

Au fil de la presse

Philippe Casassus

Hématologue, Pr de thérapeutique, UFR SMBH de Bobigny
philippe.casassus@wanadoo.fr

L'acupuncture peut-elle soulager les douleurs articulaires liées aux inhibiteurs des aromatasés ?

• Mots clés : traitement par acupuncture ; inhibiteurs de l'aromatase ; cancers du sein ; douleur musculosquelettique. [acupuncture treatment; aromatase inhibitors; breast cancer; musculoskeletal pains]

L'usage des anti-aromatases a constitué un réel progrès dans les cancers du sein et des ovaires chez les femmes ménopausées. Leur principal effet secondaire est des douleurs musculosquelettiques et l'acupuncture a été suggérée comme pouvant réduire ces symptômes.

Un essai clinique [1] a été mené dans onze centres académiques américains de mars 2012 à février 2017 chez des femmes ménopausées traitées par un inhibiteur d'aromatases pour un stade précoce de cancer du sein, et se plaignant de douleurs avec un score d'au moins 3 sur une échelle de 0 à 10¹. L'étude randomisée (selon une répartition 2/1/1) a comporté trois groupes de traitement :

– une acupuncture « normale » (pour 110 femmes), par des personnes expérimentées, utilisant les « *points d'acupuncture reconnus* », pendant des durées de 30 à 45 minutes deux fois par semaine pendant 6 semaines, avec des aiguilles à usage unique, puis encore une fois par semaine pendant 6 semaines ;

– une acupuncture factice (dans 59 cas), utilisant une aiguille très fine, enfoncée très peu profondément dans des sites différents des points

¹ Brief Pain Inventory Worst Pain (BPI-WP) score, décrit dans *Pain* 1983 ; 17(2) : 197-210.

d'acupuncture (y compris des pseudo-piqûres auriculaires) ;

– un groupe de simple surveillance (chez 57 sujets), ne recevant, pendant 24 semaines, ni acupuncture ni aucun autre traitement.

Les résultats de cette étude assez rigoureuse, avec seulement 6 déviations protocolaires et des groupes globalement comparables au départ, a montré une amélioration de la douleur significativement plus importante dans le groupe « acupuncture vraie » que dans les deux autres, avec une diminution à la 6e semaine plus importante du score de 1,0 par rapport à la fausse acupuncture ($p = 0,02$), et 1,09 par rapport au groupe « surveillance » ($p = 0,01$). L'évaluation faite à la 12e semaine était encore plus significative par rapport à ce dernier groupe (1,80 ; $p < 0,001$), mais ne l'était plus avec la fausse acupuncture (0,72 ; $p = 0,08$). La tolérance a été globalement bonne, même s'il y a eu significativement plus de petites séquelles cutanées (grade 1 ; $p = 0,01$) dans le groupe « acupuncture vraie » que dans le groupe factice.

Malgré ce résultat a priori encourageant, les conclusions, aux dires mêmes des auteurs, méritent d'être tirées avec prudence. D'une part, ils avaient eux-mêmes considéré initialement comme « significative cliniquement »

une différence dans la baisse du score d'au moins 2,0. D'autre part, il n'y a pas eu d'analyse à plus long terme (par exemple 12 mois de traitement). Sur-tout, la question se pose de l'efficacité réelle de l'acupuncture par rapport à un simple effet placebo, puisqu'il n'y avait pas d'aveugle pour les sujets en « simple surveillance » et qu'il y avait une plus forte proportion de sujets convaincus de recevoir une vraie acupuncture quand c'était vrai que dans le groupe factice : on peut penser que la force de conviction des « faux acupuncteurs » n'était probablement pas la même que celle des praticiens dans le premier groupe.

1. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture versus sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer : a randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 (2) : 167-76.



Que retenir pour notre pratique ?

