

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur ... Diagnostic différentiel de la crise de goutte aiguë

- Infections musculo-squelettiques (cellulite, bursite, arthrite septique)
 - Comme la goutte: fièvre et leucocytose.
 - Attention: les deux peuvent coexister.
 - Rôle central de l'analyse des tissus et du liquide synovial (coloration de Gram, culture).
- Arthropathie microcristalline («pseudo-goutte»)
 - Les dépôts de pyrophosphate de calcium peuvent déclencher des poussées inflammatoires avant tout (contrairement à la goutte) au niveau des poignets et des genoux.
 - La chondrocalcinose (radiographie) est un indice indirect.
 - L'analyse des cristaux dans le liquide synovial prélevé par ponction est essentielle (attention, là aussi: coexistence de cristaux de pyrophosphate de calcium et de cristaux d'urate).
- Arthrite psoriasique
 - Points communs: monoarthrite, articulation métatarso-phalangienne comme site typiquement touché, hyperuricémie, syndrome métabolique.
 - Examiner l'intégralité du tégument, y compris le cuir chevelu et le sillon interfessier!
- Polyarthrite touchant les petites articulations en cas de polyarthrite rhumatoïde.
 - Y penser si la goutte polyarticulaire est prise en considération.

Lancet. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9.

Un article récapitulatif qui mérite d'être lu a été publié dans le Forum Médical Suisse en 2017, doi.org/10.4414/smf.2017.02966.

Rédigé le 23.05.2021.

Pertinent pour la pratique

SPRINT: Comment les résultats doivent-ils être interprétés pour la pratique?

L'étude SPRINT («Systolic Blood Pressure Intervention Trial») avait montré que dans une population à risque (entre autres diabète sucré, insuffisance rénale chronique et maladies cardiovasculaires préexistantes), âgée d'en moyenne 68 ans, un abaissement plus intensif de la pression artérielle systolique à <120 mm Hg (par rapport à <140 mm Hg) entraînait une diminution significative du critère d'évaluation primaire combiné (syndrome coronarien aigu avec/sans infarctus, accident vasculaire cérébral, décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque et mortalité cardiovasculaire) [1]. Le promoteur commercial de l'étude avait alors mis

un terme à l'étude. L'étude SPRINT était également impressionnante entre autres car il s'agissait probablement de la première étude sur l'hypertension dans laquelle l'atteinte des valeurs cibles (ambitieuses) était durable et dans laquelle une nouvelle mesure automatisée de la pression artérielle (par le patient lui-même en position assise, seul dans une pièce calme) a été utilisée.

Grâce à des ressources publiques, l'évolution au cours des 12 mois ayant suivi la fin de l'étude, c.-à-d. chez les patients ensuite pris en charge par les professionnels de santé habituels, a désormais été rapportée [2]. La pression artérielle systolique moyenne a augmenté de 120 à 127 mm Hg dans le groupe interventionnel et de 134 à 136,5 mm Hg dans le groupe standard; la différence de pression artérielle entre les deux groupes a donc diminué de 13,9 à 9,5 mm Hg. Malheureusement, au cours de cette période pendant laquelle les patients ont fait l'objet d'une prise en charge routinière typique, les avantages n'ont plus pu être mis en évidence. Dans le groupe interventionnel de l'époque, les cas d'insuffisance cardiaque décompensée ont même significativement augmenté ($p = 0,007$). Les auteurs simplifient probablement trop les choses lorsqu'ils attribuent cette augmentation à la plus faible différence de pression artérielle. Les effets indésirables accrus dans le groupe intensif sont restés significativement plus élevés (hypotension, syncopes, hyponatrémie, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë). Précisément cette dernière et les hypotensions avec un apport liquidien secondairement augmenté entrent au moins tout autant en ligne de compte en tant que cause de l'insuffisance cardiaque. Les effets indésirables désagréables (par ex. vertiges en raison d'hypotensions) pourraient aussi avoir limité l'observance (diurétiques) des patients.

Cette étude de suivi montre que: 1. les résultats d'études ne sont souvent pas transposables à l'identique dans la pratique et 2. la valeur cible de pression artérielle systolique de <120 mm Hg est trop ambitieuse (à plus long terme).

1 *N Engl J Med. 2015, doi.org/10.1056/NEJMoa1511939.*

2 *N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa1901281.*

Rédigé le 21.05.2021.

