

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

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur... Télomères et télomérase

- Les télomères sont des séquences répétitives (TTAGGG*) d'ADN situées aux deux extrémités des chromosomes.
- Les télomères (d'une longueur pouvant atteindre 10000 paires de bases chez les sujets jeunes en bonne santé) perdent 50–100 bases par division cellulaire.
- Après un certain nombre de divisions cellulaires ou une longueur de télomères caractéristique, il se produit un arrêt de la division cellulaire (= sénescence répliquative) ou une mort cellulaire programmée (= apoptose).
- La télomérase est une ADN polymérase spécialisée, qui est capable de rétablir la longueur des télomères.
- Le syndrome des télomères courts peut survenir en raison de mutations de cette télomérase ou de protéines de liaison des télomères.

Les principales manifestations du syndrome des télomères courts sont:

- Anémie aplasique
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Fibrose/cirrhose hépatique cryptogénique
- Athéromatose prématurée
- Déficits immunitaires
- Dyskératose congénitale
- De nombreuses lignées cellulaires malignes présentent une activité accrue de la télomérase (et donc de plus longs télomères), qui est entre autres tenue pour responsable de leur longévité/immortalité.

*T = thymine, A = adénine, G = guanine

Mayo Clin Proc. 2018, doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.03.020.
Rédigé le 23.05.2019.

Pertinents pour la pratique

Attendre en médecine: souvent une bonne idée

Les patients diabétiques sont exposés à un risque accru de rétinopathie diabétique. L'œdème maculaire diabétique, qui est du moins en partie la conséquence d'une perturbation de la barrière hémato-rétinienne et peut survenir à n'importe quel stade de la rétinopathie diabétique, est la principale cause de la perte de l'acuité visuelle. La meilleure stratégie thérapeutique n'était pas connue. Plus de 700 patients avec œdème maculaire mais acuité visuelle encore préservée ont été randomisés prospectivement dans l'un des trois groupes suivants: traitement par inhibiteur du «vascular endo-

thelial growth factor» (VEGF) (aflibercept, jusqu'à une administration toutes les 4 semaines), photocoagulation au laser (jusqu'à une séance toutes les 13 semaines) ou uniquement observation/surveillance (contrôle initialement après 4 semaines, puis toutes les 8 semaines). Dans cette étude, il a été prédéfini qu'un passage au traitement par aflibercept aurait lieu si les contrôles révélaient une diminution de l'acuité visuelle (ce qui a été le cas chez 25% des patients du groupe sous observation et chez 34% des patients du groupe traité par laser). Après 2 ans, une perte de l'acuité visuelle répondant au critère de l'étude a été constatée chez env. 1 patient sur 6 dans chaque groupe. Ainsi, adopter une attitude attentiste et réaliser des injections intravitréennes d'anti-VEGF uniquement en cas de besoin représente la stratégie de choix actuelle.

JAMA. 2019, [doi:10.1001/jama.2019.5790](https://doi.org/10.1001/jama.2019.5790).

Rédigé le 23.05.2019, sur indication du Prof. K. Neftel (Gléresse).

D-dimères normalisés: arrêter ou poursuivre l'anticoagulation?

Il n'existe toujours pas de réponse définitive à la question de savoir si et quand l'anticoagulation orale peut être arrêtée après la première thromboembolie veineuse non provoquée. Des données indiquent que chez les patients avec D-dimères normaux 1 mois après l'arrêt de l'anticoagulation, le risque de récurrence est au minimum 50% plus faible. Une décision thérapeutique sur la base des D-dimères est-elle sûre? Dans le cadre d'un suivi sur 5 ans, les patients (n = 293) ont présenté un risque de récurrence significativement plus élevé lorsque l'anticoagulation avait été interrompue sur la base des D-dimères (D-dimères normaux à la fin de l'anticoagulation et 1 mois après l'arrêt de l'anticoagulation). Les risques de récurrence (à 5 ans) suivants ont été constatés: près de 30% chez les hommes, près de 18% chez les femmes et env. 2% chez les femmes avec substitution œstrogénique isolée. La fréquence des hémorragies pertinentes sous anticoagulation à long terme s'élevait à 1,6% par patient et par an. Ainsi, les D-dimères ne sont d'une manière générale pas appropriés pour déterminer la durée de l'anticoagulation. Hormis chez les femmes avec substitution œstrogénique isolée, l'étude plaide en faveur d'une très longue durée de l'anticoagulation orale, et la question de savoir quand

les lignes «récidives de thromboembolie» et «hémorragies» commencent à se croiser reste ouverte.

J Thromb Haemost. 2019, doi.org/10.1111/jth.14458.

