

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

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur ... Parmi mes patients, quels sont ceux qui vont chuter?

- 1/3 de tous les patients de plus de 65 ans chutent chaque année.
- 1/2 de tous les patients de plus de 80 ans chutent chaque année.
- Les coûts thérapeutiques directement engendrés par les chutes sont supérieurs à un milliard de francs par an.
- Les traitements/interventions permettent de prévenir environ 1/3 des chutes.
- Les risques de chute et les (nombreuses!) causes de chute ne sont abordés qu'avec 1/4 des personnes âgées.
- L'équilibre sur une jambe (normal chez les personnes âgées d'env. 70 ans: >5 secondes sans support) reste le seul facteur prédictif de risque significatif au sein du groupe des tests fonctionnels.

Annals of Internal Medicine 2018, doi:10.7326/AITC201812040.

Rédigé le 27.12.2018.

Pertinents pour la pratique

Arrêter ou poursuivre les diurétiques après l'initiation de l'hémodialyse?

De nombreux patients ont été traités par diurétiques de l'anse à doses élevées avant le début de l'hémodialyse, parfois dans le but de la repousser. Après l'initiation de l'hémodialyse, les diurétiques sont souvent interrompus. Toutefois, certains médecins poursuivent également le traitement diurétique durant l'hémodialyse chez les patients avec diurèse résiduelle. Est-ce judicieux ou néfaste? Une étude ayant comparé plus de 5000 patients avec hémodialyse récemment débutée et poursuite du traitement par diurétiques de l'anse et plus de 6000 patients avec hémodialyse mais traitement diurétique interrompu a montré que les diurétiques de l'anse réduisaient le taux d'hospitalisation, la prise de poids *interdialytique* et, ce qui est quelque peu surprenant, les hypotensions *intradialytiques*. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes au niveau de la mortalité après 1 an.

Clin J Am Soc Nephrol 2018, doi.org/10.2215/CJN.05080418.

Rédigé le 27.12.2018.

Ne plus prescrire de fluoroquinolones en cas d'artériosclérose sévère!

Bien que l'hypothèse selon laquelle les fluoroquinolones favoriseraient la dégradation du collagène n'ait

jamais été prouvée chez l'être humain, une analyse des études d'association publiées réalisée par la «Food and Drug Administration» (FDA) américaine a identifié que la probabilité de dissection aortique ou de fissure plus ou moins volumineuse de l'aorte était augmentée d'env. 2,4 fois en cas de prise de fluoroquinolones. Ce constat vaut pour une exposition de 3–14 jours; au-delà de cette durée, le risque augmente encore davantage, d'un facteur 3 environ. Une alerte de sécurité publiée en décembre 2018, avant Noël, appelle les médecins à ne pas prescrire de fluoroquinolones chez les patients avec anévrismes aortiques connus, artériosclérose sévère (qui est en soi associée à un risque accru d'anévrisme) et maladies congénitales du tissu conjonctif (syndrome de Marfan, différents types de syndrome d'Ehlers-Danlos). Déjà plus tôt en 2018, la FDA avait renouvelé les mises en garde pour ces antibiotiques en raison d'hypoglycémies et d'effets indésirables mentaux (avant tout chez les sujets âgés). Depuis 10 ans, il existe en outre une mise en garde inchangée quant à une incidence accrue de ruptures du tendon d'Achille sous fluoroquinolones.

FDA 2018, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm346750.htm>.

Rédigé le 02.01.2019.

Pour les médecins hospitaliers

Ce patient présente-t-il une pneumonie ou non?

Les pneumonies sont des causes très importantes de morbidité, de mortalité et de coûts. Malgré tout, la concordance semble médiocre, y compris entre les diagnosticiens expérimentés, tout particulièrement chez les patients gravement malades: seulement environ 50%! Qui plus est, chez la plupart des patients hospitalisés pour une pneumonie, aucun diagnostic des agents pathogènes n'est réalisé (malgré la disponibilité des cultures, des antigènes dans l'urine, de la PCR multiplex, etc.), ce qui explique l'utilisation largement répandue et indifférenciée des antibiotiques empiriques (et les résistances consécutives). Existe-t-il de nouvelles méthodes pour mieux appréhender à la fois le diagnostic «pneumonie» et ses causes? Chez des patients avec insuffisance respiratoire, une étude qui se révélera peut-être un jour pionnière dans le domaine a analysé à partir de matériel d'aspiration trachéale le microbiome bronchique, les pathogènes de la pneumonie par séquençage

génomique et simultanément aussi la réponse de l'hôte (sous forme de transcriptome = réponse ARN locale). Ce faisant, les auteurs ont montré que les infections des voies respiratoires inférieures n'étaient pas uniquement la conséquence de l'invasion par un germe pathogène, mais impliquaient que des altérations de la communauté bactérienne spécifique locale (microbiome) autorisent la domination d'un germe pathogène et induisent une réponse de l'hôte caractéristique. Dans la (petite) cohorte de validation, la valeur diagnostique positive était supérieure à 95% et la valeur prédictive négative (exclusion d'une pneumonie) était de 100%!