Hépatotoxicité sévère du paracétamol à dose thérapeutique

La toxicité du paracétamol par surdosage est l'une des principales causes d'insuffisance hépatique aiguë. Une

hépatotoxicité sévère peut néanmoins aussi survenir à des doses thérapeutiques ou quasi-thérapeutiques (dans cette étude <6 g par jour) [1]. Les principaux facteurs de risque hautement significatifs dans ce contexte sont le jeûne concomitant et la consommation excessive chronique d'alcool, ces deux facteurs limitant la disponibilité du glutathion, qui est probablement l'antioxydant le plus important de notre organisme. En cas de prise prolongée de paracétamol, l'hépatotoxicité est plus probable et plus prononcée (4 jours versus 1 jour). Ainsi, la dose maximale de paracétamol considérée comme sûre ne l'est malgré tout pas toujours. Il convient d'éviter de jeûner (ou alors d'arrêter le paracétamol) et de ne pas prescrire de paracétamol à des patients alcooliques. On ignore s'il existe une limite de dose sûre inférieure à 4 g par jour. Chez les femmes cachectiques, le paracétamol à dose normale peut en outre déclencher une rare acidose métabolique sévère à trou anionique élevé qui est associée à un mauvais pronostic (acidose due à l'accumulation de 5-oxoproline [acide pyroglutamique], [2]).

1 *Hepatology*. 2021, doi.org/10.1002/hep.31678.

2 *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006, doi.org/10.2215/CJN.01411005.

Rédigé le 21.05.2021.

Pour les médecins hospitaliers

Rifaximine pour la prévention primaire de l'encéphalopathie hépatique

La rifaximine est un antibiotique à large spectre à action intestinale locale, dont l'efficacité est établie pour le traitement de l'encéphalopathie aiguë et pour la prévention secondaire des récurrences. En raison de ses coûts élevés (env. 400 CHF par mois), elle est souvent utilisée comme traitement de deuxième ligne en cas d'efficacité insuffisante du lactulose, mais elle peut et doit également être combinée avec ce dernier.

La mise en place d'un shunt porto-systémique intra-hépatique transjugulaire (TIPS) peut déclencher une encéphalopathie. Dans une étude française contrôlée contre placebo ayant inclus près de 200 patients (principalement atteints de cirrhose hépatique décompensée d'origine éthylique), la rifaximine a été initiée 14 jours avant l'intervention à une dose de 1200 mg/jour. Par rapport au groupe placebo, le risque de développer une encéphalopathie au cours des six premiers mois a à peu près diminué de moitié sous rifaximine: odds ratio 0,48, $p = 0,012$. Il n'y avait pas de différence significative au niveau des effets indésirables. Pour expliquer la divergence de résultats par rapport à deux préalables études qui avaient livré des résultats négatifs, les auteurs avancent la raison suivante, qui semble plausible: dans ces études, la rifaximine avait unique-

ment été initiée après la mise en place du TIPS, et non pas deux semaines avant l'intervention comme dans la présente étude.

Ann Intern Med. 2021, doi.org/10.7326/M20-0202.

Rédigé le 20.05.2021.

Un thème chirurgical, cela faisait longtemps – cette fois-ci, l'adéno-amygdalectomie

Sans détour, il faut admettre avec préoccupation que les disciplines chirurgicales sont quelque peu sous-représentées dans cette rubrique, pour différentes raisons. Mais intéressons-nous aujourd'hui à un sujet relevant de la chirurgie pédiatrique.

D'après la base de données européenne sur la morbidité hospitalière, le nombre d'amygdalectomies a continuellement diminué au cours des 20 dernières années. C'est la Suisse qui réalise le moins d'interventions (4 pour 1000 enfants âgés de 1-4 ans), trois fois moins que l'Allemagne et cinq fois moins que l'Autriche*! L'intervention peut cependant être traumatisante, notamment du fait des douleurs postopératoires au niveau de la gorge et de l'agitation au réveil.

Dans une étude randomisée prospective menée chez des enfants de moins de 15 ans, le fait de faire écouter de la musique aux enfants en intra-opératoire via des écouteurs a entraîné une diminution hautement significative, de moitié environ, de l'intensité et de la fréquence de ces conséquences opératoires. La diffusion de bruit pur a eu un effet similaire ... Même l'utilisation de bouchons d'oreilles pour masquer le bruit ambiant était encore efficace, même si la taille d'effet était faible. Les signaux acoustiques (musique ou bruit) ont été diffusés à une intensité sonore constante de 45 dB; comme musique, les enfants ont eu droit aux symphonies de Mozart.

Quel effet aurait été obtenu si les enfants et les adolescents avaient pu choisir leurs morceaux préférés, ou peut-être auraient-ils alors même «poussé le son» et causé des soucis aux anesthésistes?

* Les cliniques pédiatriques reçoivent-elles une lettre de remerciement des caisses-maladie ou des départements de santé?