Rédigé le 23.05.2019, sur indication du Dr M. Uhr (Lugano).

Bypass gastrique chez les adolescents

Au fond d'eux-mêmes, de nombreux médecins éprouvent certainement un sentiment de malaise, même s'il est indéterminé, lorsqu'ils pensent aux conséquences à long terme potentielles que pourrait avoir la chirurgie gastro-intestinale étendue que représente le bypass gastrique classique (Roux-en-Y) chez les adolescents obèses. Dans le cadre d'un suivi sur 5 ans de 161 adolescents obèses âgés de 17 ans ayant fait l'objet d'une opération Roux-en-Y, la perte de poids était d'un peu plus de -25% et était comparable à celle obtenue chez les adultes. Par rapport aux adultes du groupe contrôle, les adolescents affichaient des taux de rémission du diabète sucré et de l'hypertension bien plus élevés, s'élevant respectivement à près de 90% et à près de 70%. Toutefois, 20% des adolescents ont dû être réopérés et la mortalité péri-opératoire était de près de 2%. Bien que ces chiffres ne diffèrent pas significativement de ceux chez les adultes, le sentiment de malaise évoqué persiste néanmoins. Des alternatives sont nécessaires.

N Engl J Med. 2019, doi:10.1056/NEJMoa1813909.

Rédigé le 24.05.2019.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Pourquoi les glucocorticoïdes inhibent-ils la croissance des enfants?

Les glucocorticoïdes systémiques, administrés par ex. dans le cadre de transplantations d'organes chez les enfants, inhibent la croissance longitudinale. Les dossiers relatifs à un effet potentiellement négatif sur la croissance des corticostéroïdes administrés par voie topique (par ex. en cas d'asthme) ne semblent également pas encore totalement clarifiés. Le FGF-23 est une hormone synthétisée par les ostéocytes, qui protège l'organisme contre une intoxication au phosphate via une élimination rénale accrue du phosphate. Le FGF-23 est également exprimé dans les chondrocytes de la zone de croissance osseuse. En cas d'administration in vivo ou in vitro de glucocorticoïdes, le FGF-23 y est surexprimé. Une substance inhibitrice du récepteur du FGF-23 a permis d'antagoniser l'inhibition induite par glucocorticoïdes des chondrocytes dans la zone de croissance. Voilà une approche prometteuse pour prévenir/traiter cet effet indésirable des glucocorticoïdes.

J Bone Miner Res. 2019, doi:10.1002/jbmr.3761.

Rédigé le 22.05.2019.

Pour les médecins hospitaliers

On trouve ce que l'on veut trouver ...

La presse grand public vient de rapporter que les médecins américains en formation post-graduée (en 1^{ère} année = internship) vieillissaient six fois plus vite! Une année d'internship équivaut à 6 années de vie (manquées?)! Et qu'en est-il des preuves? Chez 250 «interns» de 55 hôpitaux différents, la longueur des télomères dans les cellules de la muqueuse buccale a diminué en l'espace d'1 an, passant d'en moyenne 6465 paires de bases à 6321. Il y avait également une relation dose-effet: alors que les «interns» qui travaillaient moins de 45 heures par semaine ne présentaient pas de raccourcissement significatif des télomères, ceux qui travaillaient plus de 75 heures par semaine présentaient un raccourcissement accéléré des télomères de l'ordre d'env. 900 paires de bases par an en moyenne. Toutefois, cette étude souffre du manque de groupe contrôle adéquat et de l'assimilation simpliste (dans la presse grand public) du raccourcissement des télomères au vieillissement. Une conséquence du raccourcissement des télomères peut également être l'apoptose, un effet d'«hygiène tissulaire et cellulaire» qui, dans un environnement adéquat, est tout à fait souhaitable... En outre, il est connu que les modifications de la longueur des télomères ne sont pas irréversibles, et puis après tout, on ne reste pas assistant en 1^{ère} année de formation post-graduée durant toute une vie (voir aussi «Zoom sur ...»).

Biological Psychiatry 2019, doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.030.

Rédigé le 23.05.2019.

Bien désinfecter avant la pose d'une sonde vésicale

Voici un fait quelque peu difficile à croire mais véridique selon les auteurs: il n'existe pas de preuves claires (ce qui se reflète dans les lignes directrices correspondantes) indiquant qu'une désinfection réduit la fréquence des infections urinaires associées aux sondes vésicales. Dans une étude australienne réalisée



dans trois hôpitaux, alors que l'incidence des infections urinaires associées aux sondes vésicales était déjà plutôt faible durant la période contrôle (13 pour près de 2900 «jours de sondage»), il s'est avéré que la désinfection du méat urinaire avant la pose de la sonde au moyen de chlorhexidine 0,1% réduisait de façon hautement significative le taux d'infection par rapport au NaCl 0,9% (à 4 pour près de 2400 «jours de sondage», réduction du risque relatif de 94%, $p < 0,006$).

