

# Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

## Zoom sur... Céphalées en grappe

- Céphalées unilatérales d'apparition subite et d'une durée de 15 à 180 minutes.
- Survenue plusieurs fois par jour du même côté.
- Survenue parfois plusieurs (de nombreux) jours consécutifs, suivie d'intervalles sans crises.
- Les intervalles sans crises peuvent être absents ou courts (<3 mois).
- Symptômes ipsilatéraux et autonomes (notamment larmes, rhinorrhée, méiose, ptose).
- Plus fréquentes chez les hommes contrairement à la migraine (>4:1).
- Prévention:
  - En première ligne vérapamil (240–480 mg p.o./jour);
  - Des alternatives existent, comme la neurostimulation du nerf occipital.
- Traitement primaire des crises:
  - Oxygène 100% (par ex. en service d'urgence);
  - Sumatriptan 6 mg s.c.

*Lancet Neurol. 2021, doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00101-0. Rédigé le 06.07.2021.*

## Pertinent pour la pratique

### Les acides gras (oméga 3) n-3 contre la migraine

Les acides gras (oméga 3) n-3 ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Ils sont les précurseurs des oxylipines (dont font notamment partie les prostaglandines et leucotriènes). Les oxylipines n-3 (acide eicosapentaénoïque [EPA] et acide docosahexaénoïque [DHA]) jouent un rôle antinociceptif central dans la région du nerf trijumeau. Un autre acide gras polyinsaturé (acide linoléique, n-6) est métabolisé en oxylipines ayant un effet favorisant la douleur.

Une intervention diététique pour augmenter les oxylipines n-3 a entraîné une nette réduction de la durée des migraines et du nombre d'épisodes de migraine par mois chez des patients migraineux (88% de femmes) âgés d'en moyenne 38 ans. Cet effet se renforçait encore lorsque l'intervention diététique avait pour objectif non seulement l'augmentation des acides gras n-3, mais aussi une baisse des métabolites de l'acide linoléique n-6 favorisant la douleur. Malgré ces résultats,

les participants des deux groupes de régime n'ont montré aucune amélioration de leur qualité de vie par rapport au groupe de contrôle.

Le faible nombre de participants à l'étude (env. 60 dans chaque groupe), la suppression d'une mise en aveugle et le régime probablement inhabituel (réduisant la qualité de vie?) sont les points faibles d'une étude conceptuelle au demeurant intéressante. Bien que les résultats clés soient quelque peu mitigés, l'idée mérite d'autres études.

*BMJ. 2021, doi.org/10.1136/bmj.n1448.*

*Rédigé le 06.07.2021.*

### Des effets indésirables des masques chez les enfants?

Dans un registre allemand, l'irritabilité, la fatigue, les céphalées et les troubles de la concentration sont les symptômes les plus fréquemment décrits par les parents en lien avec le port du masque chez les enfants (en moyenne 270 minutes par jour) [1].

Une étude germano-polonaise décrit que lors du port du masque chez des enfants d'en moyenne 11 ans, du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) s'accumule dans l'espace mort situé sous le masque et s'y mélange à l'air frais. Le CO<sub>2</sub> inhalé (normalement 0,04%) augmente alors pour atteindre des valeurs nettement supérieures, surtout chez les jeunes enfants (en âge d'entrer à l'école, [2]). Cela laisse supposer que ces enfants portent des



Le port de masques peut-il provoquer une hypercapnie chez les enfants? © David Tadevosian | Dreamstime.com

masques trop grands (espace mort accru) ou que leur soumission aux conditions in vitro de l'étude était plus négative que chez les enfants plus âgés.

Malheureusement, des mesures systémiques du CO<sub>2</sub> qui auraient renforcé la chaîne de preuves font défaut. Une hypercapnie aiguë pourrait toutefois expliquer les symptômes décrits initialement.

1 Research Square. 2021, doi.org/10.21203/rs.3.rs-124394/v1.

2 JAMA Pediatr. 2021, doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2659.

Rédigé le 05.07.2021.

