Minerva

Evidence-Based Practice pour la première ligne

Sommaire mai 2021 volume 20 n° 4

Analyses

- Le traitement antiplaquettaire doit-il être repris après une hémorragie intracérébrale ?
  Lauranne Scheldeman, Jelle Demeestere 40

- Que penser des modulateurs des récepteurs à la progestérone comme traitement de l'endométriose ?
  Emilie Vandevoorde, Tjalina Hamerlynck 45

Analyses brèves

- L'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche ne serait peut-être pas si inoffensive
  Paul De Cort 49

Le traitement antiplaquettaire doit-il être repris après une hémorragie intracérébrale ?

Référence
RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. Lancet 2019;393:2613-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2

Analyse de
Lauranne Scheldeman, Jelle Demeestere, Dienst Neurologie, UZ Leuven; Experimentele Neurologie, Departement Neurowetenschappen, KU Leuven; Laboratorium Neurobiologie, Centrum voor hersenonderzoek, Vlaams Instituut voor Biotechnologie; Fonds Wetenschappelijk Onderzoek

Question clinique

Chez les patients qui ont fait une hémorragie intracérébrale, quel est le risque de récidive d'hémorragie intracérébrale comparé à la prévention de la thromboembolie après la reprise du traitement antiagrégant plaquettaire par rapport à la non-reprise de ce dernier ?

Contexte

Parmi les patients admis à l'hôpital pour hémorragie intracérébrale, au moins un sur trois est sous antithrombotiques en prévention des maladies vasculaires ischémiques et de la thromboembolie (1). Le traitement par antithrombotiques sera repris chez seulement un sur cinq des patients qui survivent à une hémorragie intracérébrale (2). La protection contre les maladies vasculaires occlusives doit être mise en balance avec le risque de récidive d'hémorragie intracérébrale. Une synthèse méthodique d'études observationnelles a montré qu'après une hémorragie intracérébrale, le risque de maladie vasculaire ischémique était plus faible si le traitement antiplaquettaire était repris que s'il ne l'était pas, et ce sans différence dans l'incidence des événements hémorragiques (3). Cependant, le manque d'études randomisées contrôlées nous empêche de formuler des recommandations claires à ce sujet.

Résumé

Méthodologie

Population étudiée

- 104 hôpitaux du Royaume-Uni ont inclus 537 patients, âgés de plus de 18 ans (âge moyen 76 ans), deux sur trois étant de sexe masculin, 92% étant des blancs, chez qui un traitement par antithrombotiques en prévention des maladies vasculaires occlusives a été arrêté en raison d'une hémorragie intracérébrale spontanée (lobaire dans 62% des cas) ; un patient sur deux prenait de l'aspirine ; un sur quatre du clopidogrel et un sur cinq des anticoagulants oraux ; 88% avaient des antécédents de maladie vasculaire occlusive (le plus souvent une maladie vasculaire ischémique, un AVC ischémique ou un AIT) ; trois patients sur quatre avaient de l'hypertension artérielle ; un sur quatre avait du diabète et un sur quatre était atteint de fibrillation auriculaire
- exclusion des patients présentant une hémorragie intracérébrale après un traumatisme crânien, une transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral ischémique, une hémorragie intracrânienne sans composante intracérébrale, des patients sous traitement antithrombotiques au moment de la randomisation (c'est-à-dire après l'hémorragie intracérébrale), des femmes enceintes, des femmes qui allaitaient et des femmes en âge de procréer qui n'utilisaient pas de contraception ; les patients qui ne parlaient pas anglais ou ne pouvaient écrire en anglais étaient également exclus.

Protocole de l'étude

Étude randomisée, contrôlée, pragmatique, multicentrique, en ouvert (l'évaluation de l'effet étant effectuée en aveugle) à deux bras d'étude en parallèle :

- groupe intervention (n = 268) : dans les 24 heures après la randomisation, début d'un traitement par antiagrégants (aspirine par voie orale et/ou dipyridamol et/ou clopidogrel) ; le choix du médicament et de la posologie était laissé à la discrétion du médecin traitant
- groupe contrôle (n = 269) : pas d'instauration d'un traitement antiplaquettaire après la randomisation
- la randomisation a eu lieu après une durée médiane de 76 jours (interquartile 29 à 146) à compter du début de l'hémorragie intracérébrale
- le suivi a été effectué au moyen de questionnaires évaluant l'occurrence des critères de jugement principaux et secondaires, l'utilisation des médicaments et l'**échelle de Rankin modifiée** ; les questionnaires ont été envoyés par la poste aux patients et à leur médecin généraliste après six mois, à un an et après 2, 3, 4 et 5 ans.

