

Au fil de la presse

Philippe Casassus

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

Une étude randomisée destinée à vérifier l'intérêt du parachute... quand on saute d'un avion

• Mots clés: essai clinique; randomisation; méthodologie [clinical trial; randomization; methodological studies]

Une étude publiée en décembre dernier dans le *BMJ* (et d'ailleurs reprise dans *Le Monde*) s'est intéressée à vérifier l'utilité du parachute... lorsqu'on saute d'un aéroplane (avion ou hélicoptère). Sachant qu'il s'agissait d'une étude randomisée contre « absence de parachute », la première réflexion qui vient est de penser à une plaisanterie... Elle inspire cependant un certain nombre de réflexions !

En toute rigueur, elle a une logique, si l'on suit le besoin partout clamé de vérifier par des études méthodologiquement correctes les vérités retenues a priori par le monde scientifique. Et ni à l'époque d'Icare, ni à celle de Léonard de Vinci, visionnaire dans ce domaine, ou même des vrais débuts du parachutisme (lors de la guerre de 1914-18, d'ailleurs conclus par quelques accidents mortels d'inventeurs), l'EBM n'avait été inventée...

L'étude ici conçue par l'université d'Harvard a donc consisté en un véritable essai randomisé comparant (avec une logique « théorique » indéniable) l'efficacité du parachute attribué à un groupe de volontaires par rapport à un sac « placebo » qui en était dépourvu. La rigueur était même poussée jusqu'à prévoir une stratification selon que le saut partait d'un avion ou d'un hélicoptère.

Première difficulté : obtenir un nombre de sujets évidemment honnêtement informés (loi d'Helsinki oblige...) acceptant l'inclusion. Sur 92 sujets de plus de 18 ans contactés, 75 % ont refusé l'inclusion, mais 23 ont pu être inclus. L'âge moyen était de 38 ans, il y avait 57 % d'hommes et... 39 % souffrant d'acrophobie (peur des hauteurs).

Ceci fait ressortir le problème souvent sous-estimé de l'inclusion des sujets dans un essai : l'objectif n'est

pas toujours compris, reconnu comme utile par ceux qui sont contactés. Cela implique donc d'être convaincants, clairs, précis... et honnêtes, expliquant ce qui est attendu, espéré ou non, comme bienfait pour le participant, mais aussi craint comme effet indésirable attendu (ou non connu). Et certains essais ne permettront pas d'obtenir une réponse à cause d'un nombre insuffisant d'inclusions (ou trop lentes, l'essai étant dépassé par une autre étude concurrente) : ce qui entraîne un gâchis économique, mais aussi intellectuel, et même moral... Un essai qui ne peut être terminé est un essai non éthique !

Deuxième problème : la comparaison est-elle éthique ? Évidemment : ici, non ! Même s'il n'y a jamais eu d'étude comparative sur ce sujet, l'expérience du monde aéronautique depuis un siècle permet de dire que la mortalité attendue dans le bras « placebo » est proche de 100 % (on sait qu'il existe quelques histoires miraculeusement terminées). Non éthique, sauf si...

Quid du critère de jugement ? C'était ici la mortalité ou l'existence de blessure grave et handicapante immédiate (et, critère secondaire, dans les 30 jours suivants). Est-ce pertinent ? *A priori* oui, mais dans une configuration où il serait non éthiquement applicable...

En l'occurrence, les conditions de l'étude étaient celle d'un saut... à partir d'un aéroplane à l'arrêt au sol. En l'occurrence, il n'y a pas eu de différence significative : 0 % pour le critère de jugement dans les deux bras. Du coup, l'obstacle éthique tombe, car on ne voit guère de risque sérieux pour les participants.

Mais alors se pose la « pertinence » du critère de jugement : elle est évidemment nulle ici. On pourrait se poser la

question du pourcentage d'entorses à la cheville au cours du saut... Ou de l'intérêt économique du port du parachute... propositions fort peu intéressantes en l'occurrence, mais ceci pour souligner l'importance considérable du choix d'un critère de jugement cohérent avec l'organisation du protocole, ce qui n'est pas toujours le cas dans le monde de la recherche clinique !

