

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

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

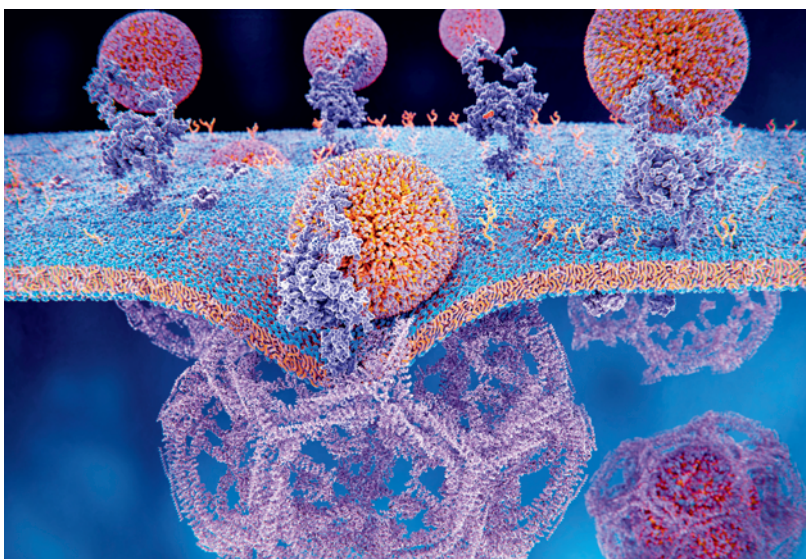
Zoom sur ... Prévention primaire en cas d'hypercholestérolémie (lignes directrices 2019)

- 40% des patients avec un taux de cholestérol total de <math>< 5,2 \text{ mmol/l}</math> présentent une coronaropathie, tandis que de nombreux patients avec des taux plus élevés ne développent jamais une telle affection.
- Stratification du risque pour les adultes âgés de 40 à 75 ans en cas de valeurs de cholestérol LDL comprises entre 1,8 et 4,9 mmol/l (de pair avec la pression artérielle, www.cvriskcalculator.com*).
- Probabilité à 10 ans d'évènement cardiovasculaire: faible (<math>< 5\%</math>) à élevée (>20%).
 - Probabilité faible (<math>< 5\%</math>): modification du mode de vie (le LDL peut baisser de jusqu'à 50%!).
 - En cas de probabilité de 5–20%: il est toujours incertain si les hypolipémiants apportent un bénéfice.
 - La probabilité est toutefois accrue en présence de facteurs supplémentaires, à savoir:

Score calcique des artères coronaires, antécédents de prééclampsie, conception par fécondation in vitro (?), maladies rhumatismales inflammatoires, anamnèse familiale positive, affection rénale chronique, CRP ultrasensible élevée, anomalies lipidiques supplémentaires (triglycérides, Lp(a), ApoB).
- Pas de calcul du risque nécessaire, mais traitement par statines indiqué en cas de:
 - Hypercholestérolémie sévère (LDL >5 mmol/l)
 - Patients diabétiques (et LDL >1,8 mmol/l, âge >45–70 ans)

* *Calculateur de risque spécifique pour la Suisse: <https://www.gsla.ch/calcul-du-risque/calculateur-de-risque-du-gsla>*

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMra1806939. Rédigé le 24.10.2019.



Le cholestérol LDL se lie au récepteur LDL et est internalisé (© Juan Gaertner | Dreamstime.com).

Pertinents pour la pratique

Mes remontées «acides» ne disparaissent pas malgré les IPP!