Crédit photo

ID 127903582 © Teeradej Srikijvilaikul | Dreamstime.com

Lancet Infect Dis. 2019, doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30736-9.
Rédigé le 24.05.2019.

Toujours digne d'être lu

Ventilation en pression positive continue

En dépit de la ventilation mécanique, le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né était encore associé à une mortalité élevée dans les années 1960. Les concentrations d'oxygène inspiré le plus souvent excessivement élevées étaient à l'origine de toxicités correspondantes (entre autres rétinopathie, dysplasie bronchopulmonaire). En partant de l'hypothèse que les atelectasies avec shunts droite-gauche consécutifs étaient en partie responsables du mauvais pronostic et de l'oxygénation, Gregory et al. ont pour la première fois utilisé la ventilation en pression positive continue

(«continuous positive airway pressure» [CPAP]) chez ces enfants, à la fois via un tube endotrachéal et au moyen d'un masque. Ils ont ainsi constaté que la concentration d'oxygène inspiré a pu être réduite de 37,5% en l'espace de 12 heures et que la pression partielle d'oxygène dans le sang a malgré tout augmenté. Sur les 20 nouveau-nés dont certains pesaient moins de 1500 g, 16 ont survécu. La remarque ultérieure des auteurs mérite également d'être soulignée: «Since submitting this report for publication, we have used CPAP to treat an additional 16 patients with severe IRDS («idiopathic respiratory distress syndrome»). All have survived.»

N Engl J Med 1971, doi:10.1056/NEJM197106172842401.
Rédigé le 24.05.2019.

Pas très sérieux

Les aliments ultra-transformés en tant que facteurs d'obésité

Sans surprise, une étude dont s'est immédiatement emparée la presse grand public a montré que par rapport à la consommation ad libitum de produits non transformés, la consommation ad libitum de produits ultra-transformés («ultra-processed food») induisait des apports alimentaires et caloriques plus élevés (de bien 500 kcal par jour en moyenne, alors que les menus proposés pour les deux régimes affichaient une teneur calorique maximale similaire d'env. 3000 kcal/jour). Sans détour, nous avons étudié les photographies en couleur des menus proposés qui sont présentées dans le «supplemental material». Nous (qui ne sommes pas obèses) aurions certainement aussi ingéré moins d'énergie avec les produits non transformés, car 4–5 portions de brocoli par semaine ne correspondent probablement pas à une thérapie d'aversion au sens strict, mais ne sont pas très alléchantes pour autant...

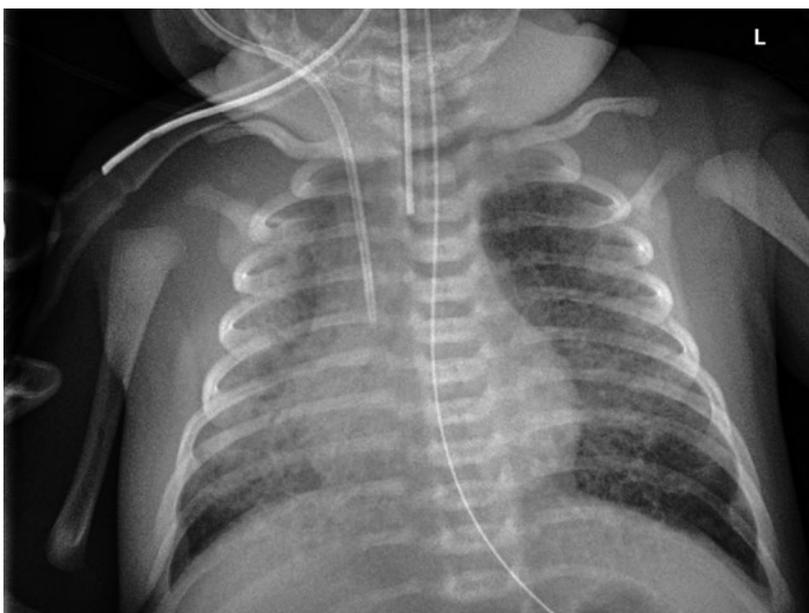
Cell Metabolism, 2019, doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008.
Rédigé le 21.05.2019.

Cela nous a réjouis

Plus heureux grâce aux médias sociaux?