Autre réflexion essentielle : comment conclure ? Évidemment, conclure à partir de cette étude qu'il n'y a pas de différence significative dans la mortalité du saut d'un avion (sans plus de précision) avec ou sans parachute serait absurde ou malhonnête ! La conclusion doit bien se rapporter aux conditions de l'essai : donc ici, on aurait raison de dire que la mortalité n'est pas différente quand on saute d'un avion à l'arrêt... Méfions-nous de bien lire les articles, car les biais d'interprétation sont légions !

Enfin, reste ensuite à revenir sur le point de départ : l'étude telle qu'elle a été conçue a-t-elle un intérêt scientifique ? Laissons le lecteur répondre...

1. Yeh RW, Valsdozr LR, Yeh MW, et al. Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial. *BMJ* 2018 ; 363 : k5094.



Que retenir pour notre pratique ?

- Voici une étude bien faite pour inciter les investigateurs cliniciens à être rigoureux dans l'organisation de leurs protocoles d'études... et les praticiens à être attentifs dans la lecture des comptes rendus !

Les cas de tétanos en France ces dernières années

• Mots clés: tétanos; vaccination; mortalité [tetanus; vaccinations; mortality]

Le tétanos reste une maladie dramatique pour laquelle il n'existe aucun traitement, ce qui nous rappelle l'importance de la vaccination. Sa mortalité, liée à l'absence de couverture vaccinale, reste grande dans les pays non développés. Où en est-on sur le plan épidémiologique en France ?

Le nombre de cas annuel de tétanos en France était encore de l'ordre de 500 en 1968 et sa mortalité atteignait 100 par an au début des années 1980. Une analyse publiée dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire a recensé les cas déclarés à la pharmacovigilance (déclaration obligatoire) au cours des années 2012 à 2017 : un total de 35 cas de tétanos a été déclaré sur les 6 ans (soit entre

3 et 10 par an, ce qui correspond à environ 1 cas pour 10 millions d'habitants), parmi lesquels 8 sont décédés, soit une létalité de 23 %. Une majorité est survenue chez des personnes âgées (71 % avaient 70 ans ou plus), mais, bien que la vaccination soit obligatoire en France avant l'âge de 18 mois (depuis 1940), 3 cas avaient moins de 10 ans...

En ce qui concerne la porte d'entrée, il s'agissait de blessures (77 % des cas) et de plaies chroniques (20 %) – notamment ulcères variqueux ou blessures lors de jardinage. Dans 3 % des cas, la porte d'entrée n'a pas été identifiée. Tous les cas dont le statut vaccinal a pu être documenté étaient non ou mal vaccinés.

1. Antona D, Maine C, Lévy-Bruhl D. Le tétanos en France entre 2012 et 2017. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; (42) : 828-33. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/42/2018_42_1.html.



Que retenir pour notre pratique ?

- Gardons en mémoire que le tétanos déclaré reste au-dessus de toute possibilité thérapeutique, ce qui fait bien ressortir l'obligation de la prévention, par un vaccin en l'occurrence très efficace et sans danger, dont on retrouve ici l'impact positif en santé publique.

Dépistage du cancer de la prostate : résultat d'un suivi de cohorte de 19 ans

• Mots clés: tumeurs de la prostate; dépistage [prostatic neoplasms; screening]

Nouvelle analyse d'une cohorte européenne testant l'intérêt d'un dépistage organisé du cancer de la prostate (avec dosage systématique du PSA) chez des hommes de plus de 54 ans, avec un long suivi médian (19 ans).

On sait que ce dépistage systématique est encore sujet à discussion, de récentes publications (notamment venant de l'étude PLCO) ayant montré certes une augmentation du nombre de petits cancers détectés, mais sans retentissement sur la mortalité et au prix d'une augmentation de certains effets indésirables liés aux procédures de biopsie.

L'intérêt de cette étude [1] (dite étude de cohorte 1 pilote européenne pour le screening du cancer de la prostate – ERSPC), menée par une équipe de Rotterdam, a comme intérêt d'avoir un suivi non négligeable (19 ans) après avoir enrôlé 1134 hommes dans les années 1991 et 1992. Les hommes devaient avoir au départ un taux de PSA < 10 ng/mL et n'avoir pas eu d'antécédent de cancer prostatique. Ils étaient

randomisés en deux groupes : « screening » (ce qui impliquait, tous les 4 ans jusqu'à 74 ans, toucher rectal, dosage de PSA et examen échographique) et simple suivi avec explorations « à la demande ». L'âge moyen de la cohorte initialement relativement élevé (64 ans) explique que 63 % des sujets sont décédés dans la période (essentiellement du fait d'autres pathologies).

