

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur... Nouvelles lignes directrices relatives à l'ostéoporose post-ménopausique

Actuellement, il n'y a pas de grandes études interventionnelles en cours, ce qui allonge la demi-vie des lignes directrices, dont la lecture paraît ainsi plus profitable mais pas moins controversée dans certains domaines:

- La consommation de calcium, de vitamine D, d'alcool et de caféine ainsi que l'activité physique n'ont pas d'impact quantifiable sur les mesures de la densité osseuse.
- Le calcium et la vitamine D* n'améliorent pas l'action des médicaments anti-ostéoporotiques.
- En cas de risque élevé de fracture (score FRAX® ou GARVAN) au cours des 10 premières années de post-ménopause, un traitement œstrogénique doit être sérieusement envisagé.
- Le rôle isolé de l'ostéodensitométrie dans la prédiction des fractures n'est toujours pas clairement prouvé, car: son intégration dans le score FRAX n'augmente pas la précision du risque.
- Les variations inter-tests élevées de l'ostéodensitométrie plaident en faveur d'intervalles entre les contrôles plus longs que les 1–2 ans souvent recommandés.
- Les paramètres de remodelage osseux peuvent permettre de déceler précocement des problèmes de non-observance ou d'absence d'efficacité d'un traitement par bisphosphonates.
- Les lignes directrices émanent de la «North American Postmenopause Society» et ont été élaborées par un groupe d'experts prestigieux [1]; une critique digne d'être lue, utile pour la pratique et bienveillante est disponible dans la référence [2].

* Vaut en cas d'apports préexistants suffisants en vitamine D et en calcium.

1 Menopause. 2021, doi.org/10.1097/GME.0000000000001831.

2 Lancet Diabetes Endocrinol. 2021, doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00283-7

Rédigé le 03.11.2021.

Remarque lors de l'impression:

Les articles en rapport avec le SARS-CoV-2 ont dû, comme tous les autres articles, être sélectionnés et discutés 4 semaines avant leur parution. Ils ont cependant pressenti l'évolution actuelle avec l'apparition d'une autre variante dans le contexte d'une nouvelle vague avec le virus Delta. La lecture en vaut donc la peine! Elle peut même nous donner une longueur d'avance sur le virus contre lequel nous avons tendance à courir.

Pertinent pour la pratique

Les non-vaccinés sont un danger pour les vaccinés

Les difficultés à augmenter le taux de couverture vaccinale en Suisse et l'argumentation pseudo-libérale contre une vaccination anti-SARS-CoV-2 sont entre autres l'expression d'un égoïsme croissant qui s'observe d'une manière générale dans notre société. Le fait que la liberté s'arrête ou doive s'arrêter là où elle restreint la liberté d'un nombre pertinent de semblables n'est plus le bien commun de l'éducation ou

du comportement. Il convient de rappeler que plus le réservoir viral (non-vaccinés) reste grand, plus les virus du SARS-CoV-2 sont susceptibles de subir des mutations plus pathogènes. Déjà les infections post-vaccinales qui s'observent actuellement chez les personnes vaccinées sont la conséquence d'une mutation plus agressive (variant Delta). Si le taux de personnes non-vaccinées reste élevé, il est possible que nous assistions à l'apparition de mutants supplémentaires qui seront résistants aux vaccins actuellement disponibles et anéantiront les progrès accomplis, y compris la reprise économique.

La même argumentation plaide en faveur d'un investissement global pour la vaccination très urgente de la population africaine. On ne peut qu'espérer que les mutations existantes dans la protéine S1 (Spike) ne laisseront plus de place à des mutations supplémentaires, peut-être (?) parce que le domaine de liaison au récepteur autorise «seulement» une variation limitée, sans réduire en parallèle l'affinité de liaison et donc l'invasivité. D'après des microbiologistes de premier plan, cela sera certes un jour le cas, mais il reste à voir si ce sera déjà au printemps prochain, comme beaucoup l'espèrent.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2021, doi.org/10.1073/pnas.2114279118.

Rédigé le 07.11.2021.