Mesure des résultats

- critère de jugement principal : récidive d'hémorragie intracérébrale symptomatique fatale ou non, démontrée à la radiographie ou à l'anatomopathologie
- critères de jugement secondaires :
    - critère de jugement composite combinant toutes les hémorragies majeures (hémorragie intracérébrale symptomatique récidivante, autre hémorragie intracrânienne symptomatique spontanée ou traumatique, hémorragie extracrânienne majeure symptomatique nécessitant une transfusion, une endoscopie ou une intervention chirurgicale ou entraînant le décès dans les 30 jours)
    - critère de jugement composite combinant tous les événements vasculaires occlusifs majeurs (AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie mésentérique, occlusion d'une artère périphérique, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, intervention de revascularisation carotidienne, coronaire ou d'une artère périphérique)
    - critère de jugement composite combinant tous les événements vasculaires hémorragiques ou occlusifs majeurs
    - critère de jugement composite combinant tous les événements vasculaires majeurs tels que définis par l'« Antithrombotic Trialists Collaboration » (infarctus du myocarde non fatal, AVC ischémique ou hémorragique non fatal, décès de cause vasculaire) (4)
- deux neurologues en aveugle de la randomisation ont évalué les résultats signalés à partir des informations disponibles (dossiers médicaux, certificats de décès, rapports d'autopsie, rapports de radiologie, rapports d'hôpitaux)
- la comparaison entre les deux groupes a été effectuée au moyen d'une **courbe de survie de Kaplan-Meier** et d'une **analyse de régression de Cox** qui a pris en compte 5 covariables (hémorragie lobaire versus non lobaire ; début des symptômes 1 à 6 jours versus 7 à 30 jours versus > 30 jours) ; aspirine seule par rapport à un autre traitement antiagrégant plaquettaire ; < 70 ans versus ≥ 70 ans lors de la randomisation ; < 15% versus ≥ 15% de chances prédites de vie autonome à 6 mois) et a abouti à un rapport de hasards ajusté (*adjusted hazard ratio*, aHR).

Résultats

- les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 2 ans (interquartile 1 à 3) ; un seul patient (dans le groupe contrôle) a abandonné l'étude ; l'observance (jusqu'à 82% à 4 ans) et le suivi (globalement 99,3%) étaient très élevés au cours de l'étude
- résultats du critère de jugement primaire : 12 participants (4%) du groupe d'intervention contre 23 (9%) du groupe contrôle ont présenté une récidive d'hémorragie cérébrale symptomatique ; la différence n'était pas statistiquement significative (aHR de 0,51 avec IC à 95% de 0,25 à 1,03 ; p = 0,060)

- résultats des critères de jugement secondaires :
    - pas de différence pour le critère de jugement composite combinant les hémorragies majeures (aHR de 0,71 avec IC à 95% de 0,39 à 1,30 ; p = 0,27), les événements vasculaires occlusifs majeurs (aHR de 1,02 avec IC à 95% de 0,65 à 1,60) ; p = 0,92) et les événements vasculaires hémorragiques ou occlusifs majeurs (aHR de 0,86 avec IC à 95% de 0,60 à 1,24 ; p = 0,43)
    - moins d'événements vasculaires majeurs tels que définis par l'Antithrombotic Trialists' Collaboration dans le groupe intervention (17%) que dans le groupe contrôle (24%) : aHR de 0,65 avec IC à 95% de 0,44 à 0,95 ; p = 0,025.

Conclusion des auteurs
Les auteurs concluent que, chez les patients qui, sous traitement antithrombotique pour la prévention des maladies vasculaires occlusives, ont fait une hémorragie intracérébrale, une très minime augmentation de récidive d'hémorragie intracérébrale avec un traitement antiplaquettaire ne peut être exclue. Le risque de récidive d'hémorragie intracérébrale est probablement trop faible pour dépasser les bénéfices connus du traitement antiplaquettaire en prévention secondaire.

Financement de l'étude
British Heart Foundation.

Conflits d'intérêts des auteurs
Sept auteurs ont reçu des subventions d'organisations gouvernementales ou des fondations, quatre auteurs ont reçu des honoraires de plusieurs firmes pharmaceutiques dans le cadre de cette étude et en dehors de celle-ci ; enfin, trois auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Discussion

Considérations sur la méthodologie
Cette étude randomisée contrôlée pragmatique a été conçue correctement du point de vue méthodologique (5). La randomisation a été effectuée avec un algorithme informatique central, la stratification étant réalisée en fonction de paramètres pertinents. De plus, le **secret d'attribution** (*concealment of allocation*) a été préservé. Par analogie avec une étude pragmatique, le choix a porté sur une conception **en ouvert**, les médecins traitants du groupe d'intervention étant autorisés à déterminer eux-mêmes le type de médicament antiplaquettaire ainsi que la posologie. Cependant, les neurologues devaient évaluer les critères de jugement en aveugle de la randomisation, ce qui a permis de minimiser le risque de **biais d'attribution** (*allocation bias*).
Toutefois, bien que la randomisation ait été correctement effectuée et que le secret d'attribution ait été préservé, un biais de sélection ne peut être exclu. Malgré le fait que les critères d'inclusion étaient moins stricts, comme c'est habituellement le cas dans les études pragmatiques, seulement un patient sur 12 a pu être inclus après la sélection. Parmi tous les patients non randomisés, dans 28% des cas, le patient était en mauvais état général, dans 26% des cas, le médecin traitant avait un avis tranché sur l'opportunité de débuter ou non un traitement antiplaquettaire, 9% des patients ont refusé de participer, un anticoagulant oral a été instauré dans 7% des cas, et, dans 30% des cas, il y avait d'autres motifs de ne pas inclure les patients (6). Ces difficultés expliquent que les conditions pour la randomisation n'ont finalement été remplies que par seulement 562 patients (75%) au lieu de 720 selon l'objectif découlant du calcul de la puissance. Pour compenser le faible nombre de patients inclus, il a été décidé d'allonger d'un an la durée du suivi. Aucun nouvel événement primaire n'ayant eu lieu au cours des deux dernières années de suivi, la puissance de l'étude reste trop faible pour rejeter l'hypothèse nulle.
Un point fort est que le taux d'abandon était pratiquement nul et que le suivi par questionnaires était très complet. Cela réduit le risque de biais de migration (*attrition bias*). L'analyse a été effectuée en intention de traiter.

