

Au fil de la presse

Philippe Casassus¹

¹ Hématologue, Pr de thérapeutique, UFR SMBH de Bobigny
philippe.casassus@wanadoo.fr

Pierre Boyer²

² Médecin généraliste, Maître de Conférences Associés, Toulouse
drpierreboyer@gmail.com

Les hypo-uricémiants prescrits dans la goutte fragilisent-ils les os ? [1]

• Mots clés : goutte ; traitement ; fractures ostéoporotiques [gouts; treatment; osteoporotic fractures]

La goutte est réputée être associée à une augmentation de la fragilité osseuse. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour l'expliquer : l'effet du processus inflammatoire (probablement par le biais des cytokines), mais aussi l'effet des hypo-uricémiants. Est-ce vrai ?

Le rôle de l'acide urique sur la santé de l'os a été en effet discuté [2] et une étude danoise a montré une augmentation de 9 % du risque fracturaire sous Allopurinol [3], alors que d'autres (notamment américaines) montraient plutôt une diminution du risque. Mais toutes présentaient des biais de sélection qui ont incité un groupe universitaire de rhumatologues anglais, autour de Zoe Paskins [1], à effectuer une analyse épidémiologique précise sur une vaste cohorte de 31 781 patients atteints de goutte, diagnostiqués entre 1990 et 2004, appariés à un total de 122 961 témoins, à partir d'une base de données collectées par les médecins en soins primaires et

anonymisée. Les sujets ont été suivis dans l'étude jusqu'à 2016. Cette base de données était représentative de la population générale anglaise en termes d'âge, sexe, ethnie et niveau social. Le critère de jugement était le délai avant la survenue d'une première fracture. Les auteurs l'ont évalué en comparant les sujets ayant un diagnostic de goutte et les témoins, mais aussi entre les sujets traités (au moins 6 mois) par un hypouricémiant ou non.

Avec un suivi moyen de 10,8 mois, une fracture par « fragilité osseuse » a été relevée chez 8 934 sujets. La fréquence n'était pas plus élevée en cas de goutte (52,9 %) par rapport aux témoins (54,7 %). Enfin, il n'est apparu aucun effet ni d'augmentation, ni de diminution de ce risque en lien avec la prise d'hypo-uricémiant, en général comme dans des stratifications par sexe, âge ou type de fracture.

Cette étude est suffisamment vaste, sans réel biais (si ce n'est que le

diagnostic de goutte a été essentiellement clinique, sans analyse de liquide articulaire – mais cela correspond bien à la pratique), pour que l'on rassure les malades gouteux. PC

1. Sultan AA, Whittle R, Muller S, et al. Risk of fragility fracture among patients with gout and the effect of urate-lowering therapy. *CMAJ* 2018 ; 190 (19) : E581-7.
2. Kim BJ, Baek S, Ahn SH, et al. Higher serum uric acid as a protective factor against incident osteoporotic fractures in Korean men: a longitudinal study using the National claim registry. *Osteoporos Int* 2014 ; 25 : 1837-44.
3. Dennison EM, Rubin KH, Schwarz P, et al. Is allopurinol use associated with an excess risk of osteoporotic fracture? A National prescription registry study. *Arch Osteoporos* 2015 ; 10 : 36.



Que retenir pour notre pratique ?

- Rassurons les malades atteints de goutte : ils peuvent prendre sans crainte leur hypo-uricémiant sans redouter un risque fracturaire anormal !

Le point sur la sécurité des vaccins anti DT-coqueluche aux États-Unis [1]

• Mots clés : efficacité vaccinale ; sécurité ; médecine de l'enfant [potencies; vaccine; safety; pediatrics]

L'efficacité des vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, malgré des campagnes de propagande anti-vaccin qui ont toujours cours sur le net, n'est plus à démontrer, ne serait-ce que par la réascension des taux de mortalité du nourrisson par la coqueluche parallèlement au relâchement observé ces dernières années, notamment en France, dans les rappels (utiles au moins dans l'adolescence). Qu'en est-il de leur sécurité ?