- Il est probable que l'usage de l'acupuncture a un intérêt pour limiter les douleurs musculosquelettiques induites par les traitements anti-aromatases. Il reste cependant assez vraisemblable que le rôle d'un effet placebo y est pour beaucoup !

Peut-on estimer le risque de saignement majeur avant de prescrire un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire ?

• Mots clés : population à risque ; hémorragie ; antiagrégants plaquettaires [factor risk; hemorrhage; platelet aggregation inhibitors]

Une étude néo-zélandaise a estimé en soins primaires le risque hémorragique annuel en prévention de risques cardiovasculaires avant toute prescription d'antiagrégant [1].

Cette étude a évalué les manifestations hémorragiques graves (voire mortelles) observées sur une longue

période (de 2002 à 2015) chez près de 360 000 sujets de 30 à 79 ans, reçus en soins primaires, qui n'étaient pas traités dans le cadre de la prévention de risques cardio-vasculaires.

Des analyses complémentaires ont été faites après exclusion des sujets présentant des problèmes de santé à

trop haut risque hémorragique ($n = 305\ 057$), écartés normalement de la prescription d'un tel traitement, ainsi que ceux qui avaient déjà un traitement comportant un risque de saignement ($n = 240\ 254$).

Sur l'ensemble de la population, il fut observé 3 976 événements

hémorragiques majeurs (soit 1,1 %) dont 73 % d'origine gastro-intestinale, et 274 mortels (7 % des événements) dont plus de la moitié de localisation cérébrale.

L'estimation du risque d'hémorragie gastro-intestinale non fatale a été de 2,19 pour 1000 sujets par an pour l'ensemble de la population. Elle baisse à 1,77 quand on écarte les « hauts-risques » et à 1,61 en absence d'autre médicament à risque. Le risque d'hémorragie digestive mortelle au

contraire s'élève, respectivement, dans les trois groupes à 3,4 %, 4,0 % et 4,6 %.

Ce risque, relativement faible, mais non nul, est bien sûr à confronter au cas par cas avec les avantages attendus d'une prévention primaire.

1. Selak V, Kerr A, Poppe K, Wu B, et al. Annual risk of major bleeding among persons without cardiovascular disease not receiving an platelet therapy. *JAMA* 2018 ; 319 (24) : 2507-20.



Que retenir pour notre pratique ?

- Le risque de saignement grave dans la population générale, avant toute prescription d'anti-agrégant plaquettaire est de 1 à 2,2 %. Voici un chiffre à avoir à l'esprit et à confronter aux bénéfices attendus d'un tel traitement chez son patient dans la prévention primaire des pathologies cardio-vasculaires.

Où en est-on dans l'évaluation des risques des anticoagulants directs ?

• Mots clés : agents anticoagulants ; warfarine ; effets indésirables [anticoagulation agents ; warfarin ; adverse effects]

Une étude anglaise de grande ampleur [1] a évalué le rapport bénéfice/risque des anticoagulants directs comparés à la warfarine sur près de 200 000 sujets entre 2011 et 2016.

Les AVK, comme la warfarine, sont d'un usage courant dans la prévention des thromboses chez les sujets présentant une fibrillation auriculaire (FA) ou chez les malades souffrant de maladie thromboembolique. Depuis environ huit ans, ils tendent à être remplacés par les anticoagulants oraux directs (AOD), de maniement plus simple, car à dosage unique sans nécessité de contrôle biologique. Plusieurs études randomisées ont démontré leur « non-infériorité », en tout cas dans la FA. Mais, outre leur coût, ils posent le problème de leur éventuel risque hémorragique du fait de l'absence actuelle d'antidote rapidement efficace en dehors de l'idarucizumab (Praxbind®) pour le dabigatran.

L'étude anglaise a relevé entre janvier 2011 et 2016, d'après les relevés officiels des soins primaires anglais à partir de deux bases de données différentes donnant des résultats similaires, les accidents hémorragiques graves (hémorragies cérébrales ou digestives, hématuries ou hémoptysies) entraînant une hospitalisation ou le décès chez tous les sujets à qui était prescrit, pour la première fois depuis au moins 12 mois, un AVK ou un AOD.