Interprétation des résultats

Cette étude suggère que la reprise du traitement par antiagrégant plaquettaire après une hémorragie intracérébrale survenant sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant peut vraisemblablement être sans danger. Le bénéfice en termes de protection contre les maladies vasculaires occlusives semble l'emporter sur le risque de récidive d'hémorragie intracérébrale. De plus, le traitement antiplaquettaire a même semblé réduire le nombre d'hémorragies intracérébrales dans cette étude. À première vue, cela peut sembler contre-intuitif, mais les auteurs citent quelques explications physiopathologiques possibles, comme la suggestion que certaines de ces hémorragies intracérébrales présumées pourraient être des accidents ischémiques hémorragiques transformés. Par ailleurs, les phénomènes thrombotiques et inflammatoires jouent probablement aussi un rôle dans la survenue des hémorragies cérébrales (7). Ces phénomènes pourraient également expliquer pourquoi, dans une étude observationnelle récente, l'utilisation d'antithrombotiques chez les patients présentant un cavernome était associée à une réduction du risque hémorragique (8). En plus de ces explications physiopathologiques possibles, il convient toutefois de garder à l'esprit que cette étude n'avait pas une puissance suffisante pour démontrer ou rejeter la tendance à la baisse du nombre d'hémorragies intracérébrales récurrentes après la reprise du traitement antiplaquettaire.

Une autre question à se poser est la suivante : ces résultats sont-ils extrapolables à tous les patients atteints d'hémorragie intracérébrale qui nécessitent un traitement antiplaquettaire ? Probablement pas. Premièrement, il ressort de l'analyse exploratoire des sous-groupes que la réduction des récidives d'hémorragie intracérébrale dans le groupe intervention traité par antiagrégant plaquettaire provient principalement des patients présentant une hémorragie non lobaire. Sur le plan de la physiopathologie, les hémorragies non lobaires diffèrent des hémorragies lobaires, les premières étant plus fréquemment associées à des anomalies de la substance blanche et à l'hypertension artérielle, tandis que les secondes sont souvent associées à une angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente. On sait que, dans ce cas, le risque d'hémorragie récidivante est plus élevé (9,10). La question se pose donc de savoir si les résultats favorables de cette étude s'appliquent également aux patients présentant une hémorragie lobaire et donc présentant un risque plus élevé d'hémorragie intracérébrale récidivante. Cependant, une analyse post-hoc de cette étude n'a pas mis en évidence de risque accru d'hémorragie intracérébrale chez les patients présentant des micro-saignements cérébraux ou une sidérose superficielle (deux signes d'angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente) à l'IRM, mais cette analyse n'avait peut-être pas assez de puissance (11). Deuxièmement, les caractéristiques de l'hémorragie intracérébrale survenant sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant peuvent être différentes de celles de l'hémorragie intracérébrale chez les patients qui ne prennent pas de traitement de ce type (12). On ne sait donc pas dans quelle mesure les résultats de cette étude peuvent être généralisés à une population naïve de traitement antiplaquettaire. Troisièmement, par rapport aux précédentes études de cohorte, le risque de récidive d'hémorragie dans cette étude était plutôt faible (13), mais comparable à celui observé dans l'étude PICASSO (14). Cela indique peut-être que cette étude a inclus des patients présentant un risque plus faible. Comme nous l'avons vu ci-dessus, cette étude présente un risque élevé de biais de sélection. Dernier point, les patients présentant des causes secondaires d'hémorragie cérébrale ont été exclus de cette étude, et il reste à déterminer si ces patients bénéficieront également d'un traitement antiplaquettaire après une hémorragie intracérébrale.

Chez environ un patient randomisé sur cinq, la première hémorragie intracérébrale est survenue sous traitement anticoagulant, tandis que 7% des patients n'ont pas été randomisés parce que le médecin traitant estimait indiquée une anticoagulation orale plutôt qu'un traitement antiplaquettaire. Cela peut avoir introduit un **biais d'indication**. De plus, pour la prévention de la fibrillation auriculaire, le traitement antiplaquettaire est moins efficace que l'anticoagulation (15). On ne sait pas si, après une hémorragie cérébrale primaire, la reprise de l'anticoagulation comporte plus de risques que la reprise du traitement antiplaquettaire, mais plusieurs études rétrospectives semblent suggérer qu'elle aussi serait sans danger (16,17). On sait actuellement peu de choses sur le risque de récidive d'hémorragie cérébrale suite à la reprise des anticoagulants oraux directs après une hémorragie cérébrale, car la plupart des études observationnelles ont examiné des populations dans lesquelles étaient surtout utilisés des antagonistes de la vitamine K.

