

# Au fil de la presse

**Pierre Boyer**

Médecin généraliste, Département universitaire de Médecine Générale, Faculté de médecine Toulouse Rangueil  
pierre.boyer@dumg-toulouse.fr

**Michel Gerson**

Endocrinologue  
michelgerson@gmail.com

## Quel impact de la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes sur la santé de l'enfant exposé *in utero* ?

• Mots clés : vaccination ; grippe ; femmes enceintes [vaccination; influenza; human; pregnant women]

**Dix ans après la pandémie grippale H1N1, le BMJ vient de mettre en ligne les résultats des travaux d'une équipe canadienne concernant l'impact sur la santé des jeunes enfants nés de mères ayant reçu le vaccin contre la grippe H1N1 pendant la grossesse [1].**

L'objectif de l'étude était de déterminer s'il existait un lien entre l'exposition à la vaccination antigrippale contre la grippe pandémique H1N1 en 2009 pendant la grossesse et d'éventuels effets néfastes sur la santé de l'enfant de la naissance à 5 ans.

Comme en Europe, il est recommandé aux États-Unis et au Canada, à toutes les femmes enceintes de se faire vacciner contre la grippe. Ces politiques vaccinales ont souvent été mises en œuvre en réponse à la pandémie de grippe H1N1 2009.

Comme le rappellent les auteurs, en plus de protéger directement les femmes enceintes, les anticorps maternels post-vaccinaux confèrent une immunité passive aux nourrissons au cours des premiers mois de vie. Malgré un niveau de preuve d'efficacité élevé, ainsi que des preuves substantielles de sécurité de la vaccination maternelle grippale concernant l'issue de la naissance, la vaccination antigrippale pendant la grossesse est peu pratiquée, même lorsqu'elle est recommandée et financée.

En marge de ce souci de sécurité, fréquemment évoqué, peu d'études ont évalué les résultats pour la santé pédiatrique au-delà des six premiers mois de vie. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la relation entre la vaccination antigrippale contre la grippe pandémique H1N1 en 2009 pendant la grossesse et les résultats sur la santé de l'enfant au cours des cinq premières années de la vie.

À partir du registre des naissances *Better Outcomes Registry & Network* (BORN) de l'Ontario, une étude de cohorte rétrospective concernant la population de nourrissons nés en Ontario a été réalisée du 2 novembre 2009 au 31 octobre 2010. Toutes les naissances vivantes (n = 104 249) ont été incluses. Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 5 ans. Cette cohorte était aussi suivie dans les bases de données administratives sur la santé afin de déterminer les résultats pour la santé des enfants au cours du suivi de cinq ans. Toutes les bases de données ont été reliées à l'aide d'identifiants codés. Elles comprenaient la base de données sur les congés des patients de l'Institut canadien d'information sur la santé (admissions à l'hôpital) et le système national d'information sur les soins ambulatoires (visites aux services d'urgence), le jeu de données ontarien sur l'asthme, le registre du cancer de l'Ontario pour identifier les cas de cancer pédiatrique.

Les principaux critères de jugement retenus étaient les taux de morbidité liés au système immunitaire (maladies infectieuses, asthme), non liés au système immunitaire (néoplasmes, troubles sensoriels) et non spécifiques (utilisation des services de santé urgents ou en milieu hospitalier, maladies chroniques complexes chez l'enfant). La mortalité des enfants de moins de 5 ans a également été évaluée.

Sur 104249 naissances vivantes, 31 295 (30 %) avaient été exposées *in utero* à la vaccination antigrippale H1N1. Aucune association significative n'a été constatée avec les cancers, les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, les otites moyennes aiguës, les maladies infectieuses, les troubles sensoriels, l'utilisation des services d'urgences hospitaliers ou les affections chroniques

complexes. Aucune hausse de la mortalité n'était constatée.

Seule, une faible association a été observée entre la vaccination prénatale contre le virus H1N1 et un risque accru d'asthme (ratio de risque ajusté de 1,05 ; IC 95 % : 1,02-1,09) et une diminution du taux d'infections gastro-intestinales (rapport de taux d'incidence ajusté 0,94 ; 0,91-0,98). Ces résultats sont restés inchangés dans les analyses de sensibilité tenant compte de toutes les différences de comportement d'accès aux soins de santé ou de différence d'accès entre les différents groupes exposés.

Il est intéressant de noter la qualité du détail de la méthode utilisée par les auteurs qui sont allés jusqu'à utiliser des méthodes de score de propension pour ajuster les différences entre les nourrissons exposés au vaccin et les nourrissons non exposés. Cette association avec une diminution du taux d'infections gastro-intestinales pourrait tout de même être due à une confusion résiduelle, peut-être une probabilité accrue des mères vaccinées de faire réaliser la vaccination antirotavirus chez leurs enfants.