C'est ce qui a motivé une importante revue américaine des événements rapportés après la vaccination par DTCa

(Diphtérie-Tétanos-Coqueluche acellulaire) dans un suivi soutenu par la FDA et les CDC (Centers for disease control and prevention).

Les vaccins polyvalents utilisés jusque dans les années 1980 étaient composés notamment de germes de *Bordetella pertussis*, inactivés mais complets, et qui ont été responsables d'une tolérance parfois mauvaise (convulsions, voire encéphalites). Depuis sont apparus des vaccins ne contenant plus que des antigènes de la coqueluche et, par ailleurs, des vaccins quadrivalents, avec la poliomyélite

(trop récemment pour être évalués dans l'étude présente).

Cette étude de vigilance américaine, totalement indépendante des firmes de production de vaccins, a relevé 50 157 signalements indésirables (EI) spontanément signalés au centre officiel de prévention et à la FDA pour les six vaccins commercialisés, sur une période de 25 ans (de 1991 à 2016).

Parmi eux, 5 627 étaient cotés comme « sérieux ». Il s'agissait pour un tiers d'accès de fièvre, des convulsions (certaines liées à la fièvre), 27,8 %

de vomissements et 22 % d'irritabilité. Il y eut 725 décès, dont la moitié étaient des « morts subites du nourrisson », dans des proportions attendues par rapport à la mortalité générale aux États-Unis, sans que l'on puisse suspecter un lien avec le vaccin, ce qui a été également conclu dans une étude australienne [2]. Les autres causes de mort sont sans particularité par rapport à l'épidémiologie américaine.

La plupart des EI signalés jugés non sérieux (44 530) étaient des réactions inflammatoires ou douloureuses au point de pique (87 %) – semble-t-il un peu plus fréquents sur la cuisse que sur les bras –, des fébricules, et seulement 12 % d'urticaire ou de rashes.

Une étude spécifique avec l'un de ces vaccins (DTaP-IPV, Kinrix®, des laboratoires GlaxoSmithKline Biologicals) n'a par ailleurs pas montré d'augmentation de la fréquence de convulsions, autres pathologies neurologiques et chocs anaphylactiques, par rapport à l'incidence attendue dans la population [3].

Il s'agit d'une étude observationnelle, sans que l'on connaisse exactement le nombre de sujets vaccinés, ce qui ne permet pas d'apprécier le pourcentage de ces EI. Mais son étendue dans le temps permet néanmoins de conforter l'impression de tolérance globalement bonne de ces vaccins, sans que l'on voie apparaître de phénomène pathologique significatif. PC

1. Moro PL, Perez-Vilar S, Lewis P, Bryant-Genevieve M, Kamiya H, Cano M. Safety surveillance of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Pediatrics* 2018 ; 142 (1). pii : e20174171.
2. Brotherton JM, Hull BP, Hayen A, Gidding HF, Burgess MA. Probability of coincident vaccination in the 24 or 48 hours preceding sudden infant death syndrome death in Australia. *Pediatrics* 2005 ; 115 (6) : e643-6.
3. Daley MF, Yih WK, Glanz JM, et al. Safety of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliovirus (DTaP-IPV) vaccine. *Vaccine* 2014 ; 32 (25) : 3019-24.



Que retenir pour notre pratique ?

- Il n'existe pas aujourd'hui d'argument mettant en doute la sécurité des vaccins anti-DTCa.

Est-il utile de développer un dépistage systématique du cancer de l'ovaire chez les femmes sans facteur de risque connu ?

• Mots clés : tumeurs de l'ovaire ; dépistage systématique [ovarian neoplasms; mass screening]

L'U.S. preventive services task force (USPSTF), association de médecins américains indépendante de l'industrie, mais aussi du gouvernement, évalue le rapport bénéfices/risques de démarches de prévention, sans se préoccuper des retombées économiques. Elle s'est intéressée à l'utilité d'organiser un dépistage systématique du cancer de l'ovaire [1].

Le cancer de l'ovaire est relativement rare (11 femmes sur 100 000 aux États-Unis), mais cinquième cause de mort par cancer. L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans.

