

# Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

## Zoom sur... Recommandations diététiques pour la prévention ou après un évènement cardiovasculaire

Un article de revue qui fournit des aides à la décision utiles et qui est important pour l'information des patients:

- Jeûne intermittent? Trop peu de preuves.
- Régimes pauvres en glucides ou céto-gènes? Perte de poids seulement temporaire, le cholestérol LDL pourrait augmenter, non recommandés.
- Régime paléolithique (apports élevés en protéines, modérés en lipides et faibles en glucides)? Effet sur les lipides contesté, trop peu de preuves.
- Régimes à connotation végétarienne? Nombreux effets bénéfiques sur les facteurs de risque cardiovasculaires. Un régime au moins à dominante végétarienne est recommandé.
- Régime méditerranéen (frugal, relativement riche en lipides, mais le plus souvent issu d'huile d'olive/de poissons)? Réduit le risque cardiovasculaire même par rapport à un régime normal à faible teneur en calories, recommandé.
- Régime DASH\* (régime de type méditerranéen axé sur de faibles apports en sodium et des apports élevés en potassium)? Baisse significative de la pression artérielle, réduction du risque cardiovasculaire et de la mortalité en cas de bonne observance, donc recommandé.

\* «dietary approaches to stop hypertension»

*Am J Med* 2022, doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.028.

L'article est richement référencé et constitue une publication de référence.

Rédigé le 08.06.2022.

### Pertinent pour la pratique

#### Hypersensibilité cutanée à l'allopurinol: dose-dépendante

Cet effet indésirable est potentiellement grave (pouvant aller jusqu'à la nécrolyse épidermique toxique). Il existe des facteurs de risque connus qui y prédisposent: dose initiale élevée d'allopurinol, insuffisance rénale et facteurs ethno-génétiques, avant tout chez les individus originaires d'Asie (Corée, Thaïlande, Chine [peuple Han]), qui présentent souvent le génotype HLA B\*5801. Ce dernier devrait être déterminé chez tous les individus ayant de telles origines ethniques et, s'il est présent, l'allopurinol devrait être interdit.

Une étude canadienne [1] confirme qu'une faible dose initiale est avantageuse, en particulier en cas d'insuffisance rénale chronique. En cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min, les effets indésirables cutanés étaient deux fois moins fréquents lorsque

la dose initiale d'allopurinol était  $\leq 100$  mg/jour que lorsqu'elle était supérieure (plus de 20 000 individus dans chacun des deux groupes de dose). La fréquence absolue dans les deux groupes était relativement basse: incidence de 0,2% pour une dose initiale de  $\leq 100$  mg versus 0,4% pour une dose initiale de  $> 100$  mg.

Une règle de base veut que la dose initiale d'allopurinol ne dépasse pas 1,5 mg par ml/min de DFGe (DFG estimé). Toutefois, même chez les personnes ayant des reins sains, la dose initiale ne devrait pas s'élever à 300 mg, comme c'était habituel par le passé. Comme cela a été rapporté récemment [2], il vaut la peine de commencer par des doses faibles et de les adapter jusqu'à ce que la valeur cible d'acide urique soit atteinte (autotests par la personne traitée ou au cabinet du médecin de famille).

1 *Am J Kidney Dis.* 2022, doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.04.006.

2 *Swiss Med Forum.* 2022, doi.org/10.4414/smfm.2022.09143.

Rédigé le 05.06.2022.

#### Dispositifs intra-utérins: une option sûre même en post-partum?

A l'échelle mondiale, une femme sur sept utiliserait un dispositif intra-utérin comme méthode contraceptive. Son efficacité pour prévenir une grossesse non désirée est de  $> 99\%$  au cours des 12 premiers mois. En cas d'implantation durant le post-partum et/ou chez les mères allaitantes, il y avait des doutes quant à une augmentation éventuelle du risque de perforation utérine à long terme.