Réponse en anticorps à une troisième dose de vaccin à ARNm anti-SARS-CoV-2

La réponse en anticorps à deux doses de vaccin à ARNm est inversement proportionnelle à l'âge des sujets vaccinés et elle diminue avec le temps. Les infections post-vaccinales en sont une conséquence avant tout chez les sujets âgés ou les individus ayant une réponse en anticorps sous-optimale pour d'autres raisons. En Israël, les personnes âgées ont reçu une troisième dose à partir de juillet 2021. Chez près de 100 individus ayant un âge médian de 70 ans, la concentration des anticorps anti-S1 était uniquement encore d'environ 65 BAU/ml, mais elle a augmenté de façon impressionnante après la troisième dose de vaccin (Pfizer/Biontech) pour atteindre environ 3600 BAU/ml.

En Suisse, la revaccination des plus de 65 ans est donc assurément bien fondée. Il serait encore mieux d'auto-riser d'une manière générale la troisième dose ou du

moins de revacciner sur une base rationnelle en s'appuyant sur l'évolution du titre d'anticorps après la deuxième dose. Un nombre croissant de Suisses souhaitent réaliser ces tests et les payent de leur propre poche. Cette prise de responsabilité vis-à-vis de l'immunité personnelle et de la protection des autres mériterait un accès immédiat à la vaccination (et au test sérologique remboursé).

* BAU: «binding antibody units»

JAMA. 2021, doi.org/10.1001/jama.2021.19885.

Rédigé le 06.11.2021.

Hyperkaliémie: Que se passe-t-il si l'on arrête les inhibiteurs du SRAA?

Une hyperkaliémie induite par médicaments est associée de façon concentration-dépendante à une mortalité accrue, raison pour laquelle les inhibiteurs du SRAA*, qui sont probablement les principaux médicaments à l'origine d'une hyperkaliémie, sont souvent arrêtés lors de la survenue d'une hyperkaliémie.

Ce n'est pas toujours une bonne idée, car dans l'étude intitulée avec un certain humour nordique SCREAM («Stockholm Creatinin Measurements», près de 5700 participants), les récurrences d'hyperkaliémie étaient certes moins nombreuses, mais au cours des trois ans ayant suivi l'arrêt des inhibiteurs du SRAA, les individus ont présenté un risque accru de mortalité de 10% en valeur absolue (!, «number needed to harm» = 10 sur trois ans) par rapport aux individus ayant continué à prendre ces médicaments.

Voilà des données éloquentes qui invitent à faire preuve de retenue vis-à-vis de l'arrêt des inhibiteurs du SRAA «uniquement» en raison d'une hyperkaliémie. Mais quel dilemme! Une partie des hyperkaliémies surviennent de manière transitoire au cours des premières semaines. Un peu de patience et des contrôles peuvent valoir la peine. Des conseils diététiques, l'évitement des médicaments non stéroïdiens, les administrations concomitantes de diurétiques et éventuellement des chélateurs du potassium doivent être envisagés. Sur le plan pratique, il semble essentiel que les patients reçoivent la consigne d'interrompre temporairement les inhibiteurs du SRAA en cas de maladies intercurrentes (qui peuvent souvent déclencher ou exacerber l'hyperkaliémie), telles que les infections fébriles, la diarrhée ou les vomissements (les deux étant associés à un risque potentiel d'insuffisance prérenale), mais de les reprendre après le rétablissement et un contrôle médical.

* SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone

Am Heart J. 2021, doi.org/10.1016/j.ahj.2021.09.014.

Rédigé le 06.11.2021.

Pour les médecins hospitaliers

Arrêt cardio-vasculaire à l'hôpital

De tels incidents sont associés à une mortalité à court terme, encore durant l'hospitalisation, d'au minimum 25%. Il en résulte fréquemment un stress émotionnel chez les proches et le personnel, et les reproches de la part des proches ne sont pas rares. Des techniques de détection précoce et une bonne formation du personnel peuvent conduire à des évolutions plus favorables.

