de réduction de la fréquence des accès, de leur durée, de leur sévérité, versus placebo ou autre traitement ?

Contexte

Un phénomène de Raynaud, vasospasme réversible, épisodique, des artères périphériques (principalement digitales), provoquant successivement pâleur, cyanose et/ou rougeur, souvent avec douleur, parfois accompagné de paresthésies, peut être secondaire à une maladie (sclérodémie systémique par exemple) ou à un médicament (bêtabloquant par exemple) mais est généralement primaire (80 à 90% des cas) (1). La prévalence de ce phénomène est très variable selon les sources consultées : 3 à 5% de la population pour Clinical Evidence (1), 15 à 19% pour la Cochrane Collaboration (2). D'autres experts font une distinction par sexe : moins d'1% chez les hommes, jusqu'à 20% chez les femmes (3). Différents médicaments à effet vasodilatateur ont été évalués peu (ou pas) efficaces sauf certains antagonistes calciques. La synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration évaluant l'efficacité de cette dernière classe de médicaments dans cette indication vient d'être mise à jour en 2016.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données : Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED
- recherche manuelle dans les journaux pertinents
- recherche d'études en cours ou non publiées dans le registre des études cliniques de l'OMS (apps.who.int/trialsearch/), de ClinicalTrials.gov, de l'ISRCTN, du Netherlands Trial Register
- consultation des listes de références des articles sélectionnés et des auteurs de référence
- absence de restriction de langue ou de statuts de publication.

Etudes sélectionnées

- études RCTs en insu, évaluant l'efficacité des antagonistes calciques à administration orale versus placebo ou autre traitement (médicament ou non)
- inclusion aussi des **études en permutation** si présence d'une **période de lavage**
- critères d'exclusion de la méta-analyse : résultats sans distinction d'un phénomène primaire et secondaire, étude en protocole ouvert, avec administration d'une dose unique d'un médicament

- 7 RCTs incluses : 4 avec la nifédipine, 3 avec la nicardipine
- 6 études versus placebo, 1 versus dazoxibène (inhibiteur de la thromboxane synthase)
- durée des études : de 2 semaines à 12-13 mois.

Populations étudiées

- études incluant des patients présentant un phénomène de Raynaud primaire, âgés d'au moins 18 ans : 296 participants au total
- définition variable du phénomène de Raynaud primaire, non stricte : inclusion donc possible de certains patients avec phénomène secondaire
- patients n'utilisant pas de médicament vasoactif dans les jours précédant l'inclusion ou à l'inclusion et parfois exclusion d'autres médicaments (AINS, aspirine, psychotropes)
- patients inclus sans précision du nombre d'accès ou avec un minimum d'accès présentés (de 2 par semaine à au moins 2/jour en saison froide)
- majorité de femmes (ce qui correspond à la prévalence de l'affection)
- moyennes d'âges rapportées de 39 et 45 ans
- peu de mention d'un tabagisme ou non (1 seule étude).

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - nombre d'accès de phénomène de Raynaud:
 - durée de ces accès
 - score de sévérité
 - scores de préférence du patient
- critères de jugement secondaires :
 - mesures physiologiques (température digitale, flux sanguin en réaction au refroidissement des doigts)
 - effets indésirables (flush, céphalée, tachycardie, œdème malléolaire) et arrêt de la médication.

Résultats

- critères primaires :
 - nombre d'accès de phénomène de Raynaud (N = 7) : **différence moyenne standardisée (DMS)** de 0,23 avec IC à 95% de 0,08 à 0,38 ; p = 0,003 ce qui correspond à 1,72 (avec IC à 95% de 0,60 à 2,84) accès en moins par semaine sous antagoniste calcique versus placebo
 - durée de ces accès (N = 1) : pas de différence significative
 - score de sévérité (N = 6) : pas de différence sauf différence (très légère) dans une étude en permutation
 - scores de préférence du patient (N = 4) : une seule étude avec résultat significatif en faveur de la nifédipine versus placebo
- critères secondaires :
 - mesures physiologiques (température digitale, flux sanguin en réaction au refroidissement des doigts) (N = 5) : pas de différence significative
 - effets indésirables : flush, céphalée, tachycardie, œdèmes malléolaires plus fréquents sous antagoniste calcique.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les RCTs incluses dans cette synthèse apportent une preuve de qualité modérée que les antagonistes calciques ont une efficacité minimale pour le traitement d'un phénomène de Raynaud primaire en termes de fréquence des accès, et de haute qualité qu'ils sont peu efficaces quant à la sévérité des accès. Ils se disent incapables de conclure pour la durée des accès ou la préférence du patient en raison de la très faible et faible qualité des preuves, au vu des faibles échantillons inclus dans les études et de la qualité variable des mesures pour les critères.