L'USPSTF a analysé trois grandes études, jugées de bonne qualité, chez des femmes considérées comme n'étant pas à « haut risque de cancer » (et notamment non porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2) pour lesquelles était proposé un dépistage annuel soit par échographie transvaginale, soit par dosage du CA125 (soit par les deux pour la troisième).

La plus vaste a été publiée par un groupe coopérateur anglais, l'essai UKCTOCS [2], qui a randomisé 202 638 femmes ménopausées de 50 à 74 ans, avec un suivi moyen de 11,1 ans entre deux dépistages ou un suivi simple. Il n'a montré aucune différence en taux de cancer ovarien ou péritonéal (0,35 % dans le groupe témoin contre 0,32 % dans chacun des deux groupes d'intervention), ni d'effet significatif sur la mortalité : « hazard ratio » (HR) respectivement de 0,91 et 0,89 ± 0,15 pour les deux types de dépistage.

L'analyse fait apparaître une tendance à une réduction de la mortalité dans les bras interventionnels, mais non statistiquement significative et apparaissant seulement 10 ans après la randomisation. Or, ce cancer est réputé pour sa faible survie moyenne à cinq ans pour les formes évoluées.

Un deuxième essai anglais – essai pilote de l'UKCTOCS [3] – ne concerna que 21 955 femmes randomisées avec un seul *cut-off* du taux de CA125. Le taux de mortalité par cancer de l'ovaire ne fut pas significativement différent entre les femmes dépistées (0,08 %) ou non (0,16 %).

Enfin, un essai américain, l'essai PLCO [4], a concerné 68 557 femmes randomisées entre un dépistage annuel pendant quatre ans par échographie et dosage du CA125, par dosage seul les deux années suivantes, et un simple suivi. Il n'a été observé aucune différence en mortalité entre le groupe interventionnel (0,34 %) et le groupe témoin (0,29 %). Un complément de l'étude comportant un suivi prolongé de six ans supplémentaires apporte les mêmes résultats.

Les taux de faux-positifs furent dans les trois études, respectivement, de 11,9, 9,0 et 9,6 %. D'autre part, dans l'ensemble des analyses de l'étude UKCTOCS, 44,2 % des femmes sans cancer eurent à l'occasion de l'un des dosages un taux élevé de CA125.

Le taux de femmes opérées à tort a été respectivement de 3,25, 0,97 et 3,17 %, avec des complications chirurgicales majeures dans près de 15 % d'entre elles.

La conclusion de l'USPSTF est donc que la balance bénéfice/risques du dépistage systématique du cancer de l'ovaire chez les femmes sans risque particulier est négative et qu'il ne doit donc pas être recommandé. PC

avec des complications chirurgicales majeures dans près de 15 % d'entre elles.

1. National guideline clearinghouse (NGC). Final recommendation statement: ovarian cancer: screening. 2018. <https://www.guidelinecentral.com/summaries/final-recommendation-statement-ovarian-cancer-screening/#section-society>
2. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; 387 (10022) : 945-56.
3. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 (9160) : 1207-10.
4. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. ; PLCO project team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011 ; 305 (22) : 2295-303.



Que retenir pour notre pratique ?

- Le dépistage systématique du cancer de l'ovaire, chez les femmes sans facteur de risque génétique, n'est pas à recommander. Il ne réduit pas la mortalité et il induit de nombreux faux-positifs, sources d'interventions chirurgicales intempestives.

Le traitement médicamenteux de l'alcoolisme vu par les psychiatres américains

• Mots clés : alcoolodépendance ; recommandations [alcohol dependence ; guidelines]

L'association américaine de psychiatrie (APA), qui regroupe près de 37 000 psychiatres, a édité en juillet 2017 ses recommandations dans la prise en charge thérapeutique des sujets dépendants de l'alcool [1].