Sans détour, nous privons-nous d'un certain bonheur si nous continuons à ne pas utiliser les médias sociaux, tels que Twitter ou Facebook? La réponse est non, du moins pour les adolescents, d'après une analyse sociologique. L'utilisation des médias sociaux (chez plus de 12 000 adolescents anglais âgés de 10–15 ans) n'a pas pu être identifiée comme un facteur pronostique pertinent d'une vie plus heureuse.

PNAS, 2019, doi.org/10.1073/pnas.1902058116.
Rédigé le 24.05.2019.



Radiographie thoracique d'un garçon âgé de 6 jours avec syndrome de détresse respiratoire. Opacités pulmonaires bilatérales en partie réticulaires, en partie planes. Le médiastin est dévié vers la droite. Tube trachéal, cathéter veineux central à droite et sonde gastrique. Nous remercions chaleureusement le Prof. J. Heverhagen, directeur d'institut, radiologie, Inselspital de Berne, pour l'autorisation de reproduire cette image et pour son interprétation.

Cela nous a également interpellés

Epidémiologie des ingestions de corps étrangers

Entre 1995 et 2015, d'après les données du «National Electronic Injury Surveillance System» américain, près de 760 000 enfants de moins de 6 ans ont été traités dans des services d'urgences aux Etats-Unis pour des ingestions de corps étrangers. Durant cette période, la fréquence annuelle de ces incidents a doublé, passant de 9 à 18 pour 10 000 enfants de ce groupe d'âge. Les garçons étaient plus fréquemment concernés (53%). Voici le classement des corps étrangers les plus fréquemment ingérés: 1. pièces de monnaie (plus de 60%), 2. jouets (10%), 3. bijoux (7%) et 4. piles (avant tout piles boutons, 7%).

Pediatrics 2019, doi:10.1542/peds.2018-1988.

Rédigé le 23.05.2019.

Le coin des lecteurs

Les Docteurs Bastian et Karin Lindauer (Hittnau) nous signalent que nous avons commis une erreur lorsque nous avons parlé de l'effet du dépistage régulier sur l'incidence des cancers du col de l'utérus [1] chez les femmes suédoises. Il ne s'agit pas de la réduction des adénocarcinomes, mais des carcinomes adénoquameux, qui représentent une forme dérivée des carcinomes épidermoïdes. Nous les remercions d'avoir attiré notre attention sur cette erreur!

1 *Forum Méd Suisse*. 2019, doi.org/10.4414/fms.2019.08276.

Quel est le diagnostic le plus probable?

Douleurs thoraciques après le karaté

Un homme de 40 ans, qui présentait des antécédents médicaux totalement vierges (en dehors du tabagisme), a reçu un coup de pied au niveau du thorax durant un entraînement de karaté. Le lendemain, il a consulté un médecin en raison de fortes douleurs

thoraciques et le médecin lui a prescrit de l'ibuprofène (qui n'a pas entraîné d'amélioration). Un jour plus tard, le patient s'est rendu au service des urgences dans un état cardiopulmonaire stable, mais avec de fortes douleurs thoraciques respirationnelles et exacerbées par la pression locale. L'ECG a montré des élévations du segment ST inféro-latérales, et la troponine I était très élevée.

Les diagnostics potentiels incluent (plusieurs réponses peuvent être correctes):

- A) Pneumothorax
- B) Dissection aortique
- C) Myocardite
- D) Contusion cardiaque
- E) Dissection d'une artère coronaire
- F) Péricardite

Réponse

Les réponses B, D et E (et indirectement F) figurent tout en haut de la liste des diagnostics différentiels. La survenue concomitante fortuite d'une myocardite serait une rareté absolue, de sorte que cette option doit être considérée comme fautive (les douleurs ne sont toutefois pas rares en cas de myocardite!). L'ECG et la troponine permettent d'exclure avec une certitude suffisante le pneumothorax. L'échocardiographie a révélé une hypokinésie apicale, mais pas d'épanchement péricardique. La tomographie thoracique n'a pas montré de dissection aortique. La contusion cardiaque est probablement la conséquence la plus fréquente des traumatismes thoraciques contondants, mais chez ce patient, l'angiographie a révélé une plaque ulcérée dans l'artère coronaire gauche, avec une obstruction thrombotique/thromboembolique de localisation plus distale (traitée par dilatation et stent). Après 48 heures, l'échographie intracoronaire a livré le diagnostic: dissection de l'artère coronaire gauche débutant au niveau de la plaque mentionnée (artère interventriculaire antérieure, réponse E correcte). Aucune intervention supplémentaire n'a été jugée nécessaire. Une atteinte péricardique (réponse F) en tant que conséquence de l'infarctus est possible.

Am J Med. 2019, doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.019.

Rédigé le 24.05.2019.