Les malades ont été répartis en deux groupes, suivant que le motif du traitement était une fibrillation auriculaire (53 %) ou non. Les malades traités par warfarine étaient 132 231, contre 7 744 par dabigatran, 37 863 par rivaroxaban et 18 223 par apixaban.

Elle confirme la relative sécurité des AOD quant au risque hémorragique pour l'ensemble des saignements graves par rapport à la warfarine sauf pour le rivaroxaban (HR respectivement 1,19 (1,09-1,29) et 1,51 (1,38-1,66) avec ou sans FA et sous faibles doses d'apixaban (1,27 (1,12-1,45) et 1,34 (1,13-1,58).

Chez les patients atteints de FA l'apixaban était associé à une diminution du risque d'hémorragie majeure (RR 0,66 ; 0,54-0,79) et de saignement intracrânien (0,40 ; 0,25-0,64). Le rivaroxaban, le dabigatran et l'apixaban étaient associés à une diminution du risque de saignements intracrâniens, mais le risque était plus élevé sous rivaroxaban *versus* apixaban (1,94 ; 1,19-3,16).

Chez les patients sans FA, l'apixaban était associé à une diminution du risque de saignement majeur (0,60 ; 0,46-0,79) ainsi que de tous les saignements gastro-intestinaux (0,55 ; 0,37-0,83), notamment d'un saignement gastro-intestinal supérieur (0,55 ; 0,36-0,83).

Le rivaroxaban était associé à une diminution du risque de saignement intracrânien (0,54 ; 0,35-0,82).

Les auteurs concluent à une bonne sécurité globale des AOD, qui représentent donc bien une alternative utile des AVK, tout en faisant ressortir l'intérêt d'en savoir plus sur la mortalité « toutes causes » augmentée avec le rivaroxaban (où l'on note aussi une augmentation des événements thrombo-emboliques veineux) et l'apixaban à petites doses.

1. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants *versus* warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018 ; 362 : k2505.



Que retenir pour notre pratique ?

- Le risque d'hémorragies graves, notamment cérébrales est significativement plus faible avec les nouveaux anticoagulants oraux directs qu'avec les AVK, sauf pour le rivaroxaban prescrit pour fibrillation auriculaire. Une augmentation de la mortalité toutes causes confondues avec le rivaroxaban et l'apixaban à petites doses mérite des compléments d'étude.

Progrès dans le dépistage du cancer du col ?

• Mots clés : tumeurs du col de l'utérus ; dépistage [uterine cervical neoplasms ; screening]

99,7 % des cancers du col sont associés au papillomavirus humain (HPV), responsable de lésions dystrophiques précancéreuses, et leur mortalité aux États-Unis en 2017 a été encore d'un tiers. Un grand progrès avait été apporté depuis longtemps par le dépistage par les frottis cervico-vaginaux réguliers. Une équipe canadienne [1] a cherché à voir si le dépistage par la recherche d'HPV sur les frottis cervicaux était plus performant que par les études cytologiques en milieu liquide classiques.

L'étude a porté sur plus de 19 000 femmes de Colombie britannique âgées de 25 à 65 ans, n'ayant pas eu de dépistage avec tests de Papanicolaou dans les douze derniers mois, HIV négatives, ne recevant pas de traitement immunosuppresseur et non enceintes. Elles ne devaient pas non plus avoir eu de signes de cancer intra-épithélial (CIN2+), ni de cancer du col invasif ou d'hystérectomie. Elles ont été rando-

misées entre un groupe subissant un dépistage d'HPV par frottis (9 552) et un groupe de référence dépisté classiquement (9 457). Seulement 0,6 % des femmes avaient été vaccinées contre HPV. Les femmes dont le test était négatif au départ étaient revues à 48 mois dans le premier groupe, à 24 mois dans le groupe de référence, puis à 48 mois. À ce délai, toutes les femmes eurent les deux types de dépistage (cytologie sur milieu liquide et HPV). Le critère de jugement était d'évaluer le taux de dysplasies CIN2+ et CIN3+. Leur taux était réduit de plus de moitié à 48 mois (RR respectivement 0,47 et 0,42) dans le groupe HPV par rapport au dépistage standard.