Pour cette étude majeure conduite dans les hôpitaux américains de la «Veterans Administration» (VA), 366 patients (dont 280 hommes) avec «symptômes de reflux» résistants aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été recrutés. Fait intéressant, les symptômes ont disparu chez 42 patients après 2 semaines de traitement par oméprazole à la dose de 20 mg (problème d'observance?). Chez 99 autres patients, il s'agissait de troubles purement fonctionnels, car un bilan exhaustif à l'état de référence (endoscopie, biopsies œsophagiennes, manométrie et pH-impédancemétrie intraluminaire) n'a pas révélé de résultats pathologiques. Par ailleurs, 23 patients souffraient de troubles œsophagiens qui n'étaient pas un reflux gastro-œsophagien. Outre les exclusions usuelles pour diverses raisons, il restait finalement encore 78 patients avec une véritable œsophagite de reflux résistante aux IPP. Dans ce groupe sélectionné, la fundoplicature s'est révélée supérieure à un traitement médicamenteux intensifié (IPP et baclofène; en cas de besoin, trithérapie avec ajout de désipramine) pour le contrôle des symptômes. Le principal message de cette étude est qu'une véritable œsophagite de reflux se cache uniquement derrière un faible nombre de cas de dyspepsie ou de symptômes de reflux ne répondant pas clairement aux IPP. Avant d'intensifier le traitement médicamenteux ou d'orienter les patients vers une chirurgie du reflux, ces patients doivent faire l'objet d'un bilan minutieux au moyen des méthodes mentionnées ci-dessus, avec pourquoi pas une répétition de ces examens.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1811424. Rédigé le 22.10.2019.

(In)sécurité cardiovasculaire de la substitution de testostérone

Dans une cohorte de plus de 15 000 hommes âgés d'en moyenne 60 ans en Grande-Bretagne, la substitution de testostérone administrée dans le cadre de valeurs basses de testostérone libre ou totale (mesurées biochimiquement) était associée à une incidence légèrement accrue (+ 21%) d'affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires. La période d'observation moyenne était de 4,7 ans, et les résultats étaient indépendants de la présence de maladies cardiovasculaires préexis-

tantes. Env. 70% des volontaires avaient un indice de masse corporelle >30, 60% étaient fumeurs ou anciens fumeurs, et la moitié présentait une hypertension. Ces chiffres élevés attestent de l'existence de causes de l'hypogonadisme et ils soutiennent l'hypothèse selon laquelle les effets indésirables de la testostérone pourraient être moindres en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire. Ces considérations ainsi que l'imprécision au sujet de la durée et de la dose de la substitution de testostérone affaiblissent les conclusions de cette publication, qui doit être concrétisée et confirmée par une étude interventionnelle prospective.

*Am J Med. 2019, doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.022.
Rédigé le 21.10.2019.*

Cela ne nous a pas réjouis

Taux de suicide en hausse chez les adolescents aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les taux de suicide des individus âgés de 10 à 24 ans ont, après une phase stable entre 2000 et 2008 avec près de 7 suicides pour 100 000 individus de cet âge par an, augmenté de plus de 50% depuis lors (jusqu'en 2017). Plus de 11 adolescents sur 100 000 ont mis fin à leurs jours, avec une prédominance dans les Etats peu peuplés du «Midwest». La comparaison proposée par le «National Vital Statistics System» s'avère spécifique aux Etats-Unis, voire caractéristique de ce pays: depuis 2010, le nombre de suicides est significativement supérieur au nombre de victimes d'homicide, puisqu'en 2017, le nombre de victimes d'homicide dans ce groupe d'âge s'élevait à 8 pour 100 000 par an. D'après l'Office

fédéral de la statistique, la tendance pourrait être différente en Suisse (cf. figure): les taux de suicide chez les 15–24 ans étaient env. deux fois moins élevés durant la période 2012–2016 par rapport à la période de comparaison (1995–1999). Les adolescents de sexe masculin présentent toujours un risque de suicide 3–4 fois plus élevé que les filles/femmes du même âge. Cela ne signifie toutefois pas qu'il faut lever l'alerte: au vu des nombreuses influences exogènes variables au fil du temps (donc à l'avenir également), on ne peut pas encore parler d'une diminution durable des taux de suicide en Suisse.

1 <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db352.htm>.

2 <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/graphiques.assetdetail.7007824.htmhtml>.
Rédigé le 21.10.2019.