Une étude de cohorte basée sur les dossiers électroniques de patientes aux Etats-Unis a comparé près de 95 000 femmes avec implantation en post-partum (quatre jours à six semaines post-partum) avec près de 327 000 femmes avec implantation sans lien temporel avec un accouchement. Chez ces dernières, l'incidence cumulée des perforations utérines partielles et totales sur cinq ans était basse, s'élevant à 0,29%. En revanche, elle était 7× plus élevée en cas d'implantation en post-partum et environ un tiers plus élevée en cas d'allaitement. Toutefois, comme l'incidence des perforations était si faible dans le groupe contrôle, les auteurs avancent qu'il faut accorder plus d'importance aux problèmes potentiels liés à une grossesse non désirée ou à la privation d'allaitement qu'à la possibilité d'une perforation utérine.

Ce travail est également important s'agissant de l'implication des femmes concernées dans la prise de décision concernant la contraception en post-partum.

*Lancet. 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00015-0.*

Rédigé le 08.06.2022.

### Perfusions répétées de fer et ostéomalacie

Les administrations parentérales de fer peuvent entraîner une hypophosphatémie prononcée ou une carence en phosphate. L'hypophosphatémie peut persister des semaines, voire des mois. La raison en est que le «fibroblast growth factor 23» (FGF-23), la principale hormone d'élimination du phosphate (via les reins), peut augmenter. En cas d'administrations répétées, cette carence en phosphate induite par les perfusions de fer peut même conduire à une ostéomalacie (= trouble de la minéralisation du tissu ostéoïde avec myopathie, douleurs osseuses avec pseudo-fractures, augmentation de la phosphatase alcaline), comme nous le rappelle une revue des cas publiés [1].

On ne sait pas à quelle fréquence les perfusions de fer entraînent une hypophosphatémie et, en cas d'administrations répétées, une ostéomalacie. Du moins si des perfusions répétées de fer sont envisagées, un dosage du phosphate dans le sang (idéalement simultanément aussi dans une portion d'urine) devrait être effectué par exemple 7–10 jours après la perfusion. En cas d'hypophosphatémie, il convient, dans la mesure du possible, de passer à une substitution orale en fer, pour laquelle le phénomène n'est pas connu. Les interactions entre le bilan du fer, le FGF-23 et le métabolisme

du phosphate sont complexes, mais bien étudiées. Les collègues intéressés sont invités à consulter la référence 2.

1 *J Bone Miner Res. 2022, doi.org/10.1002/jbmr.4558.*

2 *Nat Rev Nephrol. 2020, doi.org/10.1038/s41581-019-0189-5.*

Rédigé le 11.06.2022.

### Une fois de plus: contrôle du rythme cardiaque ou de la fréquence cardiaque en cas de fibrillation auriculaire et d'insuffisance cardiaque?

Le contrôle médicamenteux du rythme cardiaque n'est pas parvenu à démontrer sa supériorité par rapport au seul contrôle médicamenteux de la fréquence cardiaque chez les patientes et patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire (paroxystique ou persistante).

Même l'ablation par cathéter (assez coûteuse) n'a désormais pas satisfait à cette exigence dans une étude ayant utilisé la mortalité totale et les épisodes d'insuffisance cardiaque exacerbée comme critères d'évaluation.

Ce travail est malheureusement aussi un exemple de la manière dont les auteurs peuvent surinterpréter les résultats de leurs études (malgré le processus de révision). Nous les citons ici: «There was no statistical difference in all-cause mortality or heart failure events with ablation-based rhythm control versus rate control.» Point final, pourrait-on penser et même espérer. Non, car dans les conclusions, la phrase suivante est: «However, there was a nonsignificant trend for improved outcomes with ablation-based rhythm control over rate control.» L'affirmation n'est pas fausse, mais suggère qu'il pourrait tout de même y avoir un effet positif (en faveur de l'ablation).

La question du «Sans détour»: Pourquoi au juste faire des statistiques? Comme de nombreuses études ne sont déjà pas reproductibles avec une valeur p de seulement <0,05, le problème est certainement encore plus grand avec une «tendance non significative».