Les risques relatifs de forme métastatique et de mort liée au cancer de la prostate étaient en gros réduits de moitié dans le groupe screening : respectivement 0,46 (0,19-1,11) et 0,48 (0,17-1,36). Comme le reconnaissent les auteurs, ces résultats, bien que non négligeables, ne sont pas statistiquement significatifs, du fait en réalité d'un nombre insuffisant de sujets pour une telle étude épidémiologique.

Il se confirme bien que ce type de dépistage décèle plus de cancers (71 contre 57), plus tôt, avec des masses plus faibles (dans la classification TNM). Mais elle confirme aussi que la morta-

lité de ce cancer reste globalement faible (respectivement 5 cas contre 11 pour les deux bras), ce qui explique que l'on ait du mal avec un millier de sujets à obtenir une significativité statistique. D'autre part, il n'a pas été fait, dans cette cohorte, d'analyse des effets indésirables des procédures. On attend peut-être d'en savoir définitivement plus avec les résultats de l'ensemble de l'étude européenne, plus vaste que cette « phase pilote 1 »).

1. Osse DF, Remmers S, Schröder FH, Kwast T van der, Roobol MJ. Results of prostate cancer screening in a unique cohort at 19 yr of follow-up. *Eur Urol* [Internet]. 2018.



Que retenir pour notre pratique ?

- Nouvelle étude montrant que le dosage du PSA permet de détecter plus tôt le cancer de la prostate. Attendons la prochaine avant de décider si le « jeu en vaut la chandelle ».

Une revue Cochrane sur les inhibiteurs de la phosphodiesterase dans l'hyperplasie bénigne de la prostate

• Mots clés: prostatisme; inhibiteurs de phosphodiesterase 5 [prostatism; inhibitors, phosphodiesterase 5]

Le traitement des hypertrophies prostatiques très symptomatiques comporte les alpha-bloquants (AB) et les

inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-AR). Les inhibiteurs de phosphodiesterase (PDEI), couramment employés

dans les dysfonctions érectiles, ont obtenu récemment une AMM dans cette indication.

Une revue *Cochrane* a analysé 16 études randomisées comparant ces différentes familles médicamenteuses dans l'amélioration des symptômes de « prostatisme », en utilisant les scores IPSS (International prostate symptom score, score allant de 0 (asymptomatiques) à 35 pour les plus mauvaises tolérances) et BPHII (*Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index*), entre elles ou *versus* placebo.

La comparaison entre PDEI et placebo (11 essais et 4 293 sujets, avec des suivis de 6 à 12 semaines) montre une petite amélioration des symptômes dans le groupe expérimental (avec une diminution du score de 1,2 à 5,1), avec une faible fiabilité, de même que le score BPHII (pour 3 646 patients, avec une même faible certitude). Il semble aussi exister un petit excès d'effets indésirables (Risque relatif de 1,42 [1,21-1,67] par rapport au placebo).

Comparé aux alpha-bloquants (AB) (4 essais et 933 sujets inclus), les effets

symptomatiques, comme la fréquence des effets secondaires des PDEI semblent comparables.

Quand ils sont associés aux AB ou aux 5-AR, les PDEI semblent améliorer un peu plus le score IPSS qu'AB ou 5-AR seuls, mais ici aussi avec une faible certitude, et sans donnée significative sur le score BPHII, sans augmentation significative des effets secondaires (avec des suivis souvent courts : 4 à 12 semaines).

Les auteurs, dans leurs conclusions, notent donc que les inhibiteurs de phosphodiesterases pourraient améliorer les symptômes prostatiques comme les AB, avec une fréquence d'effets secondaires proche, mais avec une certitude faible. Surtout, ils soulignent un suivi relativement court dans toutes les études. Or, il a été décrit la possibilité d'effets indésirables sévères à long terme, comme la survenue de mélanomes. L'association avec les autres médicaments

utilisables n'apportent pas d'avantage évident. Enfin, ils soulignent que dans 8 essais sur 11 comportant un placebo, celui-ci a obtenu des effets positifs (avec réduction d'au moins 3 points du score IPSS).

Ils attendent donc des suivis à plus long terme pour une conclusion définitive.