Dans une étude préliminaire, le taux de dysplasies de grade CIN2+ ou CIN3+ était significativement plus élevé au bilan initial et à 12 mois par la recherche d'HPV, mais plus faible à 48 mois, montrant donc que la négativité du screening de l'HPV est plus sécuri-

sante que celle du frottis cytologique classique dans le dépistage du risque cancéreux à 48 mois.

1. GS, Niekerk D van, Krajden M, Smith LW, et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 320 (1) : 43-52.



Que retenir pour notre pratique ?

- Le dépistage des lésions dysplasiques et du risque de cancer du col utérin par les tests recherchant une infection locale par HPV semble plus performant que le frottis cervico-vaginal classique. Les pouvoirs publics le rendront-ils utilisable en pratique en France en autorisant son remboursement ?

Les anticonvulsivants : un mauvais choix dans le traitement des lombalgies !

• Mots-clés : agents anticonvulsivants ; lombalgies ; risques et bénéfices [anticonvulsive agents ; low back pain ; benefit-risk assessment]

La gabapentine (tel le Neurontin®), la prégabaline (comme le Lyrica®) et le topiramate (Eptimax®) sont des neuroleptiques, proches du GABA, de mécanisme cependant mal compris, reconnues comme utiles dans les douleurs neuropathiques, comme les manifestations post-zostériennes entre autres. Elles sont aussi de plus en plus prescrites dans le traitement des lombalgies et des névralgies radiculaires lombaires, sans documentation bien établie.

Des équipes australiennes ont organisé une méta-analyse [1] reprenant les études évaluant ces anticonvulsivants dans ces indications non-épileptiques. Ils ont sélectionné les études randomisées contre placebo, afin de vérifier l'efficacité de l'effet antalgique sur les lombalgies, avec ou sans irradiation sciatique, et aussi s'il se confirmait l'existence d'effets indésirables sérieux. Il avait été notamment signalé, dans une méta-analyse du *NEJM* publiée en 2010 [2], une tendance à

l'augmentation du risque suicidaire liée à l'utilisation de ces molécules en dehors de l'épilepsie.

D'une série de 1857 publications sur le sujet, ils ont pu sélectionner 97 articles correspondant à des essais randomisés, dont 9 seulement possédaient les caractéristiques requises en termes de plan de protocole, population à l'étude, traitements et qualités des recueils de données. Aucun n'a montré d'efficacité significative contre placebo des deux premiers sur la douleur et l'inconfort, qu'il y ait ou non une irradiation sciatique. Le topiramate a montré un effet modeste sur la douleur à court terme dans une étude de qualité moyenne. En revanche, dans les sept études où les données étaient comptabilisables, il y eût une augmentation significative des effets indésirables : somnolence, vertiges, nausées.

Les auteurs, dont il faut signaler que deux indiquaient avoir reçu des fonds d'un laboratoire produisant l'un des GABA-like, concluent donc que ces

molécules n'ont pas d'effet positif significatif, mais des risques d'effets secondaires incontestables, et ne devraient pas être prescrits dans ces indications.

1. Enke O, New HA, New CH, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2018 ; 190 (26) : E786-93.
2. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 542-51.



Que retenir pour notre pratique ?

- Les « anticonvulsivants », proches des GABA, ne devraient plus être utilisés pour calmer les lombalgies : il n'existe pas de preuve de leur efficacité au contraire de leurs incontestables effets indésirables.

