

Lire le «Sans détour» de façon encore plus actuelle sur: «online first» www.medicalforum.ch

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Pertinent pour la pratique

Dépistage génétique de maladies fréquentes

Pour un nombre considérable de maladies fréquentes, il est possible de rechercher des mutations précises, le plus souvent plutôt rares, qui ont des conséquences individuelles concrètes. Nous savons par exemple qu'en cas d'hypercholestérolémie familiale, au-delà de la mesure du taux de cholestérol, certaines mutations génétiques peuvent/pourraient permettre d'identifier les individus présentant un risque coronaire au moins trois fois plus élevé et d'initier un traitement adéquat [1]. Chez une grande partie des patients atteints d'une maladie donnée (par ex. diabète sucré), le risque génétique est induit par la somme des variants génétiques fréquents (qui, pris séparément, n'ont peut-être tous qu'un petit effet) en raison de l'étiologie polygénique de cette maladie. L'utilisation de quantités de données bien plus grandes issues d'études d'association pangénomique dans des populations d'origine européenne (plusieurs dizaines de milliers de personnes) ainsi que l'amélioration du traitement calculatoire des données ont pour la première fois permis de développer des scores génétiques qui identifient le risque spécifique de développement d'une maladie pour les individus avec une précision qui n'était jusqu'alors possible que pour les variants monogéniques de cette maladie [2]! Pour les maladies qui suivent, cette analyse a conduit à l'identification d'un risque de développement de maladie au moins trois fois plus élevé (proportion de cette population à risque dans la population globale indiquée entre parenthèses): coronaropathie (8%), fibrillation auriculaire (6,1%), diabète de type 2 (3,5%), maladies inflammatoires de l'intestin (3,2%) et cancer du sein (1,5%). Au total, cela représente 20% de la population, ou autrement dit, un patient sur cinq de votre service ambulatoire. Le temps de prendre en compte ces informations semble venu...

1 Science 2015, DOI: 10.1126/science.aaf7000.

2 Nature Genetics 2018, doi.org/10.1038/s41588.018-0183-z. Rédigé le 13.10.2018.

Pour les médecins hospitaliers

Cholécystite: toujours enlever ou bien drainer?

La cholécystectomie laparoscopique (n = 66) a été prospectivement comparée au drainage par cathéter percutané (n = 68) chez des patients hospitalisés et gravement malades (score Apache >7) présentant une cholécystite calculueuse aiguë. La différence de mortalité

aiguës. En cas d'anurie avec, par exemple, œdème pulmonaire, acidose sévère ou hyperkaliémie, une dialyse/filtration est indiquée sans délai. En l'absence de ces complications dans le cadre du choc septique, le doute subsistait quant à savoir s'il fallait commencer la dialyse dès la survenue d'une insuffisance rénale (triplement du taux de créatinine, oligurie de <0,3 ml/kg de poids corporel/24 heures, ou anurie au cours des 12 dernières heures dans la présente étude) ou bien s'il était préférable d'attendre encore 48 heures (avec le potentiel de guérison). Dans une étude prospective, randomisée et multicentrique menée en France, le moment d'initiation de la dialyse ne s'est avéré avoir aucune influence sur la mortalité à 28 et 90 jours chez 477 patients chez qui la dialyse avait été initiée immédiatement (après en moyenne 7,5 heures) ou bien seulement après en moyenne 55 heures. L'étude, également interrompue prématurément, confirme le pronostic globalement défavorable de cette constellation (mortalité d'env. 55% dans les deux groupes). Dans le groupe avec dialyse prévue plus tardivement, il a été possible de se passer complètement de dialyse dans 29% (!) des cas en raison d'une amélioration spontanée.

NEJM 2018, 10.1056/NEJMoa1803213.

Rédigé le 13.10.2018.

Zoom sur... traitement du diabète sucré préservant les ressources

Les nouvelles recommandations de l'OMS qui suivent s'appliquent en premier lieu aux pays à faibles ressources, mais explicitement aussi aux pays riches («high income countries») dans lesquels les patients s'intéressent au concept de «care that takes into account costs and value»:

1. Sulfonurées en cas de contrôle insuffisant malgré les modifications du mode de vie et la metformine (ou en cas de contre-indication de cette dernière).
2. Insuline lorsque les patients restent insuffisamment contrôlés sous metformine/sulfonurées.
3. Si l'insuline n'est pas opportune: inhibiteur de la DPP-4, inhibiteur du SGLT-2 ou une thiazolidinedione.
4. Utilisation générale d'insuline humaine.
5. Insuline à longue durée d'action en cas d'hypoglycémies sévères et fréquentes sous insuline humaine.

