

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

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur... Urgence à bord!

- Une urgence médicale survient dans 1 vol sur 604.
- Près de 100 passagers sur 1 million sont concernés.
- Causes les plus fréquentes: syncopes, 33%; troubles gastro-intestinaux, 15% (surtout diarrhée); troubles respiratoires, 10% (y compris maladies thromboemboliques).
- Les arrêts cardio-circulatoires sont rares (0,2% des urgences à bord).
- Physiopathologie: environnement hypoxique correspondant à un séjour à une altitude de 1600 à 2500 mètres; baisse de la saturation en oxygène à 93% chez les personnes en bonne santé; stase veineuse; déshydratation; indisponibilité préexistante.

JAMA 2018, doi:10.1001/jama.2018.19842.

Rédigé le 13.01.2019.

Pertinents pour la pratique

Controverses relatives à la vitamine D: toujours en suspens

Comme déjà mentionné à plusieurs reprises dans le «Sans détour», les études interventionnelles ayant évalué la vitamine D en termes d'effets musculo-squelettiques (voir FMS 1-2/2019 [1]) et de différents effets pléiotropes (système cardiovasculaire, cancers, maladies inflammatoires, défenses contre les infections) se sont pour l'instant révélées très décevantes. Un bref résumé instructif sur les données incertaines actuellement disponibles nous en fournit un bon aperçu [2]. L'élément le plus pertinent d'un point de vue pratique est l'incertitude persistante concernant les concentrations cibles optimales de 25(OH)-vitamine D dans le sang, mais il est plus que probable que des apports adéquats en vitamine D soient déjà assurés à des valeurs inférieures à celles indiquées aujourd'hui (par ex. 50–75 nmol/l). Ce travail nous rappelle également que les valeurs cibles optimales ne sont pas du tout connues pour le traitement de l'ostéoporose. En outre, différentes questions relatives à la qualité de l'analyse de cette hormone difficile à déterminer restent encore ouvertes. La meilleure méthode semble être le dosage de l'hormone libre (par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse,

une méthode plus complexe pour le laboratoire), dont la précision est supérieure au dosage de la vitamine D totale par tests immunologiques.

Les auteurs ne voient pas de raison de s'écarter de la recommandation posologique actuelle (vitamine D₃): enfants en bas âge 400 U, personnes de moins de 70 ans 600 U et personnes de plus de 70 ans 800 U (dose à chaque fois indiquée par jour). Il est aussi probablement possible de renoncer à la supplémentation en vitamine D durant les mois d'été, du moins chez les personnes de moins de 70 ans. Se reporter également à la prochaine discussion!

1 Forum Med Suisse 2019, doi.org/10.4414/fms.2019.08029.

2 JCEM, doi.org/10.1210/jc.2018-01414.

Rédigé le 17.12.2018.

Prévention des maladies cardiovasculaires et néoplasiques: pas de bénéfice des acides gras oméga-3 et de la vitamine D dans la prévention primaire

Pendant une période de suivi médiane de plus de 5 ans, une étude a évalué l'influence d'une prise journalière de vitamine D₃ (2000 U/jour, [1]) ou d'acides gras hautement insaturés (marins ou acides gras oméga-3, 840 mg/jour [2]), en tant que prophylaxie primaire, sur le taux de maladies cardiovasculaires ou de maladies cancéreuses chez plus de 25000 participants. Aucune des deux interventions n'a conduit à une réduction des maladies mentionnées pendant la période de suivi. Ces deux interventions n'ont pas non plus présenté d'effets néfastes (pour les acides gras, pas de tendance accrue aux hémorragies et pour la vitamine D, pas d'incidence accrue de calculs rénaux ou d'hypercalcémie), mais étaient néanmoins plus coûteuses. L'honneur des acides gras oméga-3 est toutefois sauf, étant donné qu'un article paru dans le même numéro du *New England Journal of Medicine* [3] rapporte une réduction significative des événements cardiovasculaires (y compris mortalité) dans le cadre de la prise d'acides gras hautement insaturés stables et hautement purifiés (acide éthyleicosapentaénoïque, étude randomisée et contrôlée contre placebo). Les patients étaient atteints d'hypertriglycéridémie malgré un traitement concomitant par statines (étude REDUCE-IT). L'acide éthyleicosapentaénoïque était néanmoins associé à une

augmentation hautement significative ($p = 0,004$) de l'incidence de la fibrillation auriculaire.