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021,

doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0870.

Rédigé le 24.05.2021.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Inactiver les explosifs (Blausee-Mitholz, places d'armes et stands de tir) grâce à la phytoremédiation

L'utilisation routinière de munitions traditionnelles ou, comme dans le cas de Blausee-Mitholz, les explo-



Les lacs suisses peuvent-ils être assainis par la phytoremédiation? Photo: Blausee © Nexus7 | Dreamstime.com.

sions accidentelles entraînent une libération de RDX (= hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine). Cette substance est cancérigène et – lorsqu'elle est inhalée ou ingérée par voie orale – neurotoxique. Les herbes et autres plantes absorbent certes cette substance mais ne la dégradent pas, si bien que lorsqu'elles dépérissent, la substance persiste localement et est temporairement libérée. Une grande crainte (ou une réalité?) est que la substance passe alors dans les eaux souterraines et dans l'eau potable.

Au cours d'une phase de travail de 20 ans, une variété d'herbe a été transfectée avec un gène bactérien dont le produit enzymatique peut dégrader la RDX et ainsi la rendre inoffensive. A partir de 2016, un essai de terrain de 3 ans a été mené sur une place d'armes aux Etats-Unis. Il a montré que ces herbes dégradaient très efficacement la substance cancérigène RDX au cours d'un processus appelé «phytoremédiation».

Cette méthode serait une alternative bienvenue pour les endroits où l'élimination de la couche d'humus est impossible ou très onéreuse. Peut-être à Blausee-Mitholz dans le cadre de l'assainissement planifié du dépôt de munitions et des couches de sol contaminées par les explosions du 19 et 20 décembre 1947?

Et concernant les lacs suisses dans lesquels des munitions ont été «mises au rebut»: Cette méthode pourrait-elle être adaptée pour les plantes d'eau douce?

Nat Biotechnol. 2021, doi.org/10.1038/s41587-021-00909-4.
Rédigé le 21.05.2021.

Cela nous a (partiellement) réjouis

Les vaccins à ARNm efficaces contre le variant «indien» (B.1.617.1)?

Le mutant du SARS-CoV-2 B.1.617.1 est responsable de la deuxième vague d'infections en Inde, qui enregistre un nombre massif de cas, avec également un débordement dans d'autres pays. A la fois après la vaccination au moyen de vaccins à ARNm et après une primo-infection

par d'autres variantes SARS-CoV-2, les individus ont développé des anticorps neutralisants efficaces contre le SARS-CoV-2. Toutefois, ce mutant «indien» était 7 fois plus résistant à la neutralisation par les anticorps.

Il convient d'accorder une grande attention à l'évolution ultérieure (par ex. après des mutations supplémentaires dans la protéine Spike S1) et de clarifier les questions suivantes: La capacité neutralisante est-elle également préservée in vivo? Comment évoluent les taux de transmission? A quel point la protection conférée par les vaccinations et l'efficacité thérapeutique des traitements en cours d'évaluation sont-elles préservées?

bioRxiv. 2021, doi.org/10.1101/2021.05.09.443299.
Rédigé le 20.05.2021.

Plume suisse

Risque de fractures après l'arrêt du dénosumab: Existe-t-il des facteurs de risque?

Lorsque le dénosumab est arrêté chez les patientes atteintes d'ostéoporose et chez celles sous inhibiteurs de l'aromatase (cancer du sein), il s'ensuit une élévation de l'activité ostéoclastique appelée «rebond», avec une propension accrue aux fractures vertébrales.

Dans le cadre du «Swiss Denosumab Study Group», près de 800 cas ont été analysés rétrospectivement. Les observations montrent qu'au moment de la décision de prescrire du dénosumab, il n'existe pas de facteurs de risque significatifs. Toutefois, des marqueurs de résorption osseuse augmentés, une augmentation inférieure à la moyenne (en réalité, elle reste souvent constante) de la densité osseuse sous traitement actuel par dénosumab et des fractures vertébrales préexistantes constituent des facteurs prédictifs significatifs de fractures vertébrales ultérieures, parfois multiples. Ce travail confirme l'effet protecteur d'un traitement consécutif par bisphosphonates sur ce rebond.

En tant que prescripteur profane, on est sans doute en droit de se demander si l'on peut véritablement se fier à ces facteurs de risque ou encore s'il ne faut pas prescrire de façon routinière des bisphosphonates comme traitement consécutif. Il est également impossible d'esquiver la question suivante: Quel est l'intérêt du dénosumab si je dois encore prendre des mesures correctrices après l'arrêt du traitement?