Annals of Internal Medicine 2018, doi:10.7326/M18-1149.

Rédigé le 07.10.2018.

n'était pas significative, mais le groupe des patients opérés par laparoscopie présentait un taux de complication *plus faible* (notamment moins d'infections, de complications cardiovasculaires et de ré-interventions en l'espace d'1 mois), raison pour laquelle l'étude a été interrompue prématurément. Cela signifierait donc bien que la cholécystectomie laparoscopique est indiquée dans une large mesure indépendamment du degré de sévérité de la (ou des) maladie(s).

Br Med J 2018, doi.org/10.1136/bmj.k3965.

Rédigé le 13.10.2018.

Quand faut-il commencer la dialyse aiguë?

Dans le cadre d'un choc septique, une insuffisance rénale aiguë survient fréquemment. Cette dernière constitue non seulement un facteur pronostique négatif, mais elle a également un impact sur la sévérité du sepsis via les altérations métaboliques/immunologiques

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Résistance aux traitements par cellules CAR-T: mécanismes in vitro et in vivo

L'administration de lymphocytes T hôtes modifiés et multipliés in vitro et contenant un anticorps chimérique (anti-CD19 et molécule activatrice des lymphocytes T) – ici le tisagenlecleucel (Kymriah®) – a conduit à d'impressionnants succès thérapeutiques dans le cadre des leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B réfractaires au traitement chez les enfants. Malheureusement, les taux de réponse thérapeutique complète (70–94%) sont ternis par les rechutes (env. 35% des cas). Il est donc essentiel de clarifier ces mécanismes: dans un cas complexe avec une rémission complète documentée 28 jours après la perfusion, une hausse secondaire de cellules CAR-positives a été observée après 252 jours, mais ces cellules

présentaient un phénotype de cellules B – il s'agissait autrement dit de cellules CAR-B anti-CD19 (!). Une transformation induite accidentellement in vitro de la leucémie lymphoblastique en une leucémie anti-CD19 s'est donc produite, avec, bien entendu, une résistance aux cellules CAR-T initiales [1].

Un autre mécanisme de résistance a été observé in vivo, causé par des mutations de l'antigène CD19 sur les cellules leucémiques lymphoblastiques, qui ont muté en cellules CD19-négatives, sans possibilité d'être attaquées par les cellules T [2].

La «supplementary information» de la référence 1 présente d'autres mécanismes possibles de développement d'une résistance.

1 Nature Medicine 2018, doi.org/10.1038/s41591-018-0201-9.

2 Nature Medicine 2018, doi.org/10.1038/s41591-018-0146-z. Rédigé le 12.10.2018.

Toujours digne d'être lu

Examen microscopique des urines

Les auteurs ont comparé les taux de détection des leucocytes, érythrocytes et cylindres dans l'urine obtenus avec deux méthodes, une méthode basée sur le champ visuel et une méthode quantitative (par ml), toutes deux mises en œuvre après centrifugation. Avec la méthode du champ visuel, qui était jusqu'alors usuelle, seuls 36% des sédiments urinaires effectivement pathologiques ont été identifiés! La même étude a montré qu'en raison de l'excrétion continue de leucocytes, les échantillons ponctuels d'urine suffisaient pour le diagnostique et que les collectes d'urine sur une durée prolongée n'étaient pas nécessaires.

The Lancet 1978, doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92589-8.

Rédigé le 14.10.2018.

Plume suisse

Découverte de L'antigène pour la sclérose en plaques?

Chez les patients avec prédisposition génétique correspondante, des lymphocytes autoréactifs induisent la démyélinisation. Toutefois, les cibles antigéniques exactes contre lesquelles cette réponse inflammatoire est dirigée sont ou étaient inconnues. L'étude de la réaction des cellules T CD4⁺ infiltrant le SNC sur une énorme quantité de fragments protéiques différents a permis à des chercheurs de Zurich et Bâle (dans le cadre d'une collaboration européenne) d'identifier deux fragments de l'enzyme guanosine diphosphate(GDP)-L-fucose synthase, vraisemblablement inconnue de la plupart des médecins jusqu'à présent. Ces antigènes ont été reconnus par les lymphocytes T du liquide céphalo-rachidien de patients atteints de sclérose en plaques. La variante bactérienne de cette enzyme peut également stimuler les cellules T, ce qui pourrait donner une impulsion à l'hypothèse du microbiome. Les fragments de GDP-L-fucose synthase pourraient donc déclencher au moins un des mécanismes de réponse auto-immuns. Des études cliniques sont prévues pour 2019.