D'autres questions pertinentes restent sans réponse après cette étude. Ainsi, le moment optimal pour la reprise du traitement antiplaquettaire après une hémorragie intracérébrale demeure incertain. Le délai médian entre le début de la première hémorragie intracérébrale et la randomisation dans cette étude était

de 76 jours, soit bien après la phase aiguë. Dans une analyse de sous-groupes, il n'y avait pas de différence quant à l'efficacité du traitement antiplaquettaire entre les patients qui commençaient le traitement avant ce délai médian de 76 jours et ceux qui le commençaient après. Cependant, d'autres fenêtres temporelles (antérieures) n'ont pas été étudiées. On ne sait pas non plus quel est le meilleur choix : aspirine, clopidogrel ou une association ?

Que disent les guides de pratique clinique ?
Le guide de pratique clinique de Duodecim actuel reste vague sur l'utilisation des médicaments antithrombotiques après une hémorragie intracérébrale. S'il y a une chance de guérison, il est recommandé d'inverser l'anticoagulation et les autres tendances hémorragiques (18). DynaMed confirme cela pour les patients ayant un INR élevé sous antagoniste de la vitamine K (19). DynaMed note également que le moment optimal pour la reprise des anticoagulants ou du traitement antiplaquettaire n'est pas encore clairement établi (19). Les autres guides de pratique clinique ne donnent pas non plus de recommandations claires pour la reprise des médicaments antithrombotiques après une hémorragie intracérébrale (20,21).

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, pragmatique, qui a été correctement menée, avec évaluation de l'effet effectuée en aveugle, suggère que, chez les patients qui ont fait une hémorragie intracérébrale sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulation, le traitement antiplaquettaire peut être repris sans danger après la phase aiguë. En raison du risque élevé de biais de sélection et d'un manque de puissance de cette étude, ses résultats devront être confirmés par d'autres études randomisées contrôlées.

Références voir site web.

Que penser des modulateurs des récepteurs à la progestérone comme traitement de l'endométriose ?

Référence
Fu J, Song H, Zhou M, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD009881.pub2

Analyse de
Emilie Vandevoorde, Tjalina Hamerlynck, Vrouwenkliniek UZ Gent

Question clinique

Chez les femmes atteintes d'endométriose au cours des années de reproduction, quel est l'effet analgésique et quelle est l'innocuité du traitement par modulateurs des récepteurs à la progestérone (MRP), par comparaison avec d'autres traitements, avec un placebo ou avec l'absence de traitement ?

Contexte

L'endométriose est une maladie caractérisée par la présence de tissu endométrial ailleurs que dans la cavité utérine (1,2). Dépendante des œstrogènes, elle se rencontre presque exclusivement pendant les années de reproduction (1,2), sa prévalence allant de 6 à 10% (3). L'endométriose est associée à une altération de la qualité de vie due à des douleurs abdominales, souvent pendant les règles et/ou lors des rapports sexuels (1,2). Les modulateurs des récepteurs à la progestérone (MRP) sont considérés comme des traitements hormonaux de l'endométriose parce qu'ils inhibent sélectivement la prolifération de l'endomètre. Contrairement aux analogues ou antagonistes de la GnRH (gonadoréline), ils ont peu d'effets sur les taux sériques d'œstradiol et d'androgènes, ce qui permet d'éviter les effets systémiques liés à la diminution des œstrogènes. Sur le plan clinique, cependant, le rapport entre l'effet analgésique et les effets indésirables des MRP n'est pas encore bien établi.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- le registre spécialisé du groupe Cochrane Gynécologie et Fertilité (*Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register*), le registre CENTRAL des études en ligne (CRSO), Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO, clinicaltrials.gov, la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques (ICTRP, *International clinical trials registry plateform*) de l'Organisation mondiale de la santé, la banque de données DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), Web of Knowledge, OpenGrey, LILACS (Littérature Latino-Américaine et des Caraïbes en sciences de la santé), PubMed, Google (jusque novembre 2016)
- listes des références des articles (d'aperçu général)
- pas de restriction quant à la langue de publication et au statut de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées comparant des modulateurs des récepteurs à la progestérone (MRP) avec un autre traitement médicamenteux, un placebo ou l'absence de traitement, avec une autre dose de MRP
- critères d'exclusion : **études quasi-randomisées contrôlées**, études croisées

- au départ des 314 articles trouvés, 10 études randomisées contrôlées ont finalement été incluses ; elles portaient sur la mifépristone comparée à un placebo ou à différentes posologies de mifépristone (N = 3), sur l'asoprisnil comparé à un placebo (N = 1), sur l'ulipristal comparé à l'acétate de leuprolide (analogue de la GnRH) (N = 1), sur la gestrinone comparée au danazol, à l'acétate de leuprolide ou à différentes posologies de gestrinone (N = 5).