Toutefois, un traitement médicamenteux véritablement efficace et un consensus au sujet d'un tel traitement font défaut: Dans la plus grande étude réalisée à ce jour, une étude danoise, sur près de 2400 individus victimes d'arrêts cardio-vasculaires aigus, un peu plus de 500 ont été traités de façon randomisée et en double aveugle soit par vasopressine (20 UI) et méthylprednisolone (40 mg), toutes deux par voie intraveineuse, soit par placebo. L'intervention devait être mise en œuvre le plus rapidement possible, mais dans la réalité, cela a tout de même pris huit minutes. Le traitement par vasopressine/méthylprednisolone était significativement plus souvent associé à un retour de la circulation spontanée (42% des cas) par rapport au placebo (33%, $p = 0,03$). Il convient de noter que dans les deux bras de l'étude, seule environ une personne sur dix était encore en vie après 30 jours. De même, il n'y avait pas de différence au niveau de l'effet sur d'autres critères d'évaluation secondaires, tels que l'évolution neurologique. Il reste donc encore un grand potentiel d'amélioration, car l'effet sur la circulation spontanée ne semble pas être durable (résultats en termes de mortalité et d'évolution neurologique après 30 jours à peu près aussi mauvais). En outre, le taux d'exclusion élevé signifie probablement que les résultats ne sont pas généralisables ou alors uniquement partiellement.

JAMA. 2021, doi.org/10.1001/jama.2021.16628.

Rédigé le 01.11.2021.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

SARS-CoV-2: probablement pas un virus neurotrope

L'anosmie aiguë est diagnostique d'un COVID-19 et elle peut survenir de façon isolée ou de pair avec d'autres symptômes du COVID-19. Les cellules cibles du SARS-CoV-2 sont les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire tapissant les fosses nasales et les cellules sustentaculaires au niveau des terminaisons nerveuses du nerf olfactif dans la voûte nasale.

Chez 85 individus qui sont décédés du COVID-19, des échantillons tissulaires de la voûte nasale et du bulbe olfactif ont pu être analysés en l'espace de quelques jours à

la recherche de virus en réplication. Les résultats de l'étude sont univoques: pas de mise en évidence du SARS-CoV-2 dans les neurones olfactifs ou le bulbe olfactif lui-même, contrairement aux cellules sustentaculaires et à l'épithélium cylindrique respiratoire. Ainsi, le SARS-CoV-2 n'est au moins pas neuroinvasif à ce niveau. Les auteurs expliquent l'anosmie déclenchée par le SARS-CoV-2 par une perturbation de la microarchitecture (en raison des cellules sustentaculaires endommagées) des terminaisons nerveuses olfactives dans l'épithélium olfactif. Citation: «... olfactory neurons become [by this mechanism, ed] affected without being infected» [1]. Cette étude conduite chez l'être humain confirme de précédentes observations faites chez l'animal [2].

1 Cell. 2021, doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027.

2 Brain Behav Immun. 2020, doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032.

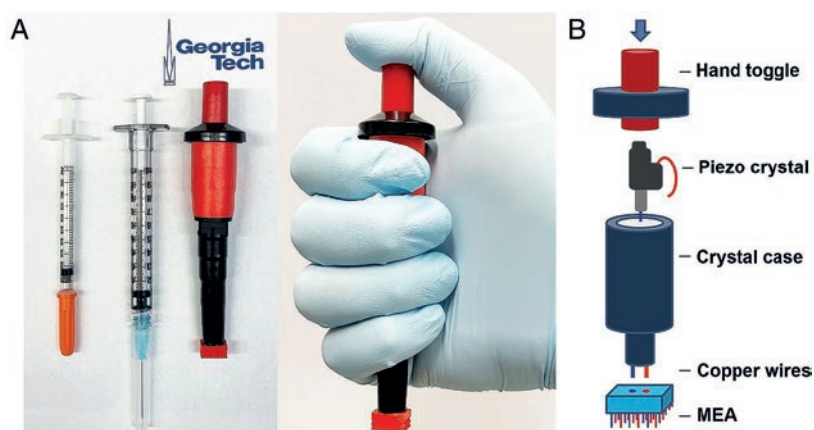
Rédigé le 04.11.2021.

Cela nous a réjouis

Applicateurs transcutanés électroniques

Ces instruments appelés «ePatches» sont utilisés dans la cardiologie (enregistrement ECG), mais de tels dispositifs ont aussi été récemment développés pour l'application transcutanée de vaccins à ADN, par exemple contre le SARS-CoV-2. Il s'agit d'une méthode (cf. illustration) bon marché (= 1 dollar), qui pourrait aboutir à une vaccination (de masse) économe en temps, y compris en cas de bélonéphobie.

