

Lire le «Sans détour» de façon encore plus actuelle: «online first» sur www.medicalforum.ch

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Pertinent pour la pratique

Prévention primaire par Aspirine®: de nombreuses surprises chez les patients âgés

1. Pas meilleur que le placebo pour prévenir les événements cardiovasculaires

Dans le cadre d'une étude prospective contrôlée contre placebo (ASPREE), qui a été conduite avec près de 20 000 patients âgés d'env. 70 ans sans antécédents cardiovasculaires connus ni démence, il s'est avéré après une période de suivi médiane de 4,7 ans que l'administration de 100 mg d'acide acétylsalicylique (Aspirine®) à enrobage entérique n'était pas supérieure au placebo. L'étude a été menée en Australie et aux Etats-Unis. Les groupes de patients à risque cardiovasculaire plus élevé (Afro-Américains, Hispaniques aux Etats-Unis) ont été inclus dans l'étude dès l'âge de 65 ans. Les critères d'évaluation primaires (combinés) analysés étaient la survenue d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (qu'ils soient mortels ou non), ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Toutefois, les patients traités par acide acétylsalicylique ont été plus souvent victimes d'hémorragies majeures.

NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMoa1805819.

2. Aucun effet sur les nouveaux diagnostics de démence

La même population a également été analysée contre placebo en ce qui concerne l'action de l'acide acétylsalicylique sur le développement d'une démence et un critère de qualité de vie (survie sans limitations physiques subjectives). Les résultats sont publiés dans un article jumeau, bien que les critères d'évaluation mentionnés soient en lien direct avec les problématiques exposées sous le point (1). Ici aussi, l'acide acétylsalicylique n'avait aucun effet protecteur sur près de 5 ans, mais provoquait plus d'événements hémorragiques pertinents.

NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMoa1800722.

3. Iconoclaste: mortalité accrue

Même population d'étude pour la troisième fois! Les patients traités par acide acétylsalicylique présentaient une mortalité significativement accrue par rapport à ceux prenant le placebo: il y avait en effet 1,6 décès de plus pour 1000 patients par an. Eton-

namment, cette hausse de la mortalité n'était pas attribuable à l'incidence accrue des hémorragies mentionnée précédemment, mais à des affections malignes (3,1% sous acide acétylsalicylique, 2,5% sous placebo)! L'effet ne s'est pas limité à une maladie cancéreuse spécifique. Cette observation contraste de façon saisissante avec les méta-analyses qui interprétaient jusqu'à présent les résultats des études randomisées en ce sens qu'après 4-5 ans de traitement continu par acide acétylsalicylique, la mortalité par cancer commence à baisser et se maintient ensuite pendant au moins 15 ans. Le mécanisme de cette mortalité accrue, si tant est qu'elle se confirme, reste un mystère.

NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMoa1803955.

Zoom sur... les affections respiratoires induites par les AINS*

Manifestations cliniques:

- Voies respiratoires supérieures: nez bouché, rhinorrhée, éternuement; inspection: pansinusite, polypes
- Voies respiratoires inférieures: laryngospasme, toux, sibillance (asthme)
- Plus rarement:
 - Peau: urticaire, rougeurs
 - Tractus gastro-intestinal: douleurs, nausées

Mécanisme:

- Inhibition de l'enzyme Cox2 avec déplétion de la prostaglandine E2 et surexpression secondaire des leucotriènes

Déclencheurs/exacerbations:

- Infections virales
- Consommation d'alcool, reflux gastro-œsophagien, exposition aux allergènes et à la poussière, efforts physiques

Diagnostic:

- Anamnèse (symptômes respiratoires dans les 90 minutes suivant la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS])
- «Opacité» des sinus lors de la TDM
- Exposition (nasale, orale) aux AINS avec symptômes cliniques et altérations de la fonction pulmonaire

* La maladie a de nombreux noms: «maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine», «intolérance aux inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine», etc.

NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMra1712125.

Voir également Forum Méd Suisse 2011,

<https://doi.org/10.4414/smf.2011.07582>.

Rédigé le 16.09.2018.