Population étudiée

- 960 femmes en âge de procréer souffrant d'endométriose symptomatique confirmée par la chirurgie
- les études incluant des femmes asymptomatiques ou des femmes qui souffraient d'infertilité uniquement étaient exclues, de même que les études impliquant la résection chirurgicale d'organes du petit bassin et les études portant sur l'utilisation d'un traitement hormonal en association avec une intervention chirurgicale thérapeutique ou d'autres traitements médicamenteux de l'endométriose.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
  - réduction de la douleur associée à l'endométriose à la fin du traitement (diminution du score de la douleur, de la dysménorrhée et de la dyspareunie) ou des autres résultats liés à la douleur comme rapporté dans les différentes études
  - effets indésirables pendant le traitement
- critères de jugement secondaires :
  - qualité de vie
  - modification de la taille et de l'étendue de l'endométriose
  - modification de l'antigène tumoral CA125
  - pourcentage de récidive
  - effets indésirables suite au traitement.

Résultats

- par comparaison avec un placebo, on a observé, après trois mois de mifépristone, une diminution de la dysménorrhée (OR de 0,08 avec IC à 95% de 0,04 à 0,17 ; N = 1 étude ; n = 352) et une diminution de la dyspareunie (OR de 0,23 avec IC à 95% de 0,11 à 0,51 ; N = 1 étude ; n = 223), mais également un plus grand nombre d'effets indésirables, tels que l'aménorrhée et des bouffées de chaleur (respectivement 88% et 24% versus 1% dans le groupe placebo) (N = 1 étude ; n = 360) ; aucune différence n'a pu être montrée quant à la dysménorrhée, quant à la dyspareunie et quant aux effets indésirables liés à la mifépristone entre les doses de 2,5 mg et de 5 mg, entre les doses de 5 mg et de 10 mg (N = 1 étude) et entre les doses de 5 mg et de 25 mg (N = 1 étude)
- entre la gestrinone et le danazol, il n'y avait pas de différence quant aux douleurs dans le petit bassin, quant à la dysménorrhée et à la dyspareunie, mais la gestrinone était associée à plus d'hirsutisme (OR de 2,73 avec IC à 95% de 1,67 à 4,46) et à une réduction moins importante du tissu de la glande mammaire (OR de 0,62 avec IC à 95% de 0,38 à 0,98) (N = 2 études) ; la comparaison entre la gestrinone et le leuprolide a donné des résultats contradictoires sur le plan de la diminution de la douleur liée à l'endométriose, mais on a observé moins d'aménorrhée (OR de 0,04 avec IC à 95% de 0,01 à 0,38), moins de bouffées de chaleur (OR de 0,20 avec IC à 95% de 0,06 à 0,63) et plus de petites pertes de sang de type spotting et plus de saignements vaginaux (OR de 22,92 avec IC à 95% de 2,64 à 198,66) avec la gestrinone (N = 1 étude ; n = 55) ; aucune différence n'a pu être montrée entre les différentes doses de gestrinone quant à la diminution de la douleur ni quant aux effets indésirables
- comparé à un placebo, l'asoprisnil réduirait la dysménorrhée/douleur dans le petit bassin et provoquerait l'aménorrhée, et ce de manière dose-dépendante (N = 1 étude ; n = 130) ;

- l'uliprisnil 50 mg serait associé à une douleur moins importante que les doses plus faibles et serait aussi efficace que le leuprolide (N = 1 étude ; n = 38).

Conclusion des auteurs
Les auteurs concluent que, chez les femmes atteintes d'endométriose, la mifépristone réduit la dysménorrhée (qualité modérée des données probantes) et la dyspareunie (faible qualité des données probantes). L'aménorrhée et les bouffées de chaleur sont toutefois des effets indésirables fréquents. La dose de 2,5 mg est peut-être moins efficace que les doses plus élevées. Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour tirer des conclusions concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité des autres modulateurs des récepteurs à la progestérone.

Financement de l'étude
Les auteurs remercient le Groupe Cochrane Gynécologie et Fertilité pour son soutien. Aucun financement externe n'est mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs
Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Discussion

Considérations sur la méthodologie
Cette synthèse méthodique de la Collaboration Cochrane répond à tous les critères méthodologiques de qualité. La recherche effectuée dans la littérature était très étendue, avec une recherche d'études non (encore) publiées, et des tentatives pour obtenir les données manquantes auprès des investigateurs originaux. La sélection des articles a été effectuée par deux auteurs, indépendamment l'un de l'autre, sur la base de critères d'inclusion et d'exclusion préalablement déterminés. En cas de discussion, un troisième auteur était impliqué. Deux auteurs indépendamment l'un de l'autre ont examiné le risque de biais de chaque étude suivant les directives du manuel Cochrane pour les synthèses méthodiques portant sur des interventions (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) (4). Quatre études décrivaient de manière transparente le processus de randomisation et présentaient un faible risque de biais de sélection. Pour les autres études, on ne sait pas clairement dans quelle mesure la randomisation a été correctement effectuée. Le secret d'attribution (*concealment of allocation*) n'a été préservé de manière certaine que dans trois études. Il y avait un faible risque de **biais de performance** dans six études, un faible risque de **biais de détection** dans deux études. Il est apparu qu'une étude n'avait pas été menée en double aveugle et que l'évaluation n'avait pas non plus été effectuée en aveugle. Cette étude présentait donc un risque élevé de biais de performance ainsi qu'un risque élevé de biais de détection. La proportion de **patientes perdues de vue pour le suivi** était supérieure à 10% dans trois études, qui présentaient donc un risque élevé de **biais de migration (*attrition bias*)**. Seules cinq études ont rendu compte des principaux critères de jugement de la synthèse méthodique. Les autres présentaient peut-être un risque de **biais de notification**.