1 NEJM 2019, doi:10.1056/NEJMoa1809944.

2 NEJM 2019, doi:10.1056/NEJMoa1811403.

3 NEJM 2019, doi:10.1056/NEJMoa1812792.

Rédigé le 11.01.2019.

Mesures de la pression artérielle sur 24 h: composer avec les données manquantes

Dans le cadre de la mesure de la pression artérielle sur 24 h, les données manquantes (problèmes techniques, etc.) sont notoires. La Société Européenne d'Hypertension recommande de répéter la mesure si (1.) moins de 70% des mesures ont été effectuées, (2.) moins de 20 mesures ont été enregistrées pendant la période de veille, et (3.) moins de sept mesures ont été enregistrées pendant le sommeil. Dans le cadre d'une étude empirique menée auprès de 360 patients atteints de maladie rénale chronique et de 38 contrôles sains, il s'est avéré que la sélection aléatoire de 26 mesures sur la période de 24 heures était associée à une probabilité de 95% que la valeur systolique moyenne corresponde à plus ou moins 5 mm Hg près et que la valeur diastolique corresponde à plus ou moins 3,5 mm Hg près aux valeurs moyennes d'une mesure complète (toutes les 20 minutes pendant la journée et tous les 30 minutes pendant la nuit). Voilà donc des pistes pour décider si une mesure donnée est exploitable (et ne doit peut-être plus être répétée).

Kidney Int. 2018, doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.021.

Rédigé le 18.12.2018.

Moins bonne évolution en cas de mise en évidence échographique de plaques asymptomatiques dans l'artère carotide?

Dans une étude ayant inclus 3532 participants suédois (âgés de 40, 50 ou 60 ans) présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire conventionnel et ayant été répartis en deux groupes et suivis pendant 1 an, les scores de risque cardiovasculaire (Framingham et «European Systematic Coronary Risk Evaluation») se sont dégradés significativement dans le groupe avec mise en évidence initiale de plaques, ce qui pourrait indiquer une évolution plus agressive [1]. Étant donné que l'imagerie serait encore plus tributaire de l'examineur dans le cadre de l'échographie par rapport aux autres méthodes (cf. «Sans détour» FMS 5–6 sur le thème de l'IRM en cas de douleurs lomboradiculaires [2]), la plus petite différence significative entre valeur normale et valeur pathologique avérée de cette méthode est naturellement intéressante, mais l'étude ne donne pas d'indication à cet égard.

1 Forum Med. Suisse 2019, doi.org/10.4414/fms.2019.08048.

2 Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32818-6.

Rédigé le 12.01.2019.

Pour les médecins hospitaliers

Rupture du tendon d'Achille: traitement chirurgical ou conservateur?

Dans la population des personnes d'âge moyen physiquement actives, les ruptures du tendon d'Achille sont relativement fréquentes (31/100 000/an) et connaissent une augmentation globale, notamment du fait de l'activité physique accrue des personnes âgées. La rupture survient la plupart du temps dans une région mal vascularisée à 2–7 cm en direction crâniale de l'insertion du tendon sur le calcaneus. Souvent, elle ne survient pas seulement en raison du traumatisme, mais également sur fond d'altérations dégénératives préexistantes pouvant notamment être la conséquence de traitements par glucocorticoïdes ou fluoroquinolones. Le diagnostic est la plupart du temps clinique, et il est complété par une échographie ou une IRM. Comment traiter? Selon une métaanalyse (10 études randomisées avec 944 patients et 19 études observationnelles avec près de 15 000 patients), le risque de rerupture était plus faible avec l'approche chirurgicale (2,3 vs 3,9%, le «number needed to treat» était de 65 et donc tout de même relativement élevé). Le groupe traité par chirurgie présentait toutefois également plus de complications, principalement des infections (2,8%). Nous en voilà donc au même point? Qui entreprendra une étude prospective dont la pertinence sera suffisante (nombre de cas et longue période de suivi)?

BMJ 2019, doi.org/10.1136/bmj.k5120.

Rédigé le 13.01.2019.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Pourquoi certains antidépresseurs entraînent-ils une prise de poids (mirtazapine)?