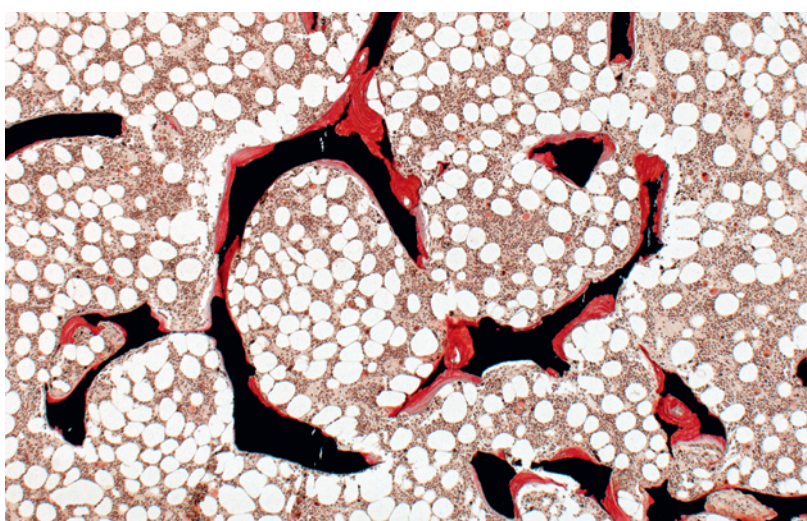
*Circulation. 2022, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095.*

Rédigé le 09.06.2022.

## Nouveautés dans le domaine de la biologie

### Reprogrammations épigénétiques

Au cours du développement de l'organisme, les modifications de l'ADN lui-même (méthylations) et des protéines liant l'ADN (histones, par l'ajout de groupes acétyle et méthyle, entre autres) sont importantes et conduisent à l'expression mais aussi à l'inactivation de certains gènes, sans que la séquence d'ADN ne soit modifiée. Des influences exogènes peuvent cependant aussi entraîner des modifications épigénétiques du moins en partie irréversibles dans l'organisme adulte.



Après traitement en condition non décalcifiée (méthylmétacrylate) et coloration Kossa, il est possible de bien différencier les parties minéralisées (noir) et non minéralisées (rouge) des trabécules osseuses. La part de matrice non minéralisée (ostéoïde) est nettement trop élevée, un résultat typique d'une ostéomalacie.

Nous remercions chaleureusement le professeur Daniel Baumhoer, Knochentumor-Referenzzentrum und DOESAK-Referenzregister, Pathologie, Hôpital universitaire de Bâle, Bâle, pour l'aimable mise à disposition de l'illustration.

Un exemple populaire est la dépendance à l'alcool, dans laquelle la dépendance peut être perpétuée par des modifications épigénétiques lorsque l'exposition a lieu à un âge vulnérable. Les «ciseaux» génétiques CRISPR-CAS sont désormais également utilisés pour la reprogrammation épigénétique thérapeutiquement ciblée, principalement encore dans des modèles précliniques. Seulement, dans ce contexte, les ciseaux génétiques ne «coupent» pas! Une séquence d'ARN définie complémentaire à l'ADN cible (appelée «guide RNA») est utilisée pour arriver à l'endroit cible souhaité. La fonction de coupe a toutefois été inactivée par manipulation, mais une protéine induisant les modifications épigénétiques mentionnées a été «ajoutée» en contrepartie.

La transcription d'un gène peut donc être activée, désactivée ou modifiée. Cette méthode présente plusieurs avantages potentiels: la séquence d'ADN reste intacte, l'effet est en principe réversible et la dose de l'effet génétique pourrait être déterminée librement. L'intervention se trouve en début de développement. A ce stade, des surprises négatives et positives sont possibles. Cependant, une observation attentive est de mise au vu du potentiel!

*Sci Adv. 2022, doi.org/10.1126/sciadv.abn2748.  
Rédigé le 05.06.2022.*

## Cela ne nous a pas réjouis

### Signes avant-coureurs de la saison grippale suisse 2022/2023

Comme en Suisse, les mesures de protection (distanciation, masques, etc.) mises en œuvre en Australie, principalement en raison de la pandémie de COVID-19,

mais désormais levées, ont entraîné une réduction massive (presque à zéro) des cas de grippe. Cette situation a maintenant changé de manière spectaculaire, car jamais les cas de grippe n'avaient augmenté aussi tôt et aussi rapidement en Australie que cette année (courbe bleu foncé sur la figure).