Interprétation des résultats
Cette synthèse méthodique et méta-analyse d'études hétérogènes a pu montrer que la mifépristone, par comparaison avec un placebo, soulageait les symptômes de dysménorrhée et de dyspareunie de manière statistiquement significative chez les femmes atteintes d'endométriose. Cependant, ce résultat est basé sur une seule étude (5) qui présente un faible risque de biais de sélection, de biais de performance, de biais de migration et de biais de notification et un risque indéterminé de biais de détection. Malgré cette bonne qualité méthodologique, la qualité des preuves de la diminution de la dysménorrhée et de la dyspareunie est estimée comme étant modérée à faible. Cela est dû à l'imprécision (large intervalle de confiance) du résultat pour les deux critères de jugement. En ce qui concerne la dyspareunie, les preuves ont en outre été considérées comme indirectes parce qu'au début de l'étude, seulement 60% des femmes randomisées se plaignaient de dyspareunie. Par ailleurs, ce traitement s'avère associé à davantage d'aménorrhée et de bouffées de chaleur, et ce avec un niveau de preuve élevé. Le rapport entre l'effet

analgésique et les effets indésirables de la mifépristone est donc encore difficile à estimer à l'heure actuelle. De plus, cette étude contrôlée par placebo ne nous permet pas de savoir si la mifépristone est supérieure aux autres traitements de l'endométriose.
Même si certains signes laissent penser que d'autres MRP soulagent la douleur liée à l'endométriose, nous ne pouvons pas tirer de conclusion à propos de leur efficacité et de leur sécurité. Les données probantes actuelles ont tendance à montrer un risque élevé de biais, elles sont imprécises en raison de la petite taille d'échantillon, du faible nombre de cas signalés et de la largeur importante des intervalles de confiance, et il s'agit souvent de preuves indirectes. La synthèse méthodique montre également un manque de cohérence dans le choix des différents critères de jugement. Cela a empêché la mise en commun des données des différentes études randomisées contrôlées dans une méta-analyse pour ensuite en tirer des conclusions cliniquement pertinentes pour la pratique. Il y a un besoin urgent de vastes études randomisées contrôlées, menées correctement d'un point de vue méthodologique, avec des critères de jugement plus uniformes et spécifiques, y compris la qualité de vie, qui comparent l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme de différents MRP, notamment la mifépristone, les uns avec les autres et par rapport à d'autres traitements de l'endométriose.
Il est également important de mentionner que l'endométriose n'est pas encore une indication pour l'utilisation des MRP. La mifépristone n'est actuellement utilisée en Belgique que pour l'interruption de grossesse ou le déclenchement du travail dans le cas d'un fœtus mort *in utero* et n'est disponible à cette fin qu'en comprimés de 200 mg. La mifépristone ne peut être délivrée qu'en pharmacie hospitalière et sur présentation d'une ordonnance et d'une attestation d'un médecin, rédigées en double exemplaire. L'ulipristal a été enregistré pour le traitement des fibromes, mais a récemment été retiré du marché. Il est toujours sur le marché en tant que contraceptif d'urgence (prise d'1 comprimé de 30 mg). La leuproréline ou l'acétate de leuprolide s'utilisent dans le cancer de la prostate. Les autres médicaments ne sont pas disponibles sur le marché belge.

Que disent les guides de pratique clinique ?
L'endométriose asymptomatique ne nécessite aucun traitement (2). Lorsque l'endométriose est responsable de légères douleurs, des analgésiques peuvent être utilisés. Les AINS sont alors les médicaments de premier choix (2). Par ailleurs, des traitements hormonaux sont également utilisés pour soulager la douleur. Ils ne sont pas recommandés chez les patientes ayant des problèmes de fertilité dus à l'endométriose (2). L'utilisation continue d'œstroprogestatifs ou de progestatifs peut interrompre le cycle menstruel, prévenir ainsi les saignements des lésions de l'endomètre et, par conséquent, éliminer la douleur (2,6,7). Des analogues ou antagonistes de la GnRH peuvent également être administrés pour provoquer un état de ménopause artificielle. Une substitution par des œstroprogestatifs est souvent ajoutée pour prévenir les symptômes liés à la ménopause, tels que bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et prise de poids (2).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique et méta-analyse d'études hétérogènes montre que, chez les femmes atteintes d'endométriose, la mifépristone, par rapport à un placebo, soulage les symptômes de dysménorrhée et de dyspareunie de manière statistiquement significative. Cependant, le rapport entre l'effet analgésique et les effets indésirables n'est pas encore bien établi. Il n'y a actuellement aucune preuve de l'effet d'autres modulateurs des récepteurs de la progestérone. On ne sait donc toujours pas quelle est la place des modulateurs des récepteurs à la progestérone par rapport aux traitements actuellement recommandés.