1. Paanaik S, Mavuduru RS, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 11 : CD010060. Doi : 10.1002/14651858.CD010060.pub2.



Que retenir pour notre pratique ?

- Inhibiteurs de phosphodiesterases et troubles prostatiques : il est urgent d'attendre.

Une étude modélisée du rapport bénéfice/risque des statines en prévention primaire cardiovasculaire

• Mots clés: statines; maladies cardio-vasculaires; prévention et contrôle [statins, HMG-CoA; cardiovascular diseases; prevention and control]

Les nombreuses études montrant l'intérêt des statines chez les patients athéroscléreux pour réduire le risque des complications cardio-vasculaires n'ont pas bien permis de préciser les risques iatrogènes et les méthodes statistiques ayant établi les taux de risques justifiant un traitement en prévention primaire ne sont pas toujours claires.

Les auteurs ont ici réalisé une vaste méta-analyse pour apprécier, dans un modèle mathématique, le rapport bénéfice/risque des statines en prévention primaire. Les études concernaient des sujets de 40 à 75 ans sans antécédent cardiovasculaire (CV), avec comme perspective la réduction des complications CV graves à échéance de 10 ans. Par un modèle mathématique, ils ont recherché le taux de risque estimé à partir duquel le bénéfice/risque dépasse 60 % (en faveur d'une recommandation à utiliser une statine) ou au contraire reste inférieur à 40 % (risque supérieur au bénéfice espéré).

Leur résultat montre que cela dépend bien sûr de certains contextes individuels et avant tout de l'âge (le rapport est faible au-delà de 70 ans) et du sexe (risque supérieur chez l'homme), mais tend à recommander la prescription de statines à un score de risque CV plus sévère que ce que donnent les recommandations. Là où celles-ci les fixent à 7,7-10 % de risque à 10 ans, cette étude les porte à 14 % pour les plus jeunes (44-50 ans) et jusqu'à 21 % pour les plus de 70 ans. Le bénéfice/risque est aussi variable selon le type de statine : 14 et 17 % respectivement pour atorvastatine et rosuvastatine, et monte à 18 et 20 % pour pravastatine

et simvastatine.

1. Yebo HG, Aschmann HE, Puhon MA. Finding the balance between benefits and harms when using statins for primary prevention of cardiovascular disease: a modeling study. *Ann Intern Med* 2018. doi : 10.7326/M18-1279



Que retenir pour notre pratique ?

- Si les statines ont prouvé leur intérêt préventif pour les sujets à risque cardio-vasculaire, cette étude montre qu'en tout cas en prévention primaire les recommandations de début de traitement pourraient être revues vers moins de précipitation : il y a sans doute un excès de prescription, notamment chez les sujets de plus de 70 ans !

Une étude de cohorte évaluant le risque d'hémorragie digestive haute sous anticoagulant et l'intérêt préventif d'un inhibiteur de la pompe à protons

• Mots clés: hémorragie gastro-intestinale; anticoagulants oraux; effets secondaires; inhibiteur de la pompe à protons [gastrointestinal hemorrhage; oral anticoagulants; adverse effects; proton pump inhibitors]

Le principal risque grave des traitements anticoagulants est représenté par les hémorragies gastro-intestinales hautes.

Les auteurs (de la faculté de médecine de Nashville, sponsorisés par divers collègues scientifiques et sans subvention de l'industrie) se sont intéressés

– de façon rétrospective [1] – à la fréquence des hospitalisations induites par cette complication chez des malades sous anticoagulants en éva-

lant d'une part le risque relatif selon l'anticoagulant, d'autre part l'effet préventif éventuel d'une association à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), qui a montré son intérêt en association aux anti-vitamine K [2].

L'étude a concerné les sujets de plus de 30 ans, traités, entre janvier 2011 et fin septembre 2015, par l'un des anticoagulants suivants : apixaban, dabigatran, rivaroxaban ou warfarine, et adhérents à l'organisme d'assurance fédéral américain Medicare.

Le critère d'évaluation analysé était une hospitalisation pour un saignement en rapport avec une œsophagite, un ulcère peptique ou une gastrite. Étaient exclus de l'étude les malades atteints d'insuffisance rénale ou ayant déjà été soignés pour une affection gastro-intestinale ou ayant déjà souffert d'un saignement digestif. Un peu plus de 1,6 millions de patients ont été inclus, correspondant à 1 713 183 épisodes de prises d'anticoagulants. L'indication était une fibrillation auriculaire pour 74,9 % des cas et

56,1 % étaient des femmes. Le suivi a concerné 754 389 personnes/années sans IPP et 264 447 personnes/années avec IPP.