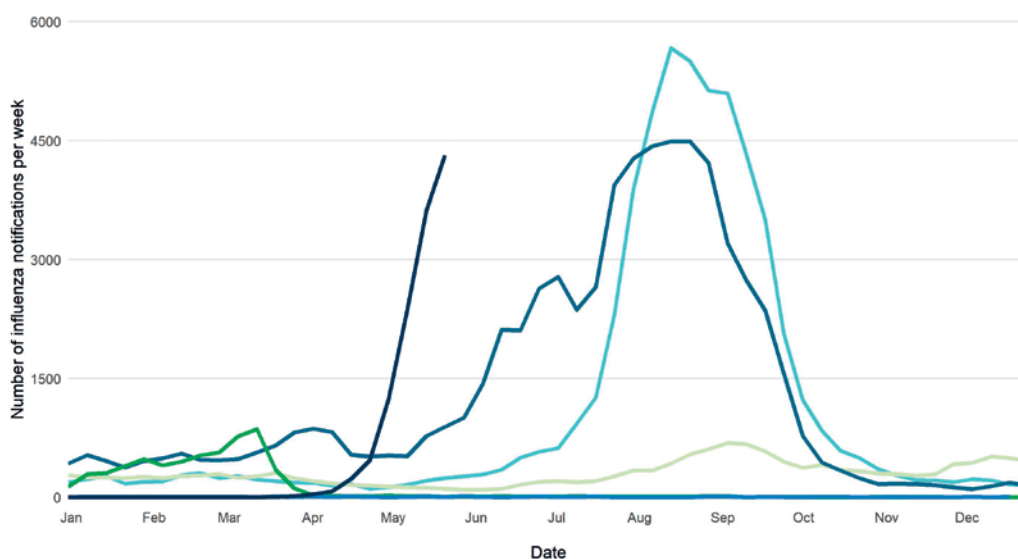
Comme les données épidémiologiques australiennes se reproduisent le plus souvent en Europe pendant le semestre d'hiver, nous devrions nous préparer à un début précoce (et probablement agressif) de la grippe. Peut-être que la vague d'Omicron (surtout BA 5) qui se profile avec une certaine probabilité nous obligera dès cet été à réintroduire des mesures de protection, ou du moins à les recommander et à en donner l'exemple. Lancer la campagne de vaccination contre la grippe plus tôt que d'habitude ne serait également pas une mauvaise idée.

*<https://www.abc.net.au/news/2022-05-25/flu-cases-soaring-in-australia-after-two-quiet-years/101093746>.  
Rédigé le 11.06.2022.*

## Pour les médecins hospitaliers

### Indication personnalisée d'une chimiothérapie adjuvante

Le stade II du cancer colorectal correspond à une infiltration de la couche musculaire (IIA), de la séreuse (IIB) ou d'un organe adjacent (IIC). Des scores de risque clinique sont aujourd'hui utilisés pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Les cas à haut risque peuvent toutefois rester sans récurrence, tandis que les cas à bas risque peuvent être progressifs. Il existe donc un risque de traitement excessif ou insuffisant. Une simple



Déclarations de cas de grippe confirmés en laboratoire dans le Queensland, Australie, par semaine (source des données: Queensland Notifiable Conditions System. Période du 1er janvier 2017 au 29 mai 2022. <https://www.health.qld.gov.au>; reproduction avec l'aimable permission).

prise de sang permet de détecter génétiquement l'ADN circulant provenant de la tumeur et d'identifier les mutations dans la tumeur primaire. On parle également de «biopsie liquide» dans le langage médical courant. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour cette tumeur et ce stade peut-elle être améliorée par l'analyse de l'ADN tumoral circulant? Oui, car la pose de l'indication d'un tel traitement basée sur la détection ou l'exclusion d'ADN tumoral circulant a permis de réduire de près de moitié la mise en œuvre d'une chimiothérapie adjuvante! Et ce, sans diminution de l'absence de récurrence postopératoire. Ce marqueur tumoral de l'ADN peut aussi fournir des informations utiles pour la détection précoce d'une récurrence ou – comme dans cette étude – pour des indications différentielles sur mesure pour des traitements adjuvants.