Références voir site web

L'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche ne serait peut-être pas si inoffensive

Référence
Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2019;170:853-62. DOI: 10.7326/M19-0223

Analyse de
Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

L'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche est définie comme une augmentation temporaire de la pression artérielle en présence d'un médecin (1). Selon les recommandations, le diagnostic d'hypertension artérielle posé à partir d'une mesure conventionnelle de la pression artérielle est à confirmer par une mesure de la pression artérielle à domicile, et vice versa (1). Il est en effet utile de combiner les deux méthodes pour détecter une hypertension liée à l'effet blouse blanche ou une hypertension masquée. Ces recommandations ont déjà été confirmées à plusieurs reprises dans Minerva (2-13). Certaines études ayant fait l'objet d'une discussion ont également pu montrer que la mesure de la pression artérielle à domicile améliorait l'utilisation des antihypertenseurs, notamment en permettant d'éviter un traitement « inutile » de l'hypertension liée à l'effet blouse blanche (4-7,12-13). Cependant, depuis notre dernière discussion sur ce thème, nous avons été confrontés à des synthèses méthodiques et méta-analyses qui, sur la base de données d'études incohérentes, suggèrent que l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche non traitée peut être associée à un risque cardiovasculaire plus élevé (14-16).

Une récente synthèse méthodique et méta-analyse (17) a été conçue pour comparer la corrélation entre, d'une part, l'hypertension liée à l'effet blouse blanche traitée et non traitée et, d'autre part, les critères de jugement cardiovasculaires fatals ou non et la mortalité, avec la corrélation entre, d'une part, la tension normale et l'hypertension contrôlée et, d'autre part, les critères de jugement cardiovasculaires fatals et non fatals et la mortalité. Une recherche a été effectuée entre autres dans PubMed et Embase jusqu'en 2018 pour trouver toutes les études observationnelles qui comparaient ces corrélations chez des adultes pendant un suivi d'une durée d'au moins trois ans. Deux chercheurs indépendants ont finalement sélectionné 27 articles avec 29 cohortes totalisant 25786 patients présentant une hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche traitée ou non traitée et 38487 patients présentant une tension normale ou ayant une hypertension contrôlée. 6 études étaient des études de population, 11 études impliquaient le recrutement des patients dans des polycliniques, et 10 études incluaient des patients adressés en deuxième ligne pour une mesure ambulatoire de la pression artérielle. Pour l'évaluation de la pression artérielle à domicile, 18 études ont utilisé une mesure ambulatoire de la pression artérielle, 7 études ont utilisé la mesure de la pression artérielle à domicile effectuée par le patient, et 2 études combinaient les deux méthodes. Le seuil pour l'hypertension selon les mesures effectuées à domicile était de 135/85 mmHg dans 15 études et de 130/80 mmHg dans 7 études, tandis que les 5 autres études utilisaient encore d'autres valeurs seuil (par exemple 125/80 mmHg). L'âge médian des participants était de 56 ans (interquartile 43 à 72), la durée médiane du suivi était de 8 ans (interquartile 3 à 19). Trois études ont été exclues car les données de cohorte provenaient de la même base de données. Deux chercheurs ont évalué la qualité méthodologique des études avec un instrument **QUADAS-2** modifié. Toutes les études présentaient un faible risque de biais pour au moins 5 des 7 domaines examinés. Toutefois, dans la moitié des études (13/27), le risque de biais de sélection était élevé, et dans environ la moitié des études (12/27), les facteurs de confusion pertinents n'étaient pas suffisamment pris en compte dans l'analyse des événements cardiovasculaires et de la mortalité. En

