

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

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Pertinents pour la pratique

Vos patients vous en parlent-ils déjà?

Il semblerait que des protéines alpha-synucléine pliées anormalement se retrouvent dans l'appendice, de la même façon qu'elles s'observent dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. In vitro, ces synucléines du cæcum peuvent également servir d'initiatrices d'autres agrégats de synucléines. Cela jouerait-il un rôle dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson? Selon des épidémiologistes suédois (ayant évalué 1,6 million de personnes, au total un chiffre impressionnant de 91 millions de patients-années), une appendicectomie (remontant à plusieurs années/décennies) est associée à une réduction d'environ un cinquième du risque de développer la maladie de Parkinson [1]. Naturellement, il s'agit là à nouveau d'une association et non pas d'une preuve, et ce en dépit de l'énorme popularisation des résultats via les médias grand public. Pour le moment, rappelons que des statistiques quelque peu déroutantes relatives aux calculs des probabilités montrent qu'une association épidémiologique peut s'avérer correspondre à une vraie relation causale (typiquement découverte plus tardivement): le seuil correspond à une modification du risque d'un facteur 4 environ [2]!

1 Sci Transl Med 2018, doi:10.1126/scitranslmed.aar5280.

2 Science 1995, doi:10.1126/science.7618077.

Rédigé le 06.11.2018.

SAVR ou TAVR?

La littérature cardiologique semble avoir dépassé la littérature oncologique concernant le nombre d'abréviations employées: compte-tenu du succès du remplacement valvulaire aortique par cathéter (TAVR, pour «transcatheter aortic valve replacement»), autrefois TAVI, cette intervention est naturellement de plus en plus souvent envisagée en tant qu'alternative au remplacement valvulaire aortique chirurgical (SAVR, pour «surgical aortic valve replacement») chez les patients avec sténose aortique symptomatique mais risque opératoire faible en soi. Dans le cadre d'une étude, 1660 patients (âge = 80 ans) ont été randomisés selon un rapport 1:1 soit dans le groupe de remplacement valvulaire aortique chirurgical soit dans le groupe de remplacement valvulaire aortique par cathéter, puis l'évolution

neurologique a été évaluée (critères d'évaluation: accident vasculaire cérébral [AVC]/accident ischémique transitoire ou encéphalopathie, cette dernière ayant été définie de manière assez souple en tant qu'«altération de la conscience»). Pour être inclus, les patients devaient présenter un risque opératoire intermédiaire. Après 30 jours, les patients traités par TAVR présentaient significativement moins d'AVC (3,3 versus 5,4%) et moins d'encéphalopathies (1,6 versus 7,8%). Cet avantage était toutefois perdu après une période de 12 mois [1].

Zoom sur... le syndrome du canal carpien

- Neuropathie de compression (nerf médian) des membres supérieurs la plus fréquente
- Incidence annuelle: femmes env. 4/1000, homme env. 2/1000
- Symptômes: paresthésies, douleurs, hyposensibilités dans le territoire innervé par le nerf médian, souvent exacerbés la nuit
- Symptômes bilatéraux dans jusqu'à 50% des cas
- Diagnostic: anamnèse et clinique, électrophysiologie pour les cas incertains et avant l'opération de cas sévères
- L'injection de glucocorticoïdes est associée à un meilleur contrôle des symptômes après 6 semaines par rapport aux attelles palmaires (effet d'un traitement combiné?)

Lancet 2018, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31572-1.

Rédigé le 06.11.2018.

Dans le même numéro du JACC figure également un article portant sur une étude ayant évalué le TAVR chez des patients (n = 200, 11 centres différents) avec un risque opératoire faible: hospitalisation plus courte, 0% de mortalité après 30 jours et 0% d'AVC («invalidants») réduisant la qualité de vie de façon sensible, également après 30 jours [2].

1 JACC 2018, doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.093.

2 JACC 2018, doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1033.

Rédigé le 06.11.2018.

Pour les médecins hospitaliers

Allergique aux pénicillines – vraiment?

Les patients indiquent très fréquemment souffrir d'une allergie aux bêta-lactamines (allergie à la pénicilline)! Jusqu'à 10% des patients admis à l'hôpital en souffriraient. La plupart du temps, on entend par là des diarrhées ou exanthèmes associés aux antibiotiques. Prendre ce «diagnostic d'allergie» pour argent comptant peut conduire à des investigations coûteuses et inutiles, ainsi qu'au re-

noncement à l'antibiotique qui serait en réalité le plus efficace dans une situation donnée. Il est ainsi documenté que les patients avec allergie aux bêta-lactamines reçoivent souvent des antibiotiques non bêta-lactamines à large spectre, ce qui s'accompagne entre autres d'un risque accru d'infections par staphylocoques résistants à la méticilline et par *Clostridium difficile*, ainsi que d'infections du site opératoire. Il convient en outre de noter que 80% des personnes touchées perdent leur hypersensibilité aux bêta-lactamines en l'espace de 10 ans, même s'il s'agissait d'une véritable réaction IgE-médiée.