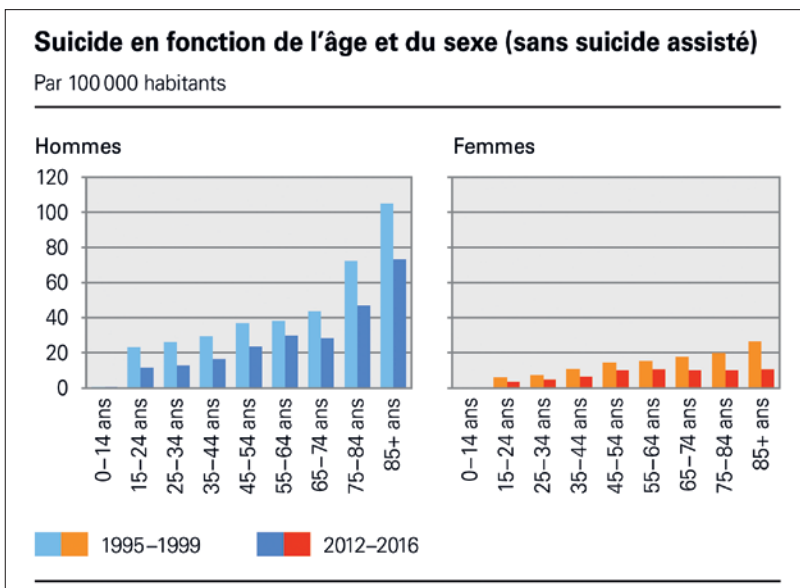
Pour les médecins hospitaliers

Conditionnement ischémique au niveau du bras: des espoirs déçus

Contrairement aux études chez l'animal et à plusieurs études (mais de petite taille) chez l'être humain publiées depuis 1986, une étude récente (CONDI-2/ERIC-PPCI) n'a pas trouvé d'effet du conditionnement ischémique sur l'évolution et le pronostic (1 an) après la survenue d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI). Entre 2013 et 2018, 5401 patients européens qui ont été traités par intervention coronarienne percutanée en raison d'un STEMI ont été randomisés soit dans un groupe avec conditionnement ischémique soit dans un groupe sans conditionnement ischémique. Le conditionnement ischémique (compression par garrot au niveau du bras à hauteur de quatre fois 5 minutes, à chaque fois entrecoupées de 5 minutes de pause) a été pratiqué soit déjà dans l'ambulance soit avant/durant l'intervention coronarienne. Ce conditionnement supplémentaire n'a pas changé l'évolution à 1 an après STEMI (fréquence de l'insuffisance cardiaque et de la mortalité cardiaque). Il reste à savoir si le conditionnement ischémique ne pourrait pas tout de même avoir un effet chez les patients dont le vaisseau responsable de l'infarctus n'est pas rouvert immédiatement. La méthode s'était déjà révélée décevante pour limiter les dommages myocardiques en cas d'opérations cardiaques et en cas d'angioplasties coronariennes électives, avec toutefois une limitation de l'hypertroponinémie post-interventionnelle dans ce dernier cas de figure. Le mécanisme de la méthode, s'il en existe un, est indéterminé. Ses partisans évoquent un facteur cardioprotecteur circulant, régulé par voie neuronale ou humorale.

*Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32039-2.
Rédigé le 21.10.2019.*

Cette version du 11.12.2019 a été corrigée après la parution de la version imprimée. Dans le «Zoom sur ...», la valeur LDL chez les patients diabétiques a été corrigée de >1,9 en >1,8 mmol/l. Nous nous excusons pour les fautes d'impression dans la version imprimée.



Suicide en fonction de l'âge et du sexe (sans suicide assisté). Source: Office fédéral de la statistique (OFS) – Statistique des causes de décès (CoD), © OFS.

Le taux de complications post-opératoires dépend-il de la «profondeur» de l'anesthésie?

Chez plus de 6600 (sur plus de 18000 soumis à la procédure de sélection) patients (âgés de 60 ans et plus), le pronostic n'a pas été influencé par la profondeur de l'anesthésie (titration de la dose d'agent anesthésique sur la base d'une surveillance EEG) après des opérations chirurgicales majeures et une anesthésie par agent anesthésique volatil/inhalé, et ce contrairement aux craintes soulevées par de plus petites études [1]. Les auteurs de l'éditorial correspondant [2] se montrent néanmoins réticents en raison des conséquences hémodynamiques potentielles de l'anesthésie profonde (hypotension avec ischémies myocardiques, insuffisances rénales). Dans cette étude, la pression artérielle moyenne semblait néanmoins bien contrôlée et il n'y avait pas de différences au niveau de cette valeur entre le groupe contrôle et le groupe expérimental.

1 *Lancet* 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32315-3.

2 *Lancet* 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32465-1.