## Plume suisse

### Discussions de spécialistes et formation au chevet du malade

Cette étude multicentrique (cliniques universitaires de médecine d'Aarau, Bâle et Liestal) a recentré le traditionnel axe principal des visites au chevet du malade (valeur de formation pour les étudiants et assistants) sur l'efficacité de la visite du chef de clinique ou du médecin-chef et sur les informations transmises aux patients.

Les visites avec discussion de formation au chevet du patient avaient lieu dans des chambres de plusieurs lits et duraient deux minutes de moins (12 minutes par patient) qu'en cas de combinaison (visite dans la chambre, «enseignement» sur le pas de la porte). Le contenu des informations transmises a reçu une appréciation aussi bonne dans les deux groupes de patients, mais dans le groupe avec contenu de formation au chevet du patient, un nombre significativement plus élevé de patients n'étaient pas certains d'avoir tout compris et étaient parfois confus.

Sans détour, nous sommes convaincus de l'excellente opportunité de formation au chevet du malade. Il faut

cependant reconnaître que les données des auteurs mettent en lumière que la formation doit être améliorée, en particulier en ce qui concerne la communication des personnes qui mènent les visites. Les deux minutes gagnées ne doivent pas être sacrifiées pour accroître l'efficacité. Il est probable que deux minutes de traduction simple et compréhensible des contenus sous forme de résumé pour les patients – avec la possibilité de poser des questions – apportent déjà beaucoup.

Ann Intern Med. 2021, doi.org/10.7326/M21-0909.

Rédigé le 06.07.2021.

## Nouveautés dans le domaine de la biologie

### Deux nouvelles sur l'obésité

L'obésité gagne du terrain à l'échelle mondiale, et se retrouve fréquemment dans la sphère familiale.

Un séquençage étendu de l'exome chez presque 650 000 individus (Grande-Bretagne, États-Unis, Mexique) a identifié des mutations connues qui entraînent une obésité monogénique ainsi que des variations dans 14 autres gènes, avec une association à l'indice de masse corporelle hautement significative. Une variation génétique rare du GPR (récepteur de la protéine G) 75 a cependant fait baisser de moitié le risque de développer une obésité. Son élimination («knock-out») chez les souris a rendu ces dernières résistantes au développement d'une obésité [1].

Une autre étude a opté pour une approche «périphérique»: elle décrit que les macrophages du tissu adipeux stimulent le stockage des graisses dans les adipocytes voisins via le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) qu'ils produisent. Les souris chez lesquelles des anticorps anti-PDGF neutralisants ont été induits étaient protégées d'une prise de poids lors d'une alimentation riche en graisses. L'excès de lipides a été «dévié» dans la thermogenèse (consommation d'énergie). En matière d'obésité, le GPR75 pourrait ainsi devenir une cible pour la thérapie génique et les macrophages produisant le PDGF pourraient devenir une cible pour l'immunothérapie.

1 Science. 2021, doi.org/10.1126/science.abf8683.

2 Science. 2021, doi.org/10.1126/science.abe9383.

Rédigé le 05.07.2021.

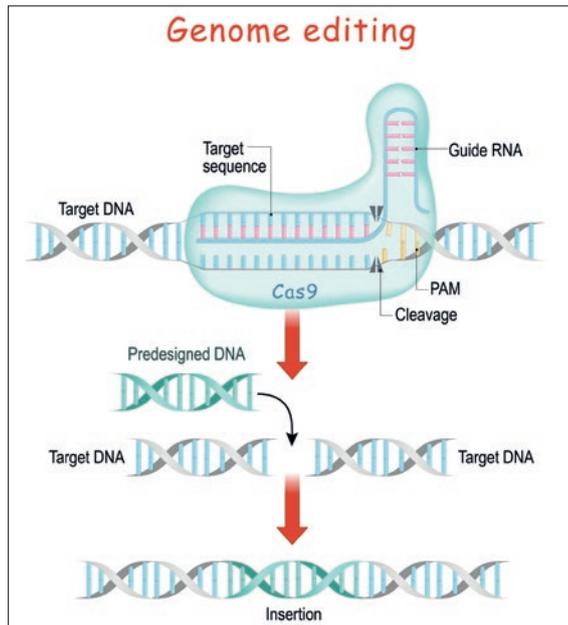
## Cela nous a réjouis

### Traitement de l'amyloïdose: les ciseaux moléculaires en tant que thérapie intraveineuse

Si la protéine transthyrétine, une préalbumine liant la thyroxine, n'a pas une forme tridimensionnelle cor-