PNAS 2018, doi.org/10.1073/pnas.1819024116.

Rédigé le 27.12.2018.

Traitement médicamenteux du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)?

Le traitement de référence du SAOS, à savoir la ventilation en pression positive continue, est laborieux. Dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, réalisée chez 20 patients, l'administration par voie orale d'une association d'atomoxétine et d'oxybutynine a entraîné une réduction drastique d'env. trois quarts de l'index d'apnées-hypopnées, qui est passé de 28,5 à 7,5 par heure, avec une amélioration impressionnante de la saturation en oxygène. Les deux médicaments agissent contre le collapsus répétitif des muscles du pharynx. L'oxybutynine bloque l'acétylcholine sécrétée au niveau du nerf hypoglosse par les neurones du tronc cérébral, tandis que l'atomoxétine inhibe l'inactivation de la noradrénaline au même endroit. Ainsi, le muscle génioglosse (muscle de la langue) est pour ainsi dire maintenu «éveillé» (tonifié) durant le sommeil REM et NREM. Voilà un résultat positif, mais malheureusement encore préliminaire ...

Science 2018, doi.10.1126/science.aav4379.

Rédigé le 28.12.2018.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Antidépresseurs durant la grossesse de la grand-mère – conséquences pour les petits-enfants?

Les dépressions sont fréquentes chez les femmes durant la grossesse, et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont le plus souvent les médicaments de premier choix en cas de dépression pertinente avec mise en danger de la mère et de l'enfant. Toutefois, ces médicaments traversent facilement la barrière placentaire. Le poisson-zèbre est un animal apprécié par les chercheurs en raison de ses homologues physiologiques et génétiques étonnamment élevées avec l'être humain. Dans ce modèle animal, l'administration de fluoxétine

durant la grossesse a entraîné une insuffisance surrénalienne chez la progéniture, et cette insuffisance surrénalienne a ensuite été transmise sur au minimum trois générations (qui n'étaient plus directement exposées au médicament)! La plausibilité de l'analyse endocrinologique a été confirmée par l'expression génétique réduite d'enzymes-clés de la synthèse du cortisol. La synthèse réduite de cortisol était corrélée, de façon prédominante chez les poissons-zèbres mâles, avec un comportement exploratoire diminué, qui pouvait également être mis en évidence sur plusieurs générations! Une courte exposition in utero des ancêtres aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (et peut-être à d'autres médicaments?) peut donc, probablement via des mécanismes épigénétiques, transformer la descendance sur des générations!

PNAS 2018, doi.org/10.1073/pnas.1811695115.

Rédigé le 27.12.2018.

Toujours digne d'être lu

L'IRM en 2019: «choosing wisely»?

Ce travail n'est certes pas encore assez ancien pour mériter le statut des «landmark papers» qui sont généralement abordés dans cette section, mais il nous rappelle que même les procédés d'imagerie ultra-modernes ne sont pas aussi objectifs dans la pratique quotidienne que nous le supposons souvent. Une femme de 63 ans avec des antécédents de longue date de douleurs lombaires et des symptômes L5 du côté droit est examinée par IRM dans 10 (!) centres différents disposant de radiologues spécialisés en l'espace de 3 semaines. Les comptes rendus et interprétations sont comparés avec deux IRM supplémentaires (donc n° 11 et 12) réalisées par les auteurs immédiatement avant et après cette série d'exams de 3 semaines. Dans les 10 comptes rendus, 49 résultats ont été décrits au total, mais un seul résultat revenait dans quasiment tous les rapports (dans 9 sur 10). Au niveau des interprétations des résultats, seul un tiers des interprétations revenaient dans l'ensemble des 10 rapports et les différences d'interprétation pertinentes sur le plan thérapeutique (l'article les qualifie d'«erreurs diagnostiques») étaient très fréquentes. Même si le standard sélectionné peut être critiqué, ces résultats rendent sans détour nerveux, car les institutions choisies pour l'examen et les radiologues en charge de l'interprétation pourraient de toute évidence avoir une influence de poids, mais très variable, sur le choix de l'approche thérapeutique (opérer ou pas?), les coûts et l'évolution à long terme.

The Spine Journal 2017, doi.org/10.1016/j.spinee.2016.11.009.

Rédigé le 30.12.2018 sur indication du Dr C. Lienert (Walzenhausen).



Aurons-nous enfin un peu de calme cette nuit? Nous remercions chaleureusement l'artiste Ruedi Pfirter (Hölstein) pour la mise à disposition de l'illustration.

Cela nous a également interpellés

Réveils nocturnes: inconvénients pour les enfants en bas âge (et les mères)?