Rédigé le 21.10.2019.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Mécanisme de l'abaissement de la pression artérielle par les plantes

Des effets hypotenseurs significatifs sont attribués à divers extraits de plantes (en Europe, notamment lavande, camomille, basilic, origan, marjolaine, thym, graines de fenouil, racine de gingembre). Une substance de faible poids moléculaire, l'alopérine, a pu être isolée à partir de toutes ces plantes «hypotensives», mais jamais à partir de plantes sans effet hypotenseur soupçonné. L'alopérine active, dans les muscles vasculaires lisses, un canal de transport du potassium (KCNQ5). Cela entraîne une relaxation des cellules vasculaires ou plus exactement une vasodilatation. L'activation de ce canal potassique était spécifique; d'autres formes moléculaires de canaux potassiques n'ont pas été modulées par l'alopérine. Dans la médecine classique, aucun activateur de ce canal n'est connu. Les résultats pourraient donc servir de base pour la fabrication et l'évaluation d'alopérine ou d'analogues dans le traitement de l'hypertension.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, doi.org/10.1073/pnas.1907511116.

Rédigé le 22.10.2019.

Cela nous a également interpellés

Rajeunir comme Ulysse?

Dans une étude d'1 an conduite avec 10 hommes en bonne santé âgés d'env. 55 ans, l'administration/la



Ulysse qui, dans l'attente heureuse de retrouver Pénélope, se fit rajeunir en se baignant afin de plaire à sa bien-aimée ... (scène en mosaïque issue de l'Odyssee d'Homère, conservée au musée du Bardo à Tunis, Tunisie, © Fotokon | Dreamstime.com).

prise d'un cocktail composé d'hormone de croissance humaine, de metformine (500 mg/j) et de déhydro-épiandrostérone a entraîné un rajeunissement épigénétique, sur la base de l'évolution d'une série de marqueurs de vieillissement épigénétique. Pour la période de prise d'1 an, ce rajeunissement était de l'ordre de 2 ans par rapport au vieillissement chronologique [1]! L'âge épigénétique est d'une manière générale considéré comme plus pertinent sur le plan biologique que l'âge chronologique. Dans une autre étude peut-être un peu plus sérieuse mais à visée similaire, une trithérapie composée de médicaments qui interviennent au niveau de divers capteurs de la nutrition cellulaire a entraîné un allongement de la durée de vie de près de 50% chez la mouche drosophile [2]. Les médicaments étaient le lithium, la rapamycine et le tramétinib*. Nous ou nos descendants, deviendrons-nous un jour des apprentis sorciers ou, pire encore, faire figure d'en être?

* Ces médicaments inhibent, par ordre de citation, la glycogène synthase-kinase 3 (GSK-3), la «mammalian target of rapamycin» (mTOR) et la protéine kinase ciblant MEK.

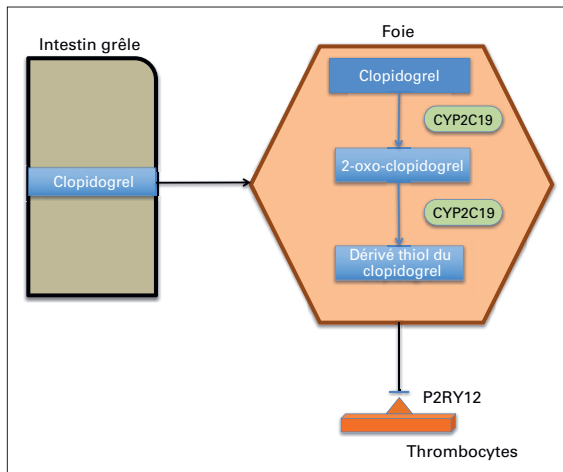
1 *Aging Cell* 2019, doi.org/10.1111/ace1.13028.

2 *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019, doi.org/10.1073/pnas.1913212116.

Rédigé le 22.10.2019.

Le génotypage avant la prescription d'une double antiagrégation plaquettaire en vaut la peine!