En conclusion, on peut retenir que ces résultats indiquent que la vaccination antigrippale contre le virus H1N1 en 2009 pendant la grossesse n'a été associée à aucune conséquence délétère chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus dans une récente étude danoise [2].

L'augmentation des cas d'asthme infantile, bien que faible, s'avère statistiquement significative. De même, une réduction des infections gastro-intestinales a été observée. Les chercheurs n'ont identifié aucun mécanisme biologique permettant d'expliquer ces résultats. Des études futures dans dif-

férents contextes et avec différentes formulations de vaccins antigrippaux seront importantes pour développer la base de preuves sur les résultats à long terme en pédiatrie après la vaccination antigrippale pendant la grossesse. *PB*.

1. Walsh LK, Donelle J, Dodds L, et al. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. *BMJ* 2019 ; 366 : 4151.
2. Hviid A, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Lambach P. Association between pandemic influenza A(H1N1) vaccination in pregnancy and early childhood morbidity in offspring. *JAMA Pediatr* 2017 ; 171 : 239-48. Doi : 10.1001/jamapediatrics.2016.4023 pmid : 27893898).



#### Pour la pratique

- Une inquiétude quant à l'innocuité et sur d'éventuels effets à long terme sur la santé des enfants exposés *in utero*, est souvent citée comme frein à la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes.
- Les résultats de cette étude montrent qu'aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition au vaccin contre la grippe pandémique H1N1 en 2009 pendant la grossesse et la plupart des résultats pour la santé des enfants jusqu'à 5 ans.
- Ceci confirme le profil d'innocuité de la vaccination contre la grippe pendant la grossesse.

## Quelle place pour les psychothérapies dans la prévention de la migraine chez l'adulte

• Mots clés : psychothérapie ; migraines [psychotherapy; migraine disorders]

### La migraine est un problème neurologique courant, invalidant, notamment en termes d'années migraineuses vécues.

Les médicaments utilisés en prophylaxie ou au décours de la crise sont coûteux et peuvent montrer des limites d'efficacité, voire induire des effets indésirables. De nombreuses thérapies et interventions psychologiques (relaxation, stratégies d'adaptation, etc), ont été développées et évaluées pour la gestion de la migraine chez l'adulte afin d'atténuer la symptomatologie.

L'objectif de l'équipe de recherche internationale (coopération australienne, américaine et britannique) était d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables des thérapies psychologiques pour la prévention de la migraine chez l'adulte [1].

Une revue systématique *Cochrane*, réalisée dans les bases CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO et CINAHL (de leur création jusqu'en juillet 2018) et les registres d'essais au Royaume-Uni, aux États-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande, concernait les essais contrôlés randomisés (ECR) de toute intervention psychologique pour les personnes souffrant de migraine chronique ou épisodique, avec ou sans aura. Les études comprenant moins de 15 participants dans chaque bras étaient exclues.

Les interventions étaient comparées à un autre traitement actif (psychologique ou médical) ou à un placebo. Le résultat principal évalué était la fréquence de la migraine, à savoir le nombre de jours de migraine ou le nombre de crises de migraine mesurées

au cours des quatre semaines suivant le traitement.

Les résultats secondaires analysés, lorsqu'ils étaient disponibles, étaient le taux de réponse, l'intensité, l'incapacité, la durée de la migraine, l'utilisation de médicaments contre la migraine et la proportion d'événements indésirables signalés.

Au total, 21 ECR étaient retenus, incluant 2 482 participants souffrant de migraine. Les thérapies cognitivo-comportementales représentaient la plupart des interventions.

Après une analyse de toutes les interventions, des comparaisons, de la randomisation, des biais, les auteurs n'ont retrouvé aucun effet des interventions psychologiques sur la fréquence des migraines, ni sur le nombre de migraines ou le nombre de jours avec migraine (différence moyenne standardisée (SMD)  $-0,02$  ; IC 95 :  $-0,17$  à  $0,13$  ; 4 études, 681 participants ; preuves de très faible qualité). De même, aucun effet des thérapies psychologiques n'était retrouvé concernant l'intensité de la migraine (SMD  $-0,13$  ;  $-0,28$  à  $0,02$  ; 4 études, 685 participants), l'utilisation des médicaments contre la migraine, la qualité de vie et l'incapacité liée à la migraine. Les résultats montrent par ailleurs que la proportion de participants signalant des événements indésirables ne différait pas entre ceux recevant un traitement psychologique et le groupe témoin.