Les visites au chevet des patients sont une excellente opportunité de formation, mais elles doivent également impliquer les patients et leur fournir des informations compréhensibles sous forme de résumé. © Liderina | Dreamstime.com



Mode d'action des CRISPR/CAS («ciseaux moléculaires»). Un ARN guide («guide RNA») permet de trouver la séquence d'ADN correspondante au sein d'un gène. Une endonucléase CAS («CRISPR\*-associated protein», ici l'isoforme 9) liée à l'ARN ainsi qu'une séquence d'ADN complémentaire à la région d'ADN de l'intérêt thérapeutique font également partie du complexe. Cette séquence d'ADN construite in vitro se lie à la séquence cible («target sequence»). Ce double brin est sectionné ou découpé en deux endroits par CAS9. D'un point de vue thérapeutique, cela peut être utilisé pour l'inactivation du gène ou pour une réparation du gène via l'insertion d'une séquence d'ADN reconstruite «saine» («pre-designed ADN»). Dans le second cas, la séquence d'ADN «saine» est insérée grâce aux mécanismes de réparation de l'ADN propres aux cellules ou à l'hôte.

\*CRISPR signifie «clustered regularly interspaced short palindromic repeats». PAM signifie «protospacer adjacent motif», nécessaire pour l'activation de CAS. Il s'agit d'un triplet d'une séquence nucléotidique sur l'ADN cible, NGG, c'est-à-dire une base, N, suivie de deux guanosines.

Illustration: © Designua | Dreamstime.com

recte («repliée»), des fibrilles amyloïdes peuvent se former (amyloïde à transthyrétine [ATTR]). Le trouble peut être héréditaire (plus de 100 mutations), mais aussi – plus fréquemment – acquis. D'un point de vue clinique, les principales séquelles sont une cardiomyopathie au pronostic défavorable et des polyneuropathies périphériques. On peut essayer de traiter l'ATTR acquise (également appelée «de type sauvage») avec un stabilisateur médicamenteux du repliement des protéines (tafamidis), et l'ATTR héréditaire avec une transplantation hépatique ou une élimination du gène de la transthyrétine (avec oligonucléotides anti-sens ou ARN interférent).

Un faible nombre de patients présentant une ATTR héréditaire ont reçu une perfusion intraveineuse de

CRISPR-CAS (également appelé «ciseaux moléculaires») pour l'inactivation du gène de la transthyrétine («targeted knock-out»). La tolérance semble bonne, les concentrations de transthyrétine ont baissé de près de 90% avec la dose la plus élevée des deux doses testées. Une lueur d'espoir pour les personnes touchées par cette forme d'amyloïdose!

*N Engl J Med.* 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2107454.

Rédigé le 03.07.2021.

## Cela ne nous a pas réjouis

### No-IMPACT, No-ETHOS?

Les études IMPACT et ETHOS [1, 2] ont tenté de déterminer si une trithérapie inhalée (stéroïdes topiques, antagonistes muscariniques à longue durée d'action et bêta-agonistes à longue durée d'action [LAMA et LABA]) présentait des avantages par rapport à une bithérapie (LAMA et LABA) en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Au cours des trois premiers mois, la mortalité était massivement réduite avec la trithérapie (de 75%), mais s'est ensuite harmonisée jusqu'à la fin de la première année. Une troisième étude (TRIBUTE, [3]) n'a publié aucune donnée relative à la mortalité mais a montré une réduction des exacerbations de BPCO sous trithérapie.

Un article de discussion bien rédigé [4] indique d'une part que les études IMPACT/ETHOS ont également randomisé des patients se trouvant déjà sous trithérapie; en cas de randomisation dans le groupe de bithérapie, les glucocorticoïdes étaient interrompus. D'autre part, le phénotype de la BPCO n'avait visiblement pas été pris en compte (BPCO liée à l'asthme avec nécessité d'un traitement topique par glucocorticoïdes). Les données relatives à la mortalité pourraient donc s'expliquer par un arrêt ou une privation des glucocorticoïdes dans le groupe de bithérapie. Comment cela a-t-il pu se produire?

