

Rhumatisme et ulcère gastro-duodénal : un essai thérapeutique

La survenue d'ulcères gastro-duodénaux au cours de traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est un important problème de santé publique, étant donnée la fréquence tant des maladies rhumatismales dans les populations vieillissantes de notre monde que l'on désire traiter par ces molécules, que de la maladie ulcéreuse. L'infection par *Helicobacter pylori* est fréquente chez les patients traités par les AINS qui développent des ulcères et la question d'un rôle pathogénique de ce germe restait posée [1]. Un essai thérapeutique contrôlé pratiqué à Hong Kong apporte de très précieuses enseignements [2].

La population de départ de l'essai était composée de sujets n'ayant jamais pris d'AINS pour une période supérieure à un mois. Furent gardés dans l'essai tous les sujets chez lesquels la recherche d'*H. pylori* était positive à l'endoscopie gastro-intestinale supérieure avec biopsie de l'antré, et ne présentant pas d'ulcère (rupture de la muqueuse de plus de 5 mm de diamètre). Les sujets éligibles furent alors divisés au hasard en deux groupes : le premier fut traité directement par le naproxen, à la dose de 750 mg/jour, en trois prises pendant 8 semaines ; le second groupe fut traité pendant 8 jours contre *H. pylori* (citrate de bismuth 120 mg, tétracycline 500 mg, métronidazole 400 mg, *per os* en 4 prises) avant les 8 semaines de traitement par naproxen. A la fin de l'essai, une nouvelle endoscopie digestive avec biopsies de l'antré gastrique était pratiquée. Les détails de l'essai thérapeutique sont inscrits sur la *figure 1*. Le détail des résultats, quant au développement d'ulcères, est donné dans le *Tableau I*. Ils montrent de façon claire l'interaction positive entre le

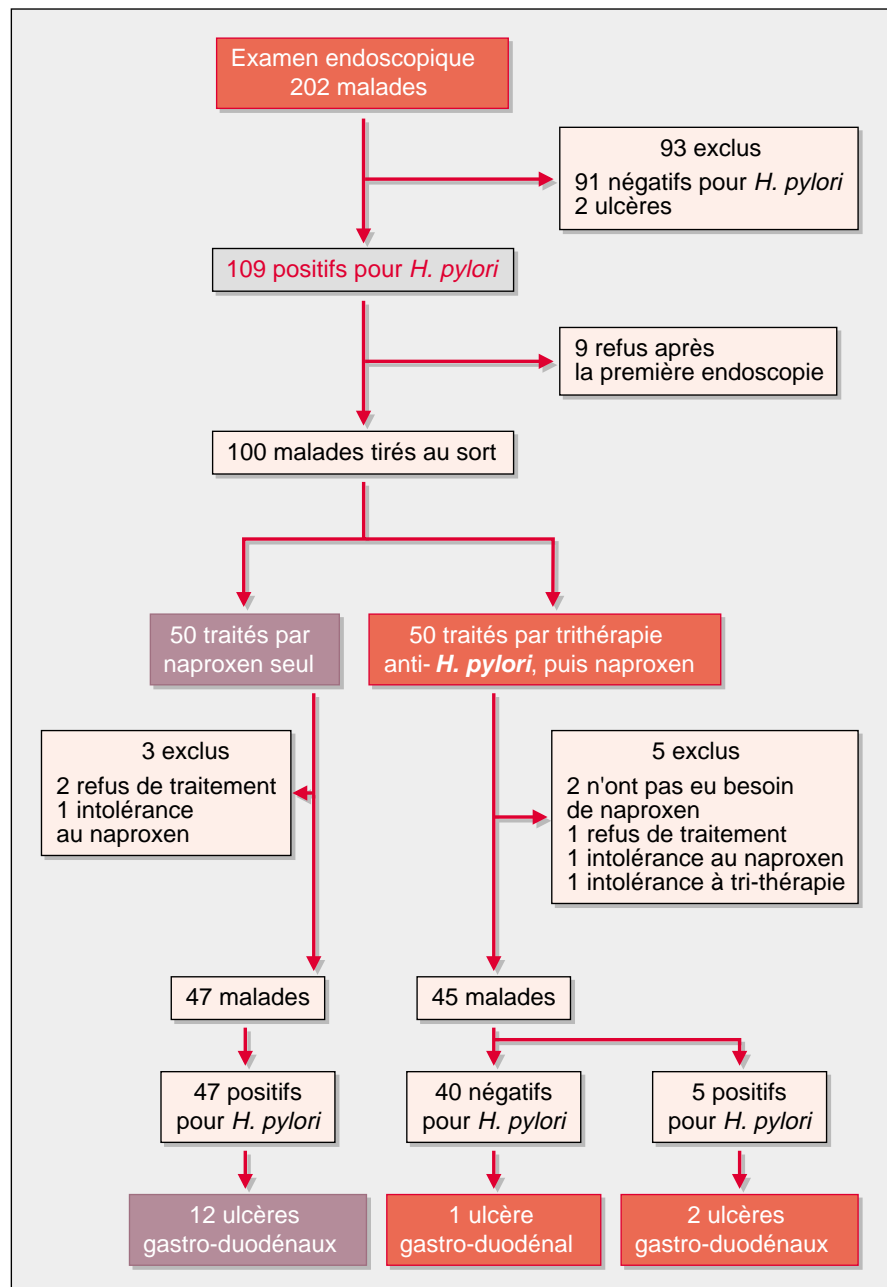


Figure 1. Description de l'essai thérapeutique.