Une faible quantité de données de suivi à moyen et long terme était disponible (seules quatre études ont rapporté ces données). Les suivis allaient de quatre à onze mois après l'inter-

vention. Il n'y avait aucune preuve d'un effet sur les résultats de ce suivi.

En conclusion, ces travaux montrent qu'aucune preuve d'efficacité des interventions psychologiques sur la fréquence de la migraine n'a pu être retrouvée. De même, aucun effet d'interventions psychologiques sur l'utilisation de médicaments, l'humeur, l'invalidité liée à la migraine ou la qualité de vie n'a pu être mis en évidence. Afin de compléter ces résultats, on peut signaler que le nombre d'études (deux, de faible qualité) ne permet pas de tirer de conclusion au sujet des effets indésirables. Le nombre de données de suivi disponibles est très restreint, et ne permet pas d'apporter plus de précisions ; rien n'indique que les interventions psychologiques aient eu des effets à long terme. *PB*.

1. Sharpe L, Dudeney J, Williams AC de C, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012295.pub2>



#### Pour la pratique

- En l'absence de nouvelles études, on ne retrouve pas, à l'heure actuelle, de données de haute qualité permettant de déterminer si les interventions psychologiques sont efficaces dans la gestion de la migraine chez l'adulte. Il n'est pas possible d'affirmer leur utilité ni sur la consommation de médicaments, ni sur le suivi au long cours en pratique quotidienne.

## Hyperparathyroïdie primaire : des recommandations peu suivies

• Mots clés : hyperparathyroïdie primitive ; recommandations [hyperparathyroidism; primary; guidelines]

**Des chercheurs américains ont mené une étude sur une vaste cohorte de vétérans hypercalcémiques afin d'évaluer la pertinence du diagnostic et de la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire au sein de cette cohorte.**

Cette étude rétrospective a été menée de janvier 2000 à septembre 2015 et a inclus 371 370 vétérans présentant une hypercalcémie chronique ; 47 158 de ces vétérans étaient atteints d'hyperparathyroïdie primaire définie par l'association d'une hypercalcémie, d'une parathormone (PTH) élevée et d'une fonction rénale normale [1]. Elle avait pour objectif d'évaluer la pertinence de la démarche diagnostique à la recherche d'une hyperparathyroïdie primaire dans l'ensemble de la cohorte et de l'indication de la parathyroïdectomie pour le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire.

Seulement 23,4 % de ces 371 370 patients (86 887) ont bénéficié d'un dosage de PTH. Sur les 47 158 patients remplissant les critères diagnostiques d'hyperparathyroïdie primaire, seuls 12,8 % (6 048 patients) ont bénéficié d'une parathyroïdectomie.

Or nous disposons de recommandations (en langue française ou anglaise) qui proposent des indications assez larges de la parathyroïdectomie. Ces recommandations sont dans l'ensemble convergentes et ont peu varié depuis une quinzaine d'années ; elles sont issues de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) en 2004, d'un workshop international en 2014 [2], de l'American Association of Endocrine Surgeons [3] en 2016 et du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agence gouvernementale britannique, en mai 2019. Ces recommandations proposent d'opérer les patients symptomatiques. Elles proposent aussi, des indications opératoires proches chez les patients asymptomatiques, soit la présence d'au moins un des principaux critères suivants :

– un âge inférieur à 50 ans (critère non retenu par le NICE) ;

– une calciurie des 24 h > 400 mg (critère non retenu par le NICE) ;

– une calcémie supérieure de plus de 10 mg/L ou 0,25 mmol/L à la normale ;

– une densité osseuse diminuée (T-score < 2,5) ou des fractures pathologiques ;

– un DFG < 60 mL/mn, une lithiase rénale ou une néphrocalcinose.

Dans cette étude des vétérans, seuls 6 % des patients insuffisants rénaux ou victimes de fractures pathologiques ont été opérés.

Une telle discordance mérite attention pour une maladie fréquente avec une prévalence estimée de l'ordre de 2 à 3 % dans les pays occidentaux. De nombreuses explications peuvent être évoquées :

– méconnaissance des recommandations ;

– recommandations inadaptées à la pratique ;

– niveaux de preuve des recommandations insuffisants ; en effet, les quelques essais randomisés chirurgie *versus* surveillance montrent des résultats discordants ;

– difficulté d'accès à un chirurgien expérimenté ; il est prouvé que le succès du geste chirurgical et le taux de complications sont fonction de l'expérience du chirurgien.