Les études abordées ci-dessous («Quelque peu ennuyeux ...») suggèrent dans l'introduction que le clopidogrel, qui est moins onéreux (disponible depuis quelques années en tant que générique) et très probablement associé à moins d'effets indésirables hémorragiques, aurait perdu son indication dans le domaine du syndrome coronarien aigu. La plus mauvaise efficacité clinique dans les populations de patients non sélectionnés



Le clopidogrel est rapidement absorbé au niveau intestinal et il doit être bioactivé dans le foie par deux étapes métaboliques. Outre le CYP2C19, qui joue le rôle le plus important, d'autres enzymes microsomiales sont également impliquées dans ce processus. Le dérivé thiol du clopidogrel inhibe le récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP; PR[2]Y12) sur les thrombocytes, ce qui inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaires induites par l'ADP pendant toute la durée de vie des thrombocytes (7–9 jours). La voie de dégradation hépatique du clopidogrel n'est pas représentée: env. 85% du médicament sont inactivés au niveau hépatique par hydroxylation.

tionnés est principalement attribuable aux métaboliseurs lents du clopidogrel (qui est une prodrogue, cf. figure) en raison d'une mutation du CYP2C19 associée à une perte de fonction. La fréquence de la mutation est extrêmement variable: 2,5% chez les Européens, 14,5% chez les Asiatiques de l'Est. Une étude réalisée aux Pays-Bas montre désormais que le clopidogrel était aussi efficace que le prasugrel/ticagrélor (chez les patients sans mutation) au cours des 12 mois après angioplastie coronarienne. Les hémorragies étaient moins fréquentes dans le groupe de patients ainsi sélectionnés sous clopidogrel, néanmoins avec une différence tout juste significative ($p = 0,04$).

*N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1907096.
Rédigé le 26.10.2019.*

Quelque peu ennuyeux, mais tout de même important

Les comparaisons directes de médicaments appartenant à la même classe thérapeutique ne font pas partie des préférences du «Sans détour» en matière de littérature. Elles peuvent néanmoins être pertinentes pour les patients: de pair avec l'acide acétylsalicylique, les antagonistes des récepteurs de l'adénosine diphosphate (inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂, tels que le clopidogrel, le ticagrélor et le prasugrel) sont les composantes de la double antiagrégation plaquettaire en cas de syndrome coronarien aigu. Tandis que des avan-

tages ont été montrés pour le ticagrélor et le prasugrel par rapport au clopidogrel, l'efficacité relative du ticagrélor par rapport au prasugrel n'était pas connue. Plus de 4100 patients avec syndrome coronarien aigu (avec ou sans élévations du segment ST) et intervention invasive planifiée ont été randomisés de façon prospective pour être traités soit par ticagrélor soit par prasugrel [1]. Après 12 mois, le critère d'évaluation combiné (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) était survenu significativement plus rarement dans le groupe prasugrel (6,9%) par rapport au groupe ticagrélor (9,3%, $p = 0,006$). Des complications hémorragiques majeures sont survenues à une fréquence d'env. 5% dans les deux groupes. Un éditorial recommande une pose d'indication différenciée du prasugrel et du ticagrélor ([2], cf. figure 1) en fonction des différentes manifestations du syndrome coronarien aigu (et en fonction de l'intervention choisie).

1 *N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1908973.*

2 *N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMe1911207.*

Rédigé le 22.10.2019.

Controversé

A quel point le risque est-il élevé après une vaccination contre la dengue?

Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue et en cas d'infection antérieure, une deuxième infection par un autre sérotype peut déclencher une fièvre hémorragique dangereuse. Le phénomène, qui n'est pas encore universellement accepté, est connu sous le terme «stimulation dépendante des anticorps» («antibody-dependent enhancement»). Aux Philippines, plus d'1 million d'enfants ont été vaccinés avec le vaccin Dengvaxia™ fabriqué par Sanofi. Lorsque ces enfants étaient séronégatifs au moment de la vaccination, cette dernière était associée à une augmentation des cas de dengue sévères, mais l'ampleur exacte du risque est controversée. D'après Sanofi et l'Organisation mondiale de la santé, la vaccination n'est désormais plus recommandée pour les enfants séronégatifs. Etant donné que les anticorps induits par le vaccin diffèrent de ceux induits par le virus lui-même, les enfants vaccinés devraient être examinés pour déterminer s'ils sont à présent séronégatifs pour le virus de «type sauvage» et, en cas de positivité, ils devraient faire l'objet d'une prise en charge médicale immédiate en cas de survenue de maladies fébriles. Cela n'est peut-être plus toujours simple à mettre en œuvre aux Philippines ... Un nouveau vaccin, qui ne doit pas induire le phénomène de «stimulation dépendante des anticorps», est en cours d'évaluation.

Science 2019, doi.org/10.1126/science.365.6457.961.

Rédigé le 26.10.2019.