J Bone Miner Res. 2021, doi.org/10.1002/jbmr.4335.
Rédigé le 23.05.2021.

Cela nous a également interpellés

La valeur du tissu archivé: pandémie de 1918

Non seulement les taux d'autopsies ont massivement régressé, mais l'archivage de tissus était lui aussi

devenu rare jusqu'à l'établissement de diverses bio-banques.

Des chercheurs du Robert-Koch-Institut sont désormais parvenus à séquencer totalement ou en grande partie le génome du variant H1N1 du virus à ARN de la grippe A à partir de tissu pulmonaire archivé de deux soldats de Berlin et d'une jeune Munichoise [1]. Les données proviennent de victimes de la première vague, plus légère, de la pandémie de 1918 et peuvent être mises en relation avec des données de séquençage génomique de virus ou de leur polymérase issues d'Amérique du Nord (Alaska) [2]. Ces dernières informations avaient établi l'importance d'un réservoir aviaire pour la grippe A. L'activité de la polymérase virale du virus «Alaska», qui a été reconstituée *in vitro*, s'est révélée être environ deux fois plus importante que celle chez la femme munichoise.

Des séquençages supplémentaires de tissu archivé pourraient livrer des renseignements importants quant à l'évolution du virus (deuxième vague) et à son extension géographique. Il est estimé que la pandémie de l'époque avait fait au minimum 50 millions de morts.

1 *bioRxiv*. 2021, doi.org/10.1101/2021.05.14.444134.

2 *Nature*. 2005, doi.org/10.1038/nature04230.

Rédigé le 20.05.2021.

Comment cela pourrait-il fonctionner? La rubrique des hypothèses du «Sans détour»

Surcharge en fer dans le système nerveux central en cas d'implants articulaires?

Le fer et les composés de fer sont les principaux métaux dans les implants articulaires. Les contrôles post-opératoires se focalisent naturellement sur l'évolution précoce et tardive, notamment sur les infections, les résultats fonctionnels et la durée de survie des implants, mais rarement sur les conséquences neurologiques tardives. Pourtant, du fer peut être libéré des implants, circuler (augmentation du taux de fer et de ferritine) et franchir librement la barrière hémato-encéphalique.

Chez 500 patients atteints de la maladie de Parkinson âgés d'en moyenne 68 ans le taux d'implantations était environ trois fois plus élevé chez les patients parkinsoniens (3,6 versus 1,4%) et l'implant avait été posé 18 années auparavant en comparaison de 700 sujets sains. Dans des expériences chez l'animal, les auteurs ont retrouvé une accumulation de fer dans les cellules gliales, avec une astrogliose et une microgliose secondaires. Il en résultait des dommages cognitifs, des troubles moteurs et des limitations comportementales chez les animaux.

Il s'agit là d'une hypothèse osée, mais qui mérite néanmoins d'être approfondie dans des études supplémentaires. La maladie de Parkinson en soi pourrait naturellement donner lieu à davantage d'implantations articulaires. Des observations similaires avaient déjà été rapportées au sujet de l'effet des implants à base d'aluminium, mais sans clarification viable, sachant que l'aluminium tissulaire pourrait renforcer la toxicité du fer.

Function. 2021, doi.org/10.1093/function/zqab003.

Il existe un article de revue pas très récent sur le thème de la toxicité des métaux en cas d'arthroplasties, qui reste cependant instructif: *J Bone Joint Surg Br*. 2007, doi.org/10.1302/0301-620X.89B5.18903.

Rédigé le 24.05.2021.

Et pour finir

Effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sur la progression des emphysèmes pulmonaires / de la BPCO

Via son récepteur de type 1, l'angiotensine II stimule la libération du «transforming growth factor» (TGF)-beta, qui est indirectement tenu pour responsable de l'hypertrophie cardiaque et d'une fibrose pulmonaire croissante en cas de pneumopathies préexistantes. Une étude montre désormais que le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) (qui suppriment donc le TGF-beta) a un effet protecteur chez les anciens fumeurs et chez les fumeurs actuels ayant un diagnostic confirmé par spirométrie et imagerie de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'emphysème pulmonaire: dans une observation de suivi de 5 ans, le traitement continu par IECA ou ARA avait un effet freinateur significatif sur la progression de l'emphysème et la diminution supplémentaire de la fonction pulmonaire par rapport aux patients sans traitement par IECA/ARA.

Voilà une observation intéressante, qui semble plausible d'un point de vue physiopathologique et sur la base des preuves indirectes préexistantes obtenues dans des modèles animaux et chez l'être humain.

Chest. 2021, doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.007.

Rédigé le 24.05.2021.

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