Rappelons enfin que le traitement médicamenteux indiqué dans l'hyperparathyroïdie primaire, le cinacalcat (Mimpara®) a des indications limitées aux contre-indications ou à l'échec de la chirurgie ou à son refus par le patient. Le cinacalcat diminue la calcémie mais n'a pas d'effet sur la densité osseuse [4].  
MG.

1. Alore EA, Suliburk JW, Ramsey DJ, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism across the Veterans Affairs health care system [published online July 15, 2019]. *JAMA Intern Med.* Doi : 10.1001/jamainternmed.2019.1747.

2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 (10) : 3561-69.

3. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism [published online August 10, 2016]. *JAMA Surg.* doi : 10.1001/jamasurg.2016.2310.

4. Lamy O, Stoll D, Rodriguez ED. L'hyperparathyroïdie primaire. *Forum Médical Suisse* 2017 ; 17 (18) : 406-10.



### Pour la pratique

- Le visage de l'hyperparathyroïdie a changé au fil des années avec la banalisation des bilans systématiques comprenant souvent le dosage de la calcémie.
- En présence d'une hypercalcémie chez un sujet indemne d'insuffisance rénale, le diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire est simple puisqu'une élévation de la PTH est synonyme d'hyperparathyroïdie, si le diagnostic d'hypercalcémie hypocalciurique familiale a été éliminé.
- La parathyroïdectomie est le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdie primaire ; c'est donc le traitement de première intention, l'alternative étant la simple surveillance. Toutes les recommandations convergent pour proposer systématiquement ce geste chirurgical chez les patients symptomatiques et aussi au-dessus d'un certain niveau de calcémie et en présence de complications rénales ou osseuses.
- Ces recommandations sont claires, faciles à appliquer, convergentes des deux côtés de l'Atlantique et stables au fil des années. Mais, ces indications de la parathyroïdectomie sont appliquées pour une minorité de patients. Faut-il incriminer les recommandations ou les médecins ?

## Hypothyroïdie fruste : des normes de TSH à réviser pour les sujets âgés de 80 ans ou plus

• Mots clés : hypothyroïdie ; thyroestimuline ; sujet âgé [hypothyroidism; thyrotropin; aged]

**Des chercheurs néerlandais ont évalué l'effet d'un traitement par lévothyroxine sur la qualité de vie des patients âgés de plus de 79 ans présentant une hypothyroïdie fruste.**

Les auteurs ont combiné les données de deux essais randomisés, menés en double aveugle, lévothyroxine *versus* placebo : les données de l'essai TRUST (Thyroid hormone replacement for untreated older adults with subclinical hypothyroidism trial) pour les patients de plus de 80 ans et celles de l'essai IEMO (Institute for Evidence-Based Medicine in Old Age 80-plus thyroid trial) [1]. Les 251 patients inclus dans l'analyse avaient une TSH comprise entre 4,6 et 19,9 mIU/l (moyenne 6,35 et médiane 5,75) et une T4 libre normale.

Les critères de jugement principaux étaient les scores « symptômes » et

« fatigue » obtenus au bout d'un an de traitement au questionnaire de qualité de vie, « *Thyroid-related quality of life patient-reported outcome* » (ThyPRO). Il n'a été noté aucune différence significative entre les deux groupes pour ces scores.

Au vu de ces résultats, l'auteur de l'éditorial associé [2] suggère de remonter à 7 mIU/L, à partir de 80 ans, la limite supérieure des valeurs normales de la TSH. En effet, les valeurs normales de TSH s'élèvent chez les sujets les plus âgés sans que cette notion figure sur les résultats rendus par les laboratoires. *MG.*

1. Mooijaart SP, DuPuy RS, Stott DJ, *et al.* Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism [published online October 30, 2019]. *JAMA*. doi :

10. 1001/jama.2019.17274.

2. Cappola AR. The thyrotropin reference range should be changed in older patients. *JAMA*. [published online October 30, 2019].



### Pour la pratique

- Après 79 ans, le traitement par lévothyroxine d'une hypothyroïdie fruste n'améliore pas la qualité de vie.
- Fixer « officiellement » la limite supérieure de la normale à 7 mIU/L de la TSH pour ces sujets éviterait de nombreux dosages et traitements inutiles.

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



Mise à jour 2019

# APPLICATION DOULEUR

Sous la direction scientifique  
du Dr Marguerite d'Ussel

Conçu par le Comité de Lutte contre la Douleur, du Groupe Hospitalier Saint-Joseph, un outil pratique et interactif indispensable aux professionnels de santé pour :

**ÉVALUER**

**TRAITER**

**PRÉVENIR**

TÉLÉCHARGEABLE  
GRATUITEMENT




Une co-édition :