Comment prendre en charge de façon pertinente un malade souffrant de multiples morbidités : quid de l'approche dite « 3D » ?

• Mots clés : multimorbidité ; risques et bénéfices [multimorbidity ; benefit-risk assessment]

Les patients atteints de multiples pathologies chroniques peuvent nécessiter un grand nombre de médicaments et mesures hygiéno-diététiques, parfois prescrits par des médecins différents, aux effets iatrogènes parfois contradictoires, qui altèrent leur qualité de vie et favorisent souvent un état dépressif. C'est ce qui a suscité la création d'une approche dite « 3D » par l'Université de Bristol [1].

Celle-ci tend à privilégier l'autonomie du malade, à favoriser ses préférences et sa qualité de vie, tout en faisant un effort d'éducation thérapeutique.

Ces « 3D » correspondent à : les *Dimensions de la Santé* (qualité de vie, tenant compte des priorités du malade et pas seulement du contrôle de ses maladies) – la prise en charge de la *Dépression sous-jacente* éventuellement présente – les *Drogues* (le but étant de simplifier au maximum le traitement).

Une étude britannique [2] a évalué en 2015, sur une période de sept mois, en recrutant 33 cabinets de médecins généralistes, les résultats d'une prise en charge classique de sujets atteints de pathologies chroniques multiples par rapport à l'approche dite « 3D ».

Les patients inclus devaient faire partie de cabinets comportant au moins deux médecins généralistes, être âgés de 18 ans ou plus et être atteints d'au moins trois affections chroniques sur

une liste de 10, avec une espérance de vie supérieure à 1 an, sans risque suicidaire important et n'ayant pas quitté leur médecin dans l'année. L'étude concernait au maximum 150 patients par cabinet (éventuellement sélectionnés par tirage au sort). La randomisation fut stratifiée par zone géographique. L'étude ne s'est pas déroulée en aveugle du fait de la question posée, mais l'analyse du critère de jugement principal (analyse d'un questionnaire de qualité de vie validé – EQ-5D-5L – après 9 et 15 mois de suivi) s'est faite, elle, en aveugle.

Au total, 797 sujets furent ainsi pris en charge selon la méthode 3D par 16 cabinets et 749 par 17 cabinets utilisant une approche usuelle s'intéressant à toutes les pathologies. Il n'y avait aucune différence significative initialement entre ces deux groupes.

Les résultats peuvent apparaître décevants puisqu'ils n'ont montré aucune différence en ce qui concerne le critère principal (sentiment de « qualité de vie »), pas plus que dans la prise en charge médicale et dans la mortalité. Il y a eu une petite diminution du score de dépression ($p=0,01$) dans le bras expérimental, mais ceci est à interpréter avec prudence étant donnée la multitude d'analyses secondaires faites, comme le signalent eux-mêmes les auteurs.

La conclusion est donc que cette approche a priori séduisante n'améliore pas la qualité de vie. On peut a

contrario souligner qu'elle n'est pas non plus à risque, au moins dans le relatif court terme du suivi, et qu'elle favorise l'éducation du malade et son « auto-prise en charge », ce qui peut être considéré en soi comme des buts pertinents.

1. National Institute for Health Research (NHS). Bristol medical school: population health sciences. The 3D study: improving whole person care. www.bristol.ac.uk/3d-study

2. Salisbury C, Man MS, Bower P, et al. Management of multimorbidity using a patient centred care model: a pragmatic cluster randomised trial of the 3D approach. *Lancet* 2018 ; 392 (10141) : 41-50.



Que retenir pour notre pratique ?

- L'approche dite « 3D », bien qu'il n'y ait pas d'amélioration significative de la qualité de vie après 15 mois de suivi, est peut-être une voie intéressante pour la prise en charge des sujets atteints de multi-morbidités, en privilégiant les priorités du malade.
- D'autres études, avec des suivis plus prolongés, paraissent souhaitables pour statuer définitivement.

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