JAMA 2018, doi:10.1001/jama.2018.14358.

Informations plus détaillées dans le FMS 2017, doi.org/10.4414/smfm.2017.02892.

Rédigé le 07.11.2018, sur indication du Prof. K. Neftel (Gléresse).

PCR à la recherche d'entérovirus chez les enfants

Une étude française a trouvé que sur 822 patients pédiatriques atteints de fièvre sans foyer identifiable ou syndrome de pseudo-sepsis, l'analyse sanguine par PCR («polymerase chain reaction») à la recherche d'entérovirus était positive chez 357 enfants (43%). Le test s'est également avéré utile pour le diagnostic, par ex. lorsqu'une ponction lombaire ne pouvait pas être entreprise pour des raisons pratiques en cas de suspicion d'infection du

système nerveux central. Le test PCR supplémentaire semblait, du fait de l'analyse rapide, également réduire la consommation d'antibiotiques, ainsi que la durée d'hospitalisation. Dans cette étude, les agents pathogènes les plus fréquents en cas de fièvre sans foyer/pseudosepsis étaient: 1) entérovirus, 2) bactéries et 3) paréchovirus. L'«éditorialiste» suggère dès lors que ces derniers soient également recherchés dans le cadre d'une analyse PCR multiplexe.

Lancet Infect Dis 2018,

doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30479-1.

Rédigé le 06.11.2018.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Un «nouveau» phénomène: «NETosis»

Les granulocytes sont les principales cellules de la première ligne de défense contre, par ex., les infections bactériennes. Ils éliminent les bactéries soit par digestion lysosomale après phagocytose, soit par sécrétion d'antibiotiques

endogènes (peptides antimicrobiens, «anti-microbial peptides» [AMPs], par ex. défensine). Une troisième forme moins connue, et découverte relativement récemment, est la sécrétion de «neutrophil extracellular traps» (NETs) (en français: pièges extracellulaires des neutrophiles). Le processus en tant que tout est nommé «NETosis» (en français: NETose) [1]. La «NETose» est déclenchée par des stimuli inflammatoires (par ex. via les lipopolysaccharides, l'interleukine 8, etc.) et englobe la sécrétion de protéines et la chromatine des neutrophiles. La chromatine (parties de l'ADN et protéines nucléaires) forme plusieurs structures en filet («nets») de 10 nm de long sur lesquelles des protéines antimicrobiennes ou protéolytiques (par ex. métalloprotéinases) sont agencées. On part du principe que l'élimination des bactéries dans ces pièges («traps») peut ainsi s'effectuer avec des dommages minimes pour les tissus hôtes, car dans le cadre de la NETose, les granulocytes connaissent également l'une des formes de mort cellulaire.

La «NETose» peut toutefois manifestement aussi causer des dégâts: le mystère persiste quant à savoir pourquoi différentes tumeurs solides (notamment cancer du sein, cancer de la prostate, carcinome à cellules rénales) peuvent resurgir avec des métastases des années voire des décennies après une rémission clinique complète. Un mécanisme potentiel pourrait être celui de stimuli inflammatoires (par ex. apparus dans les poumons en raison du tabagisme ou de l'exposition à des substances nocives de l'environnement), qui activeraient une telle NETose, induisant ainsi la libération d'enzymes de dégradation du tissu conjonctif (protéases clivant la laminine). Des cellules cancéreuses jusqu'alors dormantes peuvent ainsi être activées et être amenées à proliférer (via les signaux des intégrines). Chez les souris, des anticorps neutralisants dirigés contre les sites de liaison des protéases sur la laminine ont permis d'empêcher l'envoi de ce signal de réveil aux cellules cancéreuses [2].

1 *Journal of Cell Biology* 2007, doi:10.1083/jcb.200606027.

2 *Science* 2018, doi:10.1126/science.aao4227.

Rédigé le 06.11.2018.