Avant tout en cas de traitement à long terme, la prise de poids et les altérations métaboliques associées sont des conséquences qui font souvent échouer le traitement par ces médicaments au demeurant bien tolérés. Jusqu'à présent, nous ne savons pas précisément si la prise de poids est la conséquence d'un effet stimulant sur l'appétit ou d'effets métaboliques médicamenteux directs (via l'inhibition de la recapture de la sérotonine, entre autres). Une étude livre aujourd'hui une explication du moins partielle: chez 10 volontaires sains de sexe masculin strictement contrôlés (régime standard, rythme sommeil/veille et activité physique définie), la prise de 30 mg de mirtazapine (Remeron®) par jour a conduit à une hausse de l'appétit, ainsi qu'à un penchant pour les sucreries. Selon les résultats calorimétriques indirects, les glucides sont devenus le

substrat énergétique privilégié sous mirtazapine. En outre, la libération d'insuline et de peptide C en réponse aux repas standardisés était significativement plus élevée sous mirtazapine.

JCI Insight 2019, doi:10.1172/jci.insight.123786.

Rédigé le 14.01.2018

Toujours digne d'être lu

Infections aiguës et risque d'infarctus du myocarde

Une revue actuelle et digne d'être lue nous rappelle que la survenue d'infarctus du myocarde est significativement accrue après les infections fréquentes (infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, infections urogénitales) [1]. Entre 7 et 8% des patients hospitalisés qui présentent une pneumonie à pneumocoques seraient victimes d'un infarctus du myocarde et la tropopone ne reflèterait donc pas un trouble de la perméabilité des cardiomyocytes ou même une «myocardite associée». Il est intéressant de noter que ce risque perdure pendant des années dans le cadre de certaines infections, surtout invasives et sévères, mais peut manifestement aussi être réduit par le biais des vaccins correspondants (par ex. pneumocoques, grippe). Il y a près de 20 ans déjà, des cardiologues qui exerçaient et exercent toujours à Saint-Gall (Prof. P. Ammann et Prof. H. Rickli) avaient rapporté que les syndromes coronariens aigus surviennent plus fréquemment après des infections fébriles, des altérations athéromateuses étant souvent absentes ou très discrètes à l'angiographie (à l'époque appelés MINC pour «myocardial infarction with normal coronary arteries») [2].

1 NEJM 2019, doi:10.1056/NEJMra1808137.

2 Chest 2000, doi.org/10.1378/chest.117.2.333.

Rédigé le 15.01.2019.

Cela nous a moins réjouis

Coagulopathie potentiellement fatale induite par les cannabinoïdes

Dans le «Sans détour» (voir FMS 46/2018 [1]), nous avons déjà fait état de cet effet indésirable potentiellement fatal (avec le premier cas observé dans l'Etat américain de l'Illinois le 8 mars 2018) suite à l'ajout d'une coumarine d'action ultra-longue (brodifacoum, pour prolonger la durée de persistance dans l'organisme des cannabinoïdes). Entre-temps, la situation s'est transformée en petite épidémie (324 cas rapportés, la plupart survenus dans des Etats à l'Est du Mississippi) [2]. En accord avec le taux élevé de récurrences d'abus de drogues, il y a des patients qui présentent à nouveau une

élévation de la concentration de coumarine sous administration ambulatoire de vitamine K.

Quelqu'un a-t-il observé un tel cas en Suisse? En cas de consommation de cannabis révélée par l'anamnèse: Abordez-vous la question du danger des cannabinoïdes synthétiques?

1 Forum Med Suisse 2018, doi.org/10.4414/fms.2018.03420.

2 CDC 2018, <https://content.govdelivery.com/accounts/USCDC/bulletins/21e1a0f>.

Rédigé le 17.12.2018.

Plume suisse

Quelles cellules cancéreuses circulantes entraînent des métastases? Ou de nouvelles missions pour la digoxine?

Lors de la métastatisation hémotogène, un rôle central dans l'apparition de métastases est attribué aux cellules cancéreuses circulant dans le sang, et ce même si elles sont très rares. La probabilité de métastatisation semble augmenter lorsque ce ne sont pas des cellules isolées mais des groupes entiers de cellules néoplasiques, soit de minuscules agglomérats cellulaires («clusters»), qui circulent. Des chercheurs de l'Université de Bâle ont montré que dans ces «clusters», les cellules des patientes atteintes de cancer du sein présentent une absence caractéristique de groupes méthyles (CH_3 ; hypométhylation) dans leur ADN, une caractéristique également présente dans les cellules embryonnaires immatures. Parmi les 2486 (!) médicaments autorisés par la «Food and Drug Administration» (FDA) évalués, les auteurs ont trouvé que les inhibiteurs de la Na^+/K^+ -ATPase ubiquitaire (à savoir la digoxine et l'ouabaine) améliorent la méthylation, réduisent la formation de «clusters» (plus exactement le détachement de ces «clusters» de la tumeur primaire) et, comme cela a été montré dans un modèle murin, inhibent également la formation de métastases. Le mécanisme pourrait résider dans l'entrave des contacts cellule-cellule (liaisons) et ainsi, de la formation de «clusters».