Une quantité de sommeil suffisante est jugée fondamentale pour le bon développement physique et mental des enfants. Cela vaut-il aussi pour le maintien du sommeil, qui désigne des périodes d'au minimum 6–8 heures de sommeil ininterrompu? Cette étape capitale (pour l'enfant et les parents) du développement est le plus souvent atteinte entre le 5^e et le 6^e mois de vie. Toutefois, une étude a montré que la proportion d'enfants en bas âge dormant moins de 6 heures d'affilée s'élevait à près de 40% après l'âge de 6 mois et tout de même encore à 28% après l'âge de 12 mois. Fait rassurant, ces enfants ne présentent toutefois pas de limitations du développement psychomoteur et mental. Devenir parent est une étape essentielle, pas toujours uniquement joyeuse, de la vie, et il n'est pas rare que les jeunes parents (mères) soient surpris par l'ampleur des interruptions du sommeil, qui peuvent mener jusqu'à l'épuisement. Résultat inattendu, dans cette étude, les mères n'ont pas développé de fluctuations négatives de l'humeur en lien avec le sommeil fragmenté de leur enfant. Le taux d'allaitement significativement plus élevé (différence hautement significative; $p < 0,0001$) en cas de fragmentation du sommeil est, quant à lui, moins surprenant. Toutefois, l'étude ne

permet toujours pas de répondre à la question intéressante de savoir si l'allaitement favorise la fragmentation du sommeil, comme cela est souvent évoqué par les personnes concernées. Il semble donc que le sommeil fragmenté ne soit pas néfaste, du moins durant la 1^{ère} année de vie, pour autant que la quantité totale de sommeil soit adéquate, comme dans les autres phases de la vie.

Pediatrics 2018, doi:10.1542/peds.2017-4330.

Rédigé le 28.12.2018.

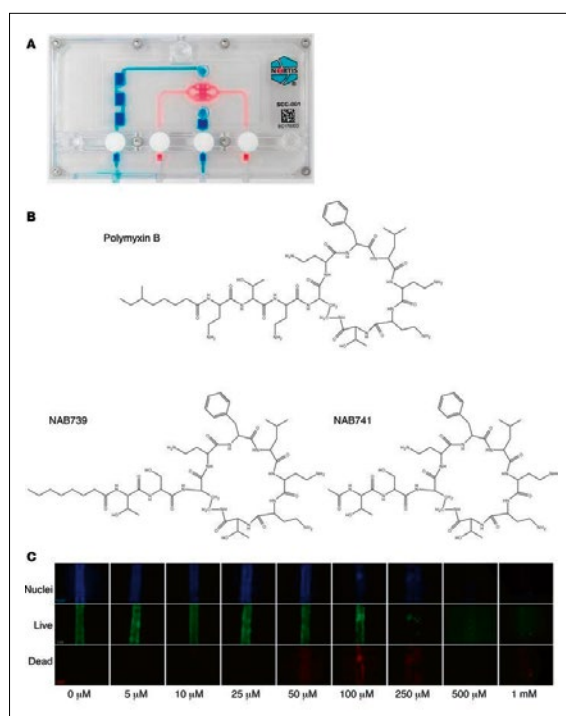
Cela nous a réjouis

Toxicité antibiotique découverte et décryptée en préclinique!

La polymyxine est un antibiotique exceptionnellement efficace contre les agents pathogènes à Gram négatif, mais elle conduit à une lésion rénale aiguë dans plus de 60% des cas, surtout au niveau du tubule rénal proximal. Au moyen de primocultures in vitro de cellules rénales humaines issues de biopsies rénales ainsi que de leur intégration dans un système microphysiologique artificiel (avec perfusion et collecte des écoulements pour analyse), le mécanisme de la toxicité de la polymyxine et la tolérance des analogues de la polymyxine (avec bactéricidie conservée) ont pu être testés (voir figure). Cette technologie est appelée «organe sur puce». Les auteurs ont trouvé que la polymyxine

perturbe en premier lieu la biosynthèse du cholestérol et par ce biais, l'intégrité des structures membranaires cellulaires. Les deux analogues testés n'ont pas présenté de toxicité pertinente et doivent désormais être testés cliniquement. Une avancée positive au regard de la crise mondiale des (résistances aux) antibiotiques.

JCI Insight 2018, doi.org/10.1172/jci.insight.123673.
Rédigé le 02.01.2018.



Un organe sur puce (en haut, **A**) est un polymère plat de la taille d'une clé USB; il s'agit d'une puce de culture cellulaire en trois dimensions comportant plusieurs canaux. Cette puce est perfusée au moyen de liquides définis. Les produits cellulaires sécrétés sont analysés sur la base de l'écoulement. Des variations du débit et des forces de cisaillement sont également possibles. Au milieu (**B**), la polymyxine testée et ses deux analogues. En bas (**C**), une courbe de concentration dosimétrique de la toxicité de la polymyxine (48 h) avec des structures tubulaires clairement reconnaissables. De: Weber EJ, et al. Human kidney on a chip assessment of polymyxin antibiotic nephrotoxicity. JCI Insight. 2018;3(24):e123673. doi.org/10.1172/jci.insight.123673. © 2018, American Society for Clinical Investigation, reproduction avec l'aimable autorisation.

Cela nous a donné à réfléchir

Les maladies rares sont-elles vraiment rares?

En Suisse, il existe un projet visant à déléguer la prise en charge des maladies rares à un petit nombre d'institutions isolées. A cet égard, il convient de garder à l'esprit qu'environ