Sans détour: L'étude dans son intégralité plaide contre une prévention primaire par acide acétylsalicylique d'une durée de 5 ans chez les personnes de 70 ans, en tout cas pour ce qui

concerne les préparations à enrobage entérique. Des questions essentielles restent ouvertes quant à la biodisponibilité et aux facteurs pertinents inhérents aux patients tels que l'obésité (voir FMS 37/2018 [1]), entre autres. En raison des multiples critères d'évaluation, il est naturellement plus difficile d'interpréter les résultats et de se fier aux différences entre les groupes («intergroup comparisons»). Nous sommes curieux de lire les nombreux éditoriaux et commentaires qu'une telle étude génère en règle générale.

Au demeurant, la phase interventionnelle de l'étude ASPREE a été interrompue prématurément, car une poursuite de la prévention par acide acétylsalicylique ne laissait présager aucun bénéfice significatif en ce qui concerne

le critère d'évaluation primaire. Cette interruption a été ordonnée par le «National Institute on Aging» (un département des «National Institutes of Health»), qui a cofinancé l'étude.

1 Forum Méd Suisse 2018,

<https://doi.org/10.4414/smf.2018.03377>.

Rédigé le 16.09.2018.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

De l'espoir dans le combat contre les multirésistances

Les membres faisant partie de ce qu'on appelle les pathogènes ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.*) possèdent le plus grand potentiel de causer des infections intraitables impliquant une multirésistance. En l'absence de nouveaux antibiotiques, ce risque ne cesse d'augmenter. Les membres Gram-négatifs (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*), notamment, posent problème car ils présentent une double membrane bactérienne qui empêche une grande partie des molécules antibiotiques d'atteindre leur site d'action théorique. Dans l'espace situé entre la membrane cytoplasmique et la membrane externe, il existe ce qu'on appelle une signal peptidase, qui clive la sé-

quence signal des protéines bactériennes devant franchir ces membranes. Sans cette peptidase, les bactéries sont incapables de survivre. Par le biais de modifications chimiques

des arylomycines naturellement présentes, qui inhibent cette signal peptidase («bacterial type 1 signal peptidase»), des chercheurs sont parvenus à augmenter massivement la puissance de l'inhibition enzymatique et à obtenir une bactéricidie à large spectre sur les pathogènes Gram-négatifs, qui n'est pas affectée par les mécanismes de résistance actuels. Etant donné que les signal peptidases des bactéries sont chimiquement très différentes de celles des humains, il y a lieu d'espérer que les substances inhibitrices puissent être utilisées chez l'homme avec peu d'effets indésirables.

*Nature 2018, doi.org/10.1038/s41586-018-0483-6.
Rédigé le 16.09.2018.*

Couplage de la formation osseuse et de la résorption osseuse

En règle générale, les activités de formation osseuse et de résorption osseuse sont étroitement coordonnées. Des déséquilibres mineurs entraînent, au fil des années, des altérations de la masse osseuse, et notamment une ostéoporose. En revanche, l'action primaire de formation osseuse des médicaments est suivie en un temps relativement court d'une stimulation de la résorption osseuse (sans autre action sur la masse osseuse), et inversement, la formation osseuse est également inhibée à la suite de traitements antirésorptifs. Avec le dénosumab, vous inhibez chez vos patients par ex. les ligands RANK (RANK-L) des ostéocytes et ainsi l'activité des ostéoclastes (voir fig. 1). Les ostéoblastes possèdent également un RANK-L, mais sa fonction était jusqu'alors indéterminée. Une étude a désormais montré que les ostéoclastes sécrètent le RANK, qui se lie au RANK-L des ostéoblastes, entraînant alors une stimulation de l'activité des ostéoblastes et de la formation osseuse (fig. 1). Sur le plan mécanique, il s'agit d'un mécanisme de stimulation inhabituel induit par le récepteur (RANK) sur son ligand (RANK-L), ce qu'on appelle un «reverse signalling». Il s'agit là de nouvelles pistes centrales pour le développement de méthodes thérapeutiques visant à prévenir l'inhibition de la formation osseuse lors de la prise de médicaments antirésorptifs (efficacité limitée, mais aussi effets indésirables considérables tels qu'ostéopathie adynamique et fractures fémorales atypiques).