Cell 2019, doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.046.

Rédigé le 12.01.2019.

Cela nous a également interpellés

Les céramides en tant que nouveaux facteurs de risque cardiovasculaire indépendants?

Les céramides sont un groupe de composés lipidiques constitués de sphingosine et d'un acide gras de longueur variable (= sphingolipides). Leur concentration est accrue dans le cadre de multiples facteurs inflammatoires, facteurs de stress et notamment en cas d'obé-

sité. Sur la base d'études expérimentales chez l'animal (modèles génétiques et effet d'inhibiteurs de la synthèse des céramides, tels que la myriocine), un effet accélérateur sur l'athéromatose, l'insulinorésistance et les cardiomyopathies métaboliques leur est attribué. En 2016, un groupe de travail international (Finlande, France, quatre hôpitaux universitaires de Suisse) a rapporté que certaines céramides à chaîne longue et moyenne (par ex. quotient des céramides C18:C16) représentaient un facteur de risque indépendant de la CRP et du LDL de mortalité cardiovasculaire *accrue* [1]. Toutefois, une étude américaine (entre autres «Framingham Heart Study») montre désormais qu'il existe également des céramides (avant tout à longue chaîne, telles que C24) qui sont associées à une *réduction du risque cardiovasculaire*, y compris de la mortalité [2]. L'analyse du risque doit donc se baser sur une analyse différenciée des différents types de céramides. Par ailleurs, pour que les céramides soient établies en tant que marqueur de risque supplémentaire, il est encore nécessaire d'acquérir des données interventionnelles (une modulation de la concentration plasmatique conduit-elle également à une meilleure évolution ou à des adaptations thérapeutiques efficaces?) et de clarifier la question du rapport coût-efficacité.

1 *European Heart Journal* 2016, doi:10.1093/eurheartj/ehw148.

2 *J Am Heart Ass* 2018, doi: 10.1161/JAHA.117007931.

Rédigé le 17.12.2018.

Agence télégraphique médicale

Finastéride

Le finastéride (le premier inhibiteur de la 5-alpha-réductase inhibant la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone plus puissante) a réduit le risque de cancer de la prostate d'environ un quart dans le cadre d'une étude pivot [1]; une augmentation absolue des formes de tumeur plus agressives a toutefois également été constatée. Une observation à long terme de sujets suédois de sexe masculin a *confirmé le risque réduit de cancer* et, fait rassurant, n'a pas trouvé un plus grand nombre de formes agressives sur le long terme [2]. Une autre étude arrive substantiellement aux mêmes conclusions [3].

1 *NEJM*, 2003, doi:10.1056/NEJMoa030660.

2 *JCNI* 2018, doi.org/10.1093/jnci/djy036.

3 *JCNI* 2018, doi.org/10.1093/jnci/djy035.

Risque accru de maladie d'Alzheimer en cas de privation de sommeil chronique?

Oui, d'après des observations chez des souris chez lesquelles la privation de sommeil a conduit à des amas de protéine tau dans le locus coeruleus, initialement touché dans le cadre de la maladie d'Alzheimer.

J Neuroscience 2018, doi-org/10-1523/JNEUROSCI.0275-18.2018.

Influenza A

Contrairement à quasiment tous les autres virus, le virus *Influenza A* (voir fig. 1) peut produire des virions présentant de très grandes différences aussi bien en termes de taille que de composition moléculaire, y compris au sein d'une seule et même cellule infectée. Cela explique donc l'absence d'efficacité des médicaments antiviraux.

Cell 2018, doi:101016/j.cell.2018.10.056.

Tous rédigés le 14.01.2019.



Figure 1: Virion d'Influenza A au microscope électronique. Héritage du Prof. Kurt Bienz, professeur de microbiologie médicale, professeur extraordinaire de virologie à l'Université de Bâle. Nous remercions Madame Jasmine Curti-Bienz pour la mise à disposition de l'image.