Financement de l'étude

Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, the Scottish Government, UK, qui sponsorise le Cochrane Vascular editorial, responsable de cette recherche.

Conflits d'intérêts des auteurs

Deux des 5 auteurs déclarent avoir reçu des honoraires de différentes firmes pour différentes tâches. Les 3 autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette mise à jour d'une précédente synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane Collaboration n'a pas trouvé de nouvelle RCT mais en a, par contre, éliminé 2 précédemment incluses, ce qui ne change rien aux conclusions. La recherche dans la littérature a été exhaustive, sans limite de langue, et la sélection très rigoureuse. L'extraction des données a été faite par 3 des auteurs, chacun indépendamment des autres. L'évaluation des biais potentiels, selon les critères habituels de la Cochrane, n'a pas révélé d'étude à haut risque de biais.

Les auteurs soulignent les limites de leur recherche : faible nombre d'études et faiblesse de la population incluse dans la majorité des études, durée courte de toutes les études sauf une (4). D'autres limites sont soulignées ci-dessous, ayant plus trait à l'interprétation des données.

Interprétation des résultats

Le piège de ce type de synthèse méthodique est de faire croire au lecteur moins attentif que tous les antagonistes calciques ont une (certaine) efficacité dans les phénomènes de Raynaud. Il faut donc souligner plusieurs limites à cette affirmation.

Au niveau du type de patient d'abord. La définition de phénomène de Raynaud primaire est variable selon les études incluses et il n'est pas exclu que certains patients avec phénomène secondaire aient été inclus parmi ceux présentant un phénomène classé primaire. D'autre part, la population incluse dans les études est recrutée à l'hôpital (ou partiellement via un avis public dans l'étude RTS avec la population la plus importante) (4). Cette population pourrait présenter une forme plus sévère du phénomène.

Au niveau de l'efficacité ensuite. Une efficacité significative et pertinente n'est montrée que pour le critère nombre d'accès et ce dans une seule RCT (4), qui emporte le résultat pour la méta-analyse. L'ampleur de cet effet est minime dans la méta-analyse : 1,7 accès en moins par semaine chez des sujets qui, dans l'étude RTS, en présentent plus de 2 par jour en saison froide.

Au niveau du choix de l'antagoniste calcique enfin. Si le résultat pour le critère nombre d'accès est significatif pour la nifédipine (avec une hétérogénéité cependant significative : $I^2 = 48\%$), il ne l'est pas pour la nicardipine. Aucune étude avec la nifédipine n'apporte de preuve d'une efficacité sur la sévérité des accès et pour la nicardipine les résultats des études sont non concordants (au plus donc un effet faible) pour ce critère.

Mise en perspective de ces résultats

Une précédente méta-analyse (5) avait montré des résultats plus favorables (en taille d'effet) pour les inhibiteurs calciques : réduction du nombre d'accès de phénomène de Raynaud « primaire » de 2,8 à 5 par semaine. Elle avait cependant inclus 18 études (dont 15 avec la nifédipine), avec des critères d'inclusion nettement moins sévères pour les études : au moins 75% de patients avec phénomène de Raynaud primaire, permutation sans période de lavage.

Pour les autres médicaments (à effet vasodilatateur) parfois utilisés dans cette indication (hors indication enregistrée), une autre synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (6) avait conclu à l'absence de preuve d'une efficacité dans les phénomènes de Raynaud primaire. La revue de littérature effectuée en 2013 par Clinical Evidence (1) concluait à une balance entre bénéfique et nuisance pour la nifédipine et à une efficacité non connue pour la nicardipine, l'amlodipine et le diltiazem.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration, basée sur une faible population malgré la fréquence annoncée de l'affection, montre un bénéfice (très) limité de la nifédipine pour réduire le nombre d'accès de phénomène de Raynaud primaire.

Pour la pratique

En dehors de certains antagonistes calciques, nous ne disposons pas actuellement de médicaments prouvés efficaces en cas d'accès de phénomène de Raynaud primaire. L'efficacité des antagonistes calciques n'est correctement prouvée que pour la nifédipine et elle est limitée, pour réduire le nombre d'accès, au prix d'effets indésirables potentiels.

Références

1. Pope J. Raynaud's phenomenon (primary). *BMJ Clin Evid* 2013;10:1119.
2. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002069.pub5
3. Garner R, Kumari R, Lanyon P, et al. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015;5:e006389. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006389
4. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160:1101-8. DOI:10.1001/archinte.160.8.1101
5. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:145-50. DOI: 10.1093/rheumatology/keh390
6. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD006687.pub3