Science Translational Medicine 2018,

doi:10.1126/scitranslmed.aat4301.

Rédigé le 14.10.2018.

Cela nous a également interpellés

Comment une disponibilité suffisante du fer est-elle assurée en cas d'anémie régénérative?

Au cours des dernières années, de nouvelles découvertes fascinantes ont permis de mieux comprendre le lien entre l'érythropoïèse et la disponibilité du fer, longtemps inexpliqué. En cas d'anémie (par ex. due à une perte de sang), l'érythropoïétine et la production de progéniteurs érythrocytaires augmentent, ce qui accroît le besoin en fer. Les progéniteurs érythrocytaires sécrètent une hormone (l'érythroferrone) qui, via des étapes intermédiaires («bone morphogenetic proteins» 5, 6, 7 [BMP]), inhibe la synthèse de l'hépcidine dans le foie (fig. 1). L'hépcidine bloque l'absorption du fer dans le duodénum et la libération de fer à partir des cellules du système réticulo-endothélial (via la suppression de la ferroportine). L'inhibition de l'hépcidine induite par l'érythroferrone a donc pour conséquence une augmentation de la quantité de fer circulant (lié à la transferrine), satisfaisant ainsi le besoin accru en fer de la moelle osseuse hématopoïétique. Dès que l'anémie est suffisamment compensée et que l'érythropoïétine est donc redevenue normale, l'érythroferrone va baisser, l'hépcidine va augmenter, et le transport du fer dans la moelle osseuse va ainsi revenir à des valeurs normales.

Blood 2018, doi.org/10.1182/blood-2018-04-839480.

Rédigé le 13.10.2018.

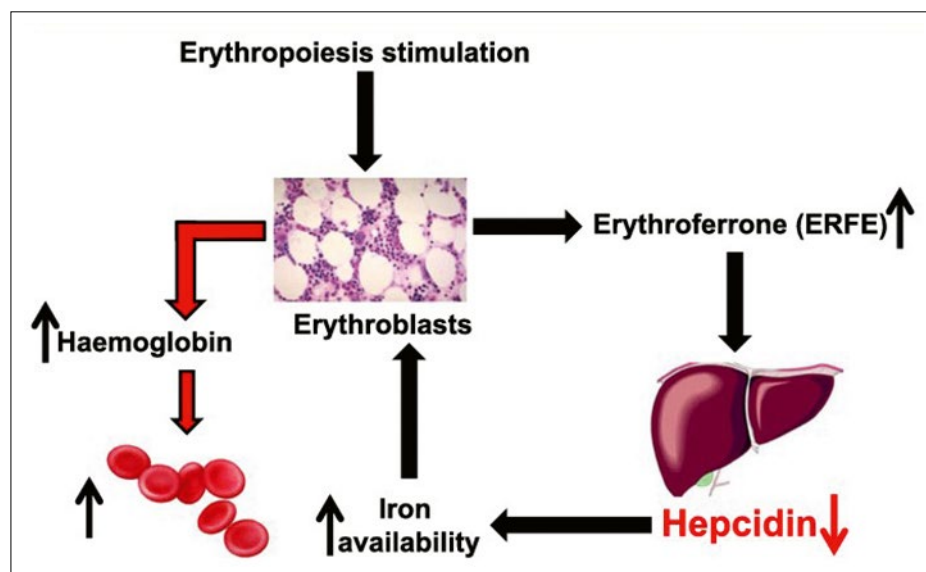


Figure 1: Régulation du métabolisme du fer par l'érythropoïèse (de: Leuenberger N, Bulla E, Salamin O, Nicoli R, Robinson N, Baume N, Saugy M. Hépcidin as a potential biomarker for blood doping. Drug Test Anal. 2017;9(7):1093–7. doi: 10.1002/dta.2122. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd; all rights reserved. Reproduction avec l'aimable autorisation).