*Nature 2018, doi.org/10.1038/s41586-018-0482-7.
Rédigé le 16.09.2018.*

Toujours digne d'être lu

La CPRE précoce meilleure que la stratégie conservatrice en cas de pancréatite biliaire

Dans une étude, 121 patients atteints de pancréatite biliaire, stratifiés selon le degré de sévérité, ont fait l'objet soit d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et d'une sphinctérotomie endoscopique réalisées sous 72 heures, soit d'un traitement conservateur conventionnel. Le groupe d'intervention présentait moins de complications, mais seulement lorsque l'on considérait les crises de pancréatite les plus sévères. Dans le groupe d'intervention, 1 patient sur 59 est décédé, tandis que ce chiffre était de 5 sur 62 dans le groupe de traitement conservateur. L'intervention a permis de réduire la durée d'hospitalisation, passant de 17 à 9,5 jours.

*The Lancet 1988, doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90740-4.
Rédigé le 17.09.2018*

Cela nous a également interpellés

L'allopurinol encore et toujours suffisamment bon (généralement)

L'hyperuricémie et la goutte sont des facteurs de risque majeurs d'affections cardiovasculaires et rénales chroniques. Dans une cohorte Medicare regroupant près de 100 000 patients âgés d'env. 75 ans, aucune différence n'a été trouvée dans le traitement de la goutte par allopurinol ou par febuxostat pendant >3 ans en ce qui concerne les infarctus du myocarde, les apoplexies, l'insuffisance cardiaque, les revascularisations coronariennes et la mortalité globale.

*Circulation 2018, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
Rédigé le 16.09.2018.*

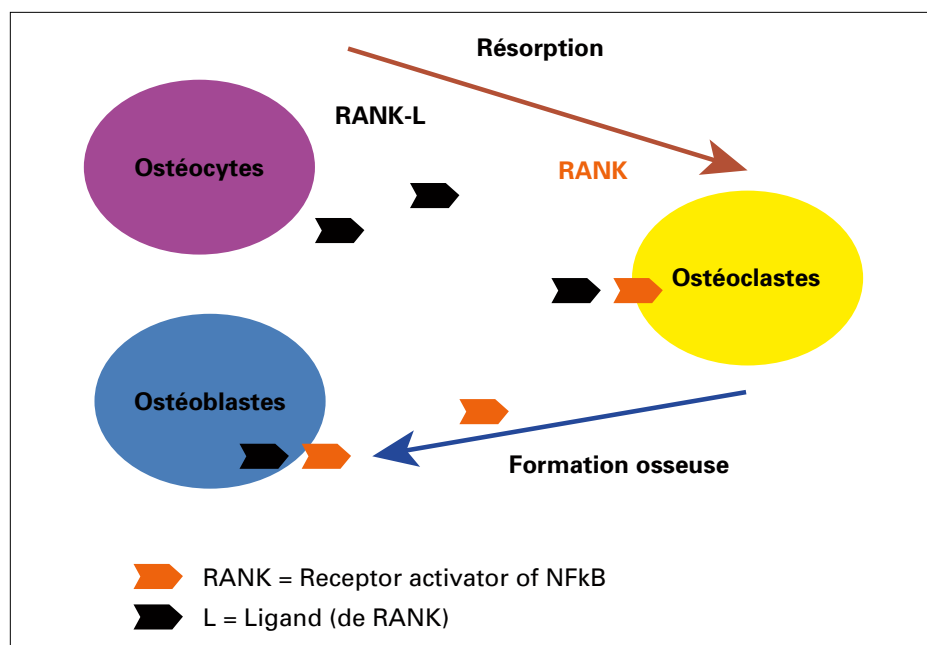


Figure 1: Interactions entre les ostéocytes, les ostéoclastes et les ostéoblastes. Transmission directe du signal des ostéocytes via le ligand RANK sur le récepteur RANK des ostéoclastes. Transmission inversée du signal via le récepteur RANK (qui ici devient en réalité un ligand) sécrété par les ostéoclastes sur le ligand RANK (qui devient ainsi un récepteur) des ostéoblastes avec stimulation consécutive de la formation osseuse. RANK = «receptor activator of NFκB», L = ligand (de RANK).