En ce qui concerne le risque relatif en fonction de l'anticoagulant utilisé, le nombre d'hospitalisations le plus élevé a été constaté avec le rivaroxaban (144 cas pour 10 000 personnes/années), significativement supérieur (RR et intervalle de confiance > 1) par rapport au dabigatran, l'apixaban et la warfarine, mais le risque était près de 2 fois moins élevé avec l'apixaban qu'avec le dabigatran ou la warfarine.

Enfin l'association à un IPP est associée à une diminution significative de la fréquence des hospitalisations pour hémorragies digestives hautes (RR = 0,66 [0,62-0,69]), ceci quel que soit l'anticoagulant utilisé.

Il faut se rappeler qu'il s'agit ici d'une étude rétrospective, même si l'importance de la cohorte (plus d'1,6 millions de sujets) n'est pas négligeable.

1. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018 ; 320 (21) : 221-30.

2. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016 ; 151 (6) : 1105-12. doi : 10.1053/j.gastro.2016.08.054



Que retenir pour notre pratique ?

- Au moins chez les sujets pour lesquels on peut envisager un risque accru d'hémorragie digestive haute, au moment de prescrire un anticoagulant, il n'est sans doute pas inintéressant de savoir que le risque est plus fort avec le rivaroxaban et moindre avec l'apixaban, et que la co-prescription d'un IPP pourrait encore le réduire.

Comment expliquer la courbe paradoxale liant IMC et mortalité ?

• Mots clés : indice de masse corporelle ; obésité ; maigreur ; mortalité [body mass index ; obesity ; thinness ; mortality]

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs bien reconnus de mortalité, augmentant les risques d'affections cardio-vasculaires et de cancers. Mais il a été montré que l'indice couramment utilisé (IMC, ou BMI en anglais) était paradoxalement associé aussi à une augmentation de la mortalité dans les valeurs basses.

La question qui a intéressé un ensemble de chercheurs américains (essentiellement nutritionnistes et épidémiologistes) était de savoir si cette apparence de courbe en U reliant IMC et mortalité pouvait s'expliquer par une explication plus fine que celle globalement évaluée par l'indice : celle du rapport entre masse maigre et masse grasse. Ils ont mis en place une importante enquête épidémiologique prospective sur 25 ans [1]. Ils ont observé une vaste cohorte de professionnels de santé qui a inclus 38 006 hommes et utilisé des équations anthropométriques, précédemment validées dans une étude faite sur plus de 7 000 Américains, pour évaluer quantitativement masse grasse et

masse maigre par rayons X [2] dans la composition du corps. Elle retrouve ce qu'on connaît bien : la proportion considérable de surpoids ou d'obésité aux États-Unis (deux tiers des américains !).

Les résultats de l'étude confirment le lien très significatif entre l'augmentation de la masse grasse et la mortalité globale, la mortalité par cancer et par affection respiratoire et encore davantage pour la mortalité par affections cardio-vasculaires. Si l'on se borne à l'indice IMC, on retrouve une courbe en U pour la mortalité globale, mais qui est liée essentiellement aux pathologies cardiovasculaires. En revanche, la courbe de la mortalité par cancer reste très proportionnelle à l'indice IMC et la courbe de mortalité respiratoire est au contraire décroissante avec l'augmentation de l'IMC comme avec l'augmentation de la masse maigre.

On voit ainsi que l'IMC n'est pas tout à fait suffisant pour apprécier l'espérance de survie et que notamment la

diminution de la masse maigre est liée à la mortalité respiratoire.

1. Lee DH, Keum N, Hu FB, et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: prospective US cohort study. *BMJ* 2018 ; 362 : k257

2. Lee DH, Keum N, Hu FB, et al. Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2006. *Br J Nutr* 2017 ; 118 : 858-66.



Que retenir pour notre pratique ?

- L'IMC reste un bon marqueur pronostique de la mortalité cardio-vasculaire et, surtout, de cancer. Mais la courbe de mortalité montre un aspect en U dû à l'augmentation de la mortalité cardiaque et surtout respiratoire chez les sujets à faible masse grasse.

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