L'ADN est appliqué par voie sous-cutanée/transcutanée au moyen d'un processus appelé «électroporation». La



La figure A présente l'«ePatch» vaccinal dont la taille est comparée à celle de seringues à 0,5 et 1,0 ml, ainsi que sa manipulation, tandis que la figure B montre les composants internes de l'«ePatch». Le vaccin est administré dans la peau d'une simple pression de pouce via le MEA (= «microneedle electrode array»).

Illustration: Extrait de la Figure 1 de la publication de Xia D, Jin R, Byagathvalli G, Yu H, Ye L, Lu CY, et al. An ultra-low-cost electroporator with microneedle electrodes (ePatch) for SARS-CoV-2 vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(45):e2110817118. doi: 10.1073/pnas.2110817118. © 2021 the Author(s); published by PNAS; this open access article is distributed under Creative Commons Attribution License 4.0 (CC BY 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

quantité nécessaire d'ADN serait dix fois inférieure à celle requise pour les méthodes classiques d'application sous-cutanée ou intramusculaire. La réponse en anticorps chez des souris ayant reçu une vaccination par électroporation était excellente. Il s'agit donc d'une méthode simple, permettant de réaliser des économies de vaccin et utilisable rapidement à grande échelle. Malheureusement, elle est arrivée trop tard pour l'offensive vaccinale de la Confédération...

Proc Natl Acad Sci U S A. 2021, doi.org/10.1073/pnas.2110817118.

Rédigé le 04.11.2021.

Cela ne nous a pas réjouis

Quand les tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) devraient-elles être opérées?

Ces néoplasies des voies pancréatiques sont considérées comme des précurseurs des adénocarcinomes canaux du pancréas. Au vu des risques chirurgicaux associés à une résection et de la biologie mal comprise, notamment en ce qui concerne l'évolution temporelle jusqu'à la malignité, il se pose la question du moment de la résection. La transformation maligne est plus lente pour les néoplasies localisées dans les ramifications canales que pour celles localisées dans le canal pancréatique lui-même. D'après une étude de cohorte rétrospective (n= 1439, 2001–2019) conduite à Heidelberg, la résection était souvent trop tardive, avant tout pour la localisation dans le canal pancréatique, lorsque les critères de «watch and wait» universellement acceptés étaient appliqués: 1/3 des tumeurs se sont déjà révélées être invasives-malignes au moment de la résection. La résection était donc trop tardive, d'après la définition de l'étude. Il semble urgent de procéder à une révision des critères de la stratégie de «watch and wait» et d'acquiescer une meilleure compréhension de la transformation, éventuellement soutenue par de nouveaux biomarqueurs oncologiques tels que des cellules tumorales circulantes et/ou de l'ARN tumoral et de l'ADN tumoral circulants.

JAMA Surg. 2021, doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0950.

Rédigé le 07.11.2021.

Cela nous a également interpellés

Fluvoxamine en cas de COVID-19: Devons-nous déjà y croire?

Compte tenu de la couverture vaccinale insuffisante, des traitements anti-SARS-CoV-2 efficaces revêtent une grande importance. Toutefois, les succès sont encore très modestes. Dans cette situation, des médicaments

déjà autorisés gagnent en attractivité et sont testés en grand nombre, comme notamment la fluvoxamine (Floxyfral®) à une dose de 2× 100 mg/jour durant dix jours. Les médias grand public se sont déjà enthousiasmés au sujet d'une étude brésilienne prospective, randomisée et contrôlée contre placebo. Cette étude, qui a été conduite avec des patients à risque (entre autres obésité, hypertension, immunosuppression, âge >50 ans) présentant une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 (un peu plus de 700 patients dans chacun des deux groupes), a montré un avantage de la fluvoxamine (administrée dans les 3–4 jours) en termes de fréquence des consultations au service des urgences ou des hospitalisations. Différence absolue 5%, «number needed to treat» (NNT) = 20.