Tableau I		
ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX ACQUIS AU COURS DE L'ESSAI		
	Naproxen seul n = 47	Traitement anti- <i>H. pylori</i> puis naproxen n = 45
Nombre d'ulcères	12 (26%)	3 (7%)
gastriques	9	3
duodénaux	2	0
gastriques et duodénaux	1	0
Ulcers symptomatiques	6 (13%)	1 (2%)
douleur	5	1
saignements	1	0
Estomac		
hémorragie sous-épithéliale	6	2
érosions	15	18
Duodénum		
hémorragie sous-épithéliale	1	0
érosions	4	6

développement d'ulcères au cours des traitements par AINS et la présence d'*H. pylori*. On peut donc penser que la présence de ce germe augmente de façon importante l'effet délétère des AINS sur la muqueuse gastrique. Son éradication préalable à un traitement par AINS apparaît tout à fait souhaitable... mais l'endoscopie digestive préalable au traitement des rhumatisants serait un geste un peu lourd. Il pourrait, semble-t-il, être avantageusement remplacé par un test sérologique.

E.B.

1. Mignon M. *Helicobacter pylori* et maladie ulcéreuse : cause absolue ou co-facteur physiopathologique majeur? *Med Sci* 1995; 11 : 113-8.
2. Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, To KF, Yung MY, Leung VKS, Lee YT, Chan CSY, Li EKM, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997 ; 350 : 975-9.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le site de liaison de l'angiogénine à son récepteur est attiré par son peptide complémentaire : vers une nouvelle stratégie anticancéreuse ?** Une interaction s'exerce entre un peptide et sa séquence peptidique complémentaire (déduite de la séquence d'ARNm antisens de ce peptide). En effet, un acide aminé hydrophobe pouvant être déduit du codon d'un acide aminé hydrophile, et *vice versa* [1], le peptide et son complémentaire présentent alors des profils d'hydrophobie inverse (*m/s n° 5, vol. 3, p. 299*). Une collaboration américano-coréenne a astucieusement tiré profit de ce phénomène pour élaborer de nouveaux antagonistes de l'angiogénine, une protéine de la superfamille des RNases impliquée dans la néovascularisation et donc la croissance des tumeurs cancéreuses solides [2]. Deux peptides complémentaires du site de liaison de l'angiogénine humaine à l'actine (protéine qui, dans les cellules endothéliales, sert de récepteur de

l'angiogénine) ont ainsi prouvé leur capacité d'antagonisme vis-à-vis de l'angiogénine : l'un désigné chANG est dérivé de l'ARNm antisens correspondant aux acides aminés 58-70 de l'angiogénine (traduit de 5' en 3'), l'autre, désigné chGNA, étant son inverse (traduit de 3' en 5') [3]. La relation hydrophobie inverse théorique entre ces deux peptides et la séquence 58-70 de l'angiogénine humaine, se traduit effectivement par une interaction spécifique de forte affinité entre ces peptides. Fait intéressant, chANG et chGNA sont capables d'inhiber l'interaction de l'actine avec l'angiogénine, sans inhiber l'activité RNase de l'angiogénine. Mieux, dans un modèle d'angiogenèse sur la membrane chorioallantoïque d'embryon de poulet (test CAM pour *chorioallantoic membrane*), les peptides chANG et chGNA inhibent totalement l'activité de néovascularisation de l'angiogénine humaine recombinante ou synthétisée par les cellules PC 3 (issues d'un adénocarcinome

de prostate humaine), la vascularisation préexistante n'étant pas altérée. La cytotoxicité de ces peptides complémentaires a été mise hors de cause dans un test de croissance et d'adhérence des cellules PC 3 à l'angiogénine, une propriété de l'angiogénine peut être impliquée dans le développement des métastases tumorales. Les peptides chANG et chGNA sont donc capables *in vitro* de neutraliser l'action angiogénique de l'angiogénine, et pourraient jouer le rôle d'antagoniste potentiel dans le processus de néovascularisation des tumeurs. Une nouvelle voie d'investigation dans le traitement des cancers solides ne vient-elle pas de s'entrouvrir ?

- [1. Blalock JE, Smith EM. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 121 : 203-7.]
- [2. Dreyfus JC. *Med Sci* 1988 ; 4 : 318-9.]
- [3. Gho YS, Chae CB. *J Biol Chem* 1997; 272 : 24294-9.]