Sélection d'un traitement médicamenteux :

1. **Proposer un traitement par naltrexone ou acamprosate (niveau 1B)** aux patients modérément ou sévèrement dépendants de l'alcool qui :

- a. sont prêts à réduire leur consommation d'alcool ou à obtenir l'abstinence ;
- b. préfèrent un traitement médicamenteux ou sont peu réceptifs aux alternatives thérapeutiques ;
- c. n'ont pas de contre-indication à ces médicaments.

2. **Proposer le disulfirame (niveau 2C) aux alcooliques qui :**

- a. veulent devenir abstinents ;
- b. sont intolérants aux deux premiers produits ;
- c. ont compris les risques de l'alcoolisme et sont prêts à supporter les effets du disulfirame ;
- d. n'ont pas de contre-indication.

3. **Proposer comme alternative**, le topiramate ou la gabapentine (niveau 2C), en cas d'intolérance ou d'échec de la naltrexone ou l'acamprosate, en l'absence de contre-indication.

Recommandations contre l'usage de certains traitements médicamenteux dans l'intoxication alcoolique

- 1. Ne pas prescrire d'antidépresseur (sauf dépression caractérisée associée) (niveau 1B) ;
- 2. Ne pas prescrire de benzodiazépine (sauf si interruption du traitement antialcoolique ou indication spécifique) (niveau 1C) ;
- 3. Ne prescrire aucun traitement de ce type chez la femme enceinte ou allaitante alcoolique, sauf si arrêt de tout traitement destiné à l'abstinence ou indication spécifique associée (niveau 1C) ;
- 4. Ne pas prescrire l'acamprosate en cas d'insuffisance rénale sévère (niveau 1C), et ne pas le prescrire en 1ère intention et à doses réduites en cas d'insuffisance rénale minime ou modérée ;
- 5. Ne pas prescrire la naltrexone en cas d'insuffisance hépatique ou d'hépatite aiguë (niveau 1C) ;
- 6. Ne pas prescrire la naltrexone chez un alcoolique par ailleurs toxicomane ou susceptible d'avoir besoin d'opiacés.

Traitement en cas d'association d'une intoxication à l'alcool et aux opiacés

Prescrire la naltrexone :

- a. si le malade est prêt à arrêter sa toxicomanie et à réduire sa dépendance à l'alcool ;
- b. et s'il interrompt suffisamment longtemps les opiacés avant le début du traitement par naltrexone. PC

1. National guideline clearinghouse (NGC). *The American psychiatric association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder*. [Internet]. 2018



Que retenir pour notre pratique ?

- Les recommandations des psychiatres américains dans la prise en charge du malade alcoolodépendant mettent l'accent sur l'information et la négociation entre le médecin et son patient et sur les précautions dans le maniement des traitements, écartant notamment (sauf exceptions) les sédatifs et antidépresseurs classiques. Elles ignorent le baclofène.

Prise en charge de la dépression des adolescents en soins premiers : les recommandations ne suffisent pas à remplacer le jugement clinique

• Mots clés : dépression, adolescents, soins premiers [depressions; adolescents ; primary care]

Les auteurs se sont intéressés aux différentes recommandations et à leurs mises à jour récentes concernant le dépistage et l'évaluation de la dépression de l'adolescent en soins premiers.

Ils évoquent en préambule le grand nombre de recommandations pour la prise en charge de cette pathologie par la médecine spécialisée en psychiatrie de l'adolescent, ou autour de la problématique spécifique du suicide de l'adolescent. Le groupe de travail s'est ensuite posé la question du transfert des guidelines existant vers les soins premiers, voire l'existence de recommandations spécifiques à ceux-ci.

En utilisant une méthode mixte, qualitative et revue de la littérature

(menée en trois parties), ils ont étudié en détail recommandations et mises à jour, visant les jeunes de 10 à 21 ans. Ces recherches concernaient la gestion de la dépression chez les adolescents en soins premiers, y compris la surveillance active des jeunes légèrement déprimés, le traitement par médicaments et les approches psychothérapeutiques dans les cas de dépression modérée et/ou grave, la surveillance étroite des effets secondaires.

Les auteurs décrivent la collaboration avec des spécialistes de la santé mentale, le suivi continu des résultats et des mesures spécifiques à prendre dans les cas d'amélioration partielle ou nulle après le début d'un trai-

tement initial. La force de chaque recommandation et la qualité de sa base de données probantes sont résumées.