Toujours digne d'être lu

Le vasoconstricteur le plus puissant

En 1980, Furchgott et Zawadzki ont décrit une vasodilatation dépendant d'un endothélium intact avec identification consécutive d'un «endothelial derived relaxation factor» (EDRF), l'oxyde nitrique, entre autres. Déjà à l'époque, il était clair qu'un vasoconstricteur dépendant de l'endothélium devait également exister. En 1988, Yanagisawa et al. ont identifié que ce facteur était l'endothéline à partir du surnageant de cellules endothéliales d'aorte du cochon domestique. L'endothéline est sécrétée suite au clivage protéolytique d'une hormone précurseur (la préproendothéline) et s'est avérée être beaucoup plus puissante et agir beaucoup plus longtemps que la noradrénaline. Plus tard, les récepteurs cellulaires (ETA et ETB) ont été découverts. Des antagonistes contre ces récepteurs ont été développés (le bosentan a été la première substance autorisée) et ils sont principalement employés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, mais également pour améliorer la circulation périphérique en cas de sclérodémie.

Nature 1988, doi:10.1038/332411a0.

Rédigé le 06.11.2018.

Cela nous a également interpellés

Bêta-bloquants bêta-1 sélectifs pour la prévention de l'ostéoporose?

C'est un fait notoire mais sans doute trop peu pris en considération: aucun traitement prophylactique/traitement de l'ostéopénie/ostéoporose efficace n'est disponible pour les femmes post-ménopausées suite à la chute des œstrogènes ni pour les personnes âgées, sauf en cas de situations à haut risque (risque de fracture pertinent). De nouvelles études chez les humains confirment désormais les observations préalables issues d'études expérimentales sur les animaux, indiquant que l'activité du système nerveux sympathique régule négativement la masse osseuse via l'activation du récepteur bêta-1. Un blocage bêta-1, par ex. via l'aténolol (bon marché), pourrait donc combler cette lacune (fig. 1).

J Clin Invest 2018, doi.org/10.1172/JCI122151.

Rédigé le 06.11.2018.

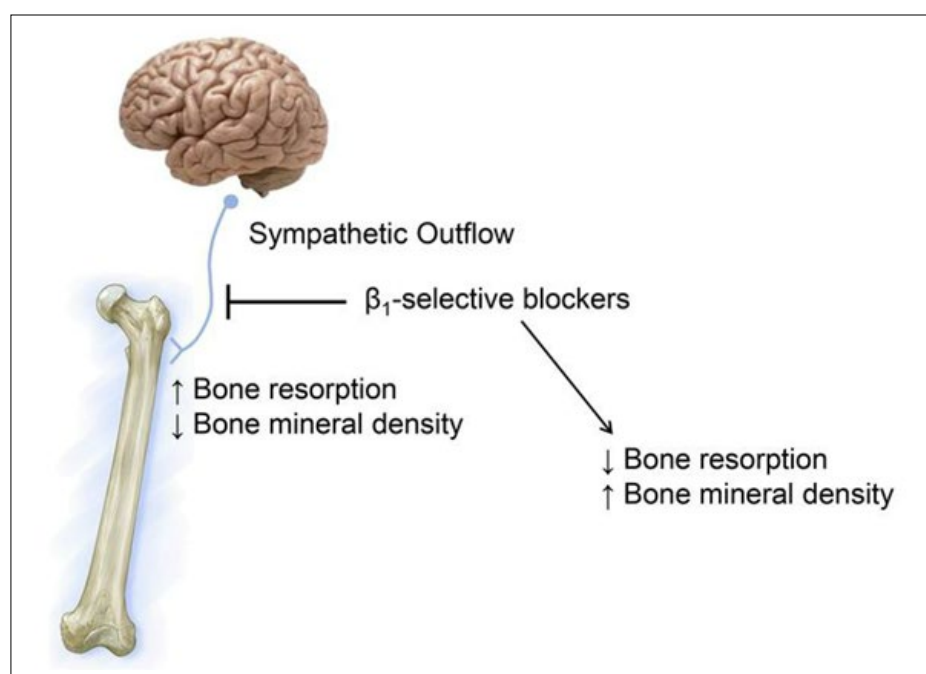


Figure 1: La régulation négative de la masse osseuse via le système nerveux central pourrait être contrebalancée par un blocage bêta-1 (source: Khosla S, Drake MT, Volkman TL, Thicke BS, Achenbach SJ, Atkinson EJ, et al. Sympathetic β_1 -adrenergic signaling contributes to regulation of human bone metabolism. *J Clin Invest*. 2018;128(11):4832–42. doi: 10.1172/JCI122151. Copyright © 2018, reproduction avec l'aimable autorisation de l'American Society for Clinical Investigation).