\* D'après l'expérience du «Sans détour», la «biopsie liquide» dont il est question ici et qui n'est pas encore totalement établie dans la routine clinique est parfois confondue avec la «cytologie liquide». Cette dernière, plus précisément appelée «liquid-based cytology» en anglais, est la méthode moderne (et à privilégier par rapport aux frottis de Papanicolaou) de suspension cellulaire d'échantillons d'un frottis cervical dans le cadre d'examen de dépistage du cancer du col de l'utérus.

*N Engl J Med. 2022, doi.org/10.1056/NEJMoa2200075.  
Rédigé le 05.06.2022.*

## Cela nous a également interpellés

### Qui se porte le mieux après une séparation?

Dans la théorie économique et sociologique du divorce (c'est le nom de la spécialité), le lien entre l'anticipation des conséquences d'un divorce ou d'une séparation et la décision de le faire joue un rôle important. La plupart du temps, la séparation n'est en premier lieu souhaitée que par l'un des partenaires. Selon cette étude, ces derniers (appelés «initiators») se portent nettement mieux après la séparation que le ou la partenaire qui n'a pas osé, pas pu ou pas voulu franchir le pas. Intuitivement, c'est un résultat attendu. Peut-être que la souffrance des «initiators» était plus grande et donc le soulagement plus grand ou qu'ils sont ceux dans la relation qui veulent ou peuvent prendre leur destin en main avec plus de courage. Les mains peuvent être liées pour de nombreuses raisons. Il est également intéressant de constater que les femmes étaient mieux représentées parmi les «initiators». D'un autre côté, il est réconfortant de constater que les nombreux paramètres mesurés (bien-être, situation économique et autres) se sont généralement rétablis en l'espace de quelques mois, même chez les «non-initiators».

*Proc Natl Acad Sci U S A. 2022, doi.org/10.1073/pnas.2020901119.  
Rédigé le 08.06.2022.*

### Pourquoi les infections par le SARS-CoV-2 sont-elles plus agressives chez les individus diabétiques?

Pour répondre à cette question, un «milieu diabétique» a été créé in vitro dans des organoïdes rénaux et comparé aux effets d'un milieu témoin. Les organoïdes peuvent être cultivés in vitro dans des conditions appropriées à partir de cellules souches pluripotentes pour former des structures complexes multicellulaires ressemblant à des organes, en l'occurrence à des reins. Ils permettent d'étudier l'effet de modifications du milieu extracellulaire, mais aussi, par exemple, les effets de médicaments et de toxines.

Une augmentation extracellulaire de la concentration de glucose a entraîné une surexpression du récepteur du SARS-CoV-2 ECA-2 («enzyme de conversion de l'angiotensine 2») et, consécutivement, une absorption cellulaire plus importante des virus du SARS-CoV-2. La destruction génétique de l'ECA-2, mais pas des autres récepteurs potentiels du SARS-CoV-2, a supprimé l'infectiosité des virus du SARS-CoV-2.

La surexpression de ce récepteur joue donc un rôle central dans les formes sévères en cas de diabète et l'inhibition de l'expression de l'ECA-2 pourrait permettre d'obtenir une prophylaxie efficace des infections.

*Cell Metab. 2022, doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.009.  
Rédigé le 09.06.2022.*

### Les anti-inflammatoires non stéroïdiens annulent-ils l'effet des bisphosphonates?

Oui, c'est possible. Une analyse post-hoc des effets d'un bisphosphonate (clodronate), séparés en fonction de la co-médication avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou de l'absence d'exposition aux AINS, montre quantitativement de manière impressionnante que la co-médication par AINS a annulé la réduction des fractures induite par le bisphosphonate et qu'elle était également associée à une perte supplémentaire plus importante de la densité minérale osseuse.

Cette observation revêt potentiellement une grande importance clinique, mais doit encore être mieux prouvée, d'autant plus que le mécanisme de cette interaction négative présumée est inconnu. En attendant, un traitement alternatif de la douleur dans cette population de patients mériterait d'être envisagé par mesure de sécurité.

*J Bone Miner Res. 2022, doi.org/10.1002/jbmr.4548.  
Rédigé le 11.06.2022.*

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»!