revanche, toutes les études ont appliqué une correction pour tenir compte de l'âge, du sexe et des antécédents cardiovasculaires, et 25 des 27 études ont également appliqué une correction pour tenir compte du traitement de l'hypertension. Afin de prendre en compte l'importante hétérogénéité clinique entre les études en termes de caractéristiques des patients et de conception de l'étude, toutes les analyses ont été réalisées avec un modèle à effets aléatoires.
Par comparaison avec une tension normale, l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche non traitée était corrélée à une augmentation du risque cardiovasculaire mortel et non mortel, et ce de manière statistiquement significative (HR de 1,36 avec IC à 95% de 1,03 à 2,00 ; N = 8 études ; I^2 = 0,0%). Chez les patients dont l'hypertension liée à l'effet blouse blanche était traitée, la corrélation n'était plus statistiquement significative (HR de 1,12 avec IC à 95% de 0,91 à 1,39 ; N = 6 études ; I^2 = 0,0%). Des résultats comparables ont été trouvés pour la mortalité toutes causes confondues : la mortalité était plus élevée, et ce de manière statistiquement significative, si l'hypertension liée à l'effet blouse blanche n'était pas traitée (HR de 1,33 avec IC à 95% de 1,07 à 1,67 ; N = 5 études ; I^2 = 41,1%), mais ne l'était pas si celle-ci était traitée (HR de 1,11 avec IC à 95% de 0,89 à 1,46 ; N = 3 études ; I^2 = 0,0%). À noter que le résultat de cette méta-analyse est dû principalement à une très vaste étude espagnole (n = 63910) (18) dans laquelle les patients étaient adressés en deuxième ligne pour une mesure ambulatoire de la pression artérielle et qui incluait un grand nombre de diabétiques (20% alors que la médiane est de 11% pour l'ensemble de la population étudiée dans la synthèse méthodique). Cette étude a été retirée par la suite en raison d'inexactitudes dans l'analyse des données. La façon dont cela affecte le résultat de la présente méta-analyse n'est pas claire.
Une analyse de sensibilité, qui n'était cependant pas décrite dans le protocole d'origine, a montré une mortalité cardiovasculaire plus élevée si l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche n'était pas traitée (HR de 2,09 avec IC à 95% de 1,23 à 4,48 ; N = 3 études ; I^2 = 0) que si elle l'était (HR de 1,04 avec IC à 95% de 0,65 à 1,66 ; N = 1 étude), confirmant les résultats de l'analyse primaire. Il convient de remarquer qu'une autre analyse de sensibilité post hoc a montré que la corrélation entre l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche non traitée et les événements cardiovasculaires était moins forte lorsque les AVC étaient inclus que lorsqu'ils ne l'étaient pas (respectivement N = 5 études et N = 3 études). La même observation vaut pour l'insuffisance cardiaque. Encore une autre analyse de sensibilité post hoc a montré que l'association statistiquement significative entre l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche non traitée et les événements cardiovasculaires était absente dans l'étude qui n'utilisait pas de tensiomètre ambulatoire validé ainsi que dans les études ayant inclus des patients adressés en deuxième ligne, dans les études plus petites avec moins de 2000 participants, si la durée du suivi était inférieure à 5 ans, dans les études publiées au plus tard en 2012, lors de l'utilisation de la mesure de la tension artérielle à domicile, avec un seuil de pression artérielle sur 24 heures < 130/80 mmHg, si l'âge moyen des sujets de l'étude était inférieur à 55 ans et si les personnes ayant des antécédents cardiovasculaires étaient exclues. Ces résultats de petits sous-groupes sont intéressants, mais à confirmer ou infirmer dans des études ultérieures.

Que disent les guides de pratique clinique ?
La directive de Domus Medica (1), confirmée dans le rapport de suivi de 2013, recommande qu'avant l'instauration d'un traitement antihypertenseur, les mesures conventionnelles de tension artérielle réalisées par le médecin soient complétées par des mesures effectuées à domicile par le patient. Chez les patients présentant une hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche, le profil de risque cardiovasculaire global doit être soigneusement déterminé et surveillé (19). On ignore encore quelle est l'utilité des antihypertenseurs dans l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche (19).

Conclusion
Cette synthèse méthodique et méta-analyse d'études observationnelles hétérogènes dont la plus vaste a été retirée en raison d'une analyse imprécise des données, suggère une corrélation entre l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche non traitée et des événements cardiovasculaires mortels et non mortels et la mortalité globale. Avec cette étude nous ne pouvons donc pas ignorer un risque cardiovasculaire potentiel de l'hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche. Des groupes à risque

plus spécifiques devront être suivis sur une plus longue période avant de pouvoir tirer des conclusions définitives à ce sujet. Cependant, cette étude ne dit absolument rien sur l'utilité d'un traitement antihypertenseur médicamenteux chez les patients présentant une hypertension artérielle liée à l'effet blouse blanche. Des études randomisées contrôlées disposant d'un bon plan expérimental devront être menées pour cela.

Références

1. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertension (Révision). SSMG 2009. Ou : Hypertension. Ebpracticenet 1/11/2009.
2. De Cort P. Quelle est la meilleure façon de mesurer la pression artérielle? MinervaF 2004;3(7):105-7.
3. Little P, Barnett J, Barnsley L, et al. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. BMJ 2002;325:254-9. DOI: 10.1136/bmj.325.7358.254
4. De Cort P. Peut-on baser le traitement de l'hypertension sur des mesures a domicile? MinervaF 2005;4(6):94-6.
5. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. JAMA 2004;291:955-64. DOI: 10.1001/jama.291.8.955
6. De Cort P. Valeur pronostique de la pression artérielle mesurée à domicile. MinervaF 2005;4(6):97-8.
7. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension'detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004;291:1342-9. DOI: 10.1001/jama.291.11.1342
8. De Cort P. Diagnostic de l'HTA : mesures conventionnelles, au domicile ou monitoring de 24 heures ? MinervaF 2012;11(2):17-8.
9. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ 2011;342:d3621. DOI: 10.1136/bmj.d3621
10. De Cort P. Effet de la mesure à domicile de la pression. MinervaF 2006;5(4):62-4.
11. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004;329:145-51. DOI: 10.1136/bmj.38121.684410.AE
12. De Cort P. Moet wittejashypertensie bij ouderen worden behandeld? Minerva 2001;30(7):331-2.
13. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Circulation 2000;102:1139-44. DOI: 10.1161/01.cir.102.10.1139
14. Piper MA, Evans CV, Burda BU, et all. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015;162:192-204. DOI: 10.7326/M14-1539
15. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M et al. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. J Hypertens 2016;34:593-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000832
16. Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. J Hypertens 2017;35:677-88. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001226
17. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2019;170:853-62. DOI: 10.7326/M19-0223
18. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. N Engl J Med. 2018;378:1509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1712231 (retracted)
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018;39:3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339