Les conclusions de leurs travaux confirment que les cliniciens peuvent être aidés par les grandes lignes directrices retrouvées dans les recommandations dans la prise en charge des adolescents déprimés. Ceci semble d'autant plus vrai face à une pénurie de spécialistes de la santé mentale de l'adolescent. Les auteurs promeuvent la réalisation de recherches supplémentaires concernant la gestion des jeunes dépressifs, en particulier la place de la convivialité, la faisabilité et la durabilité des lignes directrices, et la détermination de la mesure dans

laquelle les lignes directrices améliorent réellement les résultats chez les jeunes dépressifs. PB

1. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, et al. Guidelines for adolescent depression in primary care (GLADPC) : Part II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics* 2018 ; 141 (3) : e20174082.



Que retenir pour notre pratique ?

- Les conclusions de leurs travaux confirment que les cliniciens peuvent être aidés par les grandes lignes directrices retrouvées dans les recommandations dans la prise en charge des adolescents déprimés.
- Ces recommandations ne peuvent cependant pas remplacer le jugement clinique et ne devraient pas être la seule source d'orientation pour la prise en charge de la dépression chez les adolescents.

Diarrhée infectieuse aiguë chez l'enfant : la diosmectite est-elle efficace ?

• Mots clés : diarrhée aiguë, enfants [diarrhea; children]

Dans cet article, les auteurs se sont intéressés à l'intérêt de la smectite (diosmectite) dans la réduction de la morbidité due aux diarrhées aiguës chez l'enfant.

Afin de répondre à leur objectif principal qui était d'évaluer l'effet de ce traitement, en particulier sur la réduction de la diarrhée, ils nous proposent une pertinente revue *Cochrane*. Les recherches ont été réalisées dans le registre spécialisé du groupe *Cochrane* sur les maladies infectieuses, le registre *Cochrane* des essais contrôlés (CENTRAL). Ils ont aussi interrogé MEDLINE (*Pubmed*), Embase (*Ovid*), LILACS, ainsi que les bibliographies des études et des précédentes revues et les résumés de conférences, jusqu'en juin 2017. Ils incluaient les essais randomisés comparant la smectite à un groupe témoin chez des enfants présentant une diarrhée infectieuse aiguë, âgés d'un mois à 18 ans.

Les critères d'évaluation principaux étaient la durée de la diarrhée et la résolution clinique au troisième jour. Après l'analyse des données, l'exploita-

tion statistique (différences moyennes, risque relatif, intervalle de confiance, groupement en méta-analyses...) et étude des biais, ils ont retenu dix-huit essais portant sur 2 616 enfants. Ceux-ci vivaient dans tous types de pays (du plus bas au plus haut revenu par habitant). Il est à noter que huit études étaient financées par les fabricants.

La plupart des diarrhées infectieuses étaient dues à rotavirus. La réduction d'un jour de la durée de la diarrhée traitée par smectite apparaissait avec un faible niveau de certitude dans 14 études (2209 enfants).

La résolution clinique de la diarrhée au troisième jour était constatée dans cinq essais (312 enfants) apportant un faible niveau de certitude. Il en est de même sur la production de selles. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de conséquences de l'administration de la smectite sur le nombre d'hospitalisations ni sur l'indication d'une réhydratation par voie intraveineuse. Ils n'ont pas retrouvé d'effet indésirable ou de décès dus à la diosmectite. PB

1. Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 ; (4) : CD011526. DOI : 10.1002/14651858.CD011526.pub2.



Que retenir pour notre pratique ?

- La smectite semble donc, avec des preuves d'un faible niveau de certitude, réduire la durée de la diarrhée d'un jour, augmenter le nombre de résolutions de la diarrhée au troisième jour, légèrement réduire la quantité de selles molles.
- Son administration n'entraîne pas de conséquence sur le nombre d'hospitalisations ni sur l'indication d'une réhydratation par voie intraveineuse.

~ **Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.