Remise en question du «Sans détour»: Les consultations aux urgences et les hospitalisations reposent souvent sur des décisions situationnelles et subjectives; il aurait été souhaitable d'opter pour des critères d'évaluation plus durs, tels que les intubations, le COVID long et la mortalité (pour cette dernière, il n'a pas été possible de tirer des conclusions définitives). Des facteurs ethniques pourraient rendre inutile toute extrapolation à la Suisse et le variant Delta largement prévalent chez nous ne faisait pas partie des principaux agents pathogènes dans la population de l'étude. Enfin, il serait souhaitable d'obtenir une explication convaincante sur la manière dont la fluvoxamine pourrait agir.

*Lancet Glob Health. 2021, doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4.
Rédigé le 01.11.2021.*

Et à cela? Peut-être déjà plus...

Près de 600 individus atteints de COVID-19 avec des symptômes légers à modérés et présentant un risque accru d'évolution sévère ont reçu en double aveugle un anticorps neutralisant le virus (sotrovimab) ou un placebo dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes cliniques. Le critère d'évaluation primaire était un critère composite (nécessité d'une hospitalisation de >24 heures et mortalité, jusqu'à 29 jours après la randomisation). Dans le groupe placebo, ce critère d'évaluation est survenu dans 7% des cas, contre seulement 1% dans le groupe traité par sotrovimab ($p = 0,002$). Même s'il ne s'agit «que» d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase III, les résultats sont impressionnants. L'anticorps a présenté une très bonne tolérance et il pourrait potentiellement être administré par voie intramusculaire en ambulatoire (méthode en cours d'évaluation).

*N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2107934.
Rédigé le 06.11.2021.*

Et à cela? Lorsque les études seront publiées (et vérifiables)...

Le critère d'évaluation «taux d'hospitalisation» s'est désormais fermement ancré dans la littérature sur le COVID-19, faisant office d'indicateur («proxy») des évolutions sévères. En septembre, le fabricant Merck a rapporté que le molnupiravir réduisait à 50% le taux d'hospitalisation. Le molnupiravir est intégré dans le code ARN du SARS-CoV-2 et il empêche une réplication supplémentaire du virus. En raison de ce succès, l'étude a été interrompue prématurément, tout comme l'étude actuelle, qui a évalué un inhibiteur de protéase administré par voie orale (PF 07321332, Pfizer) en association avec le médicament anti-VIH connu depuis longtemps ritonavir. Le ritonavir renforce l'inhibition de la protéase virale induite par PF 07321332 et ainsi de l'assemblage des différentes protéines et en conséquence de la construction d'un virus SARS-CoV-2 intact. D'après des informations publiées dans la presse, le taux d'hospitalisation s'élevait à 7% dans le groupe placebo et à seulement 0,8% dans le groupe PF-0732132/ritonavir.

*Science. 2021, doi.org/10.1126/science.acx9590.
Rédigé le 08.11.2021.*

Double agoniste des incrétines en cas de diabète sucré de type 2

Les incrétines stimulent la sécrétion d'insuline dans le cadre d'une hyperglycémie postprandiale. Il existe deux types d'incrétines: le peptide insulinothéropique dépendant du glucose, en abrégé GIP, et le glucagon-like peptide-1, en abrégé GLP-1. Les agonistes avant tout du GLP-1 se sont avérés être très efficaces pour le contrôle du glucose, la perte de poids, la réduction de la mortalité cardiovasculaire et le ralentissement de la progression d'une insuffisance rénale chronique. Conformément aux attentes, un double agoniste à la fois du GIP et du GLP-1, le tirzépate, a montré un effet encore plus prononcé sur la perte de poids et le contrôle du glucose, évalué sur la base des valeurs d'HbA_{1c}, après 40 semaines [1]. Dans une étude, le tirzépate a été comparé à l'agoniste du GLP-1 sémaglutide [2] et dans une autre étude, il a été comparé à un placebo [3]. Il sera intéressant de comparer ce médicament double agoniste des incrétines avec les inhibiteurs du SGLT-2 en termes d'action et d'indication différentielle.

1 *Nat Rev Endocrinol. 2021, doi.org/10.1038/s41574-021-00540-y.*

2 *N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2107519.*

3 *Lancet. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6.*

Rédigé le 03.11.2021.

Le «Sans détour» est également disponible en podcast (en allemand) sur emh.ch/podcast ou sur votre app podcast sous «EMH Journal Club»!