1 *Am J Respir Crit Care Med.* 2020, doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC.

2 *Am J Respir Crit Care Med.* 2021, doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC.

3 *Lancet.* 2018, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X.

4 *Lancet Respir Med.* 2021, doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00238-1. Rédigé le 30.06.2021.

## Cela nous a également interpellés

### L'ostéoporose comme facteur de risque de maladies cardiovasculaires

Vous avez probablement déjà souvent observé des radiographies thoraciques conventionnelles montrant

des signes d'ostéoporose (fractures du corps vertébral) ainsi que de nombreuses calcifications des vaisseaux ou des valves aortiques. Les deux phénomènes ont-ils une cause commune?

Une étude coréenne menée chez des femmes a trouvé qu'une ostéoporose doit être considérée comme un facteur de risque supplémentaire indépendant d'affections cardiovasculaires plus tardives (observation de plus de 9 ans). Le risque augmente à mesure que la densité osseuse baisse, de façon progressive et statistiquement très significative ( $p < 0,001$  pour toutes les formes d'ostéopénie).

La question est de savoir si la recrudescence d'affections cardiovasculaires en cas d'ostéoporose est l'expression d'un processus unique (vieillesse, carence œstrogénique, etc.) ou si l'ostéoporose contribue au vieillissement vasculaire (transfert du calcium dans les parois vasculaires, libération d'ostéocalcine par exemple). Dans le second cas, on serait en droit d'attendre d'un traitement réussi de l'ostéoporose une réduction du risque de souffrir de complications cardiovasculaires.

La suite sans plus attendre!

*Heart. 2021, dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318764.  
Rédigé le 01.07.2021.*

### **Sténose aortique calcifiée: manque d'effet des traitements contre l'ostéoporose**

La sténose aortique calcifiée est une affection dégénérative progressive contre laquelle il n'existe pas encore de traitement médicamenteux établi. Au fil du temps, des processus inflammatoires et calcifications sont observés dans le tissu conjonctif de l'appareil valvulaire, ces dernières présentant de grandes similitudes histologiques et génétiques avec la régénération osseuse. Mais c'est ici que s'arrête l'analogie, car un traitement de l'ostéoporose (alendronate 70 mg p.o. par semaine ou dénosumab 60 mg s.c. tous les 6 mois contrôlé contre placebo en double aveugle) n'avait aucune influence sur la progression de la sténose aortique (tomodensitomé-

trie, tomographie par émission de positons et échocardiographie) après 2 ans [1]. Et ce même si les deux médicaments déployaient une action biologique mesurée à l'aide des paramètres de remodelage osseux.

Ce n'est donc pas si simple. Nous attendons avec impatience les résultats cliniques du traitement de suppression génétique (oligonucléotides anti-sens) de la lipoprotéine(a), à propos duquel des données précliniques encourageantes ont déjà été rapportées [2].

*1 Circulation. 2021, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053708.  
2 Forum Med Suisse. 2019, doi.org/10.4414/fms.2019.08408.  
Rédigé le 06.07.2021.*

## **Pas très sérieux**

### **Les vieilles habitudes ont la dent dure**

Depuis 1999, le jeûne prolongé avant les interventions chirurgicales conformément aux lignes directrices est appliqué de manière moins restrictive: pas d'aliments solides pendant six heures avant l'opération, pas de liquides pendant deux heures avant l'opération.

Une étude néerlandaise met en lumière une mauvaise observance de cette règle: la durée de carence médiane était d'environ 15 heures pour les aliments solides et d'environ cinq heures pour les boissons claires. Avec la reprise de l'alimentation souvent trop hésitante, la majorité des patients sont restés sans aliments solides pendant 24 heures.

On ne sait pas avec certitude si cela est aussi grave que ce qu'indiquent les auteurs. Surtout depuis que de nombreux aspects positifs du jeûne intermittent ont été mis en lumière.

*Surgery. 2021, doi.org/10.1016/j.surg.2021.01.037.  
Rédigé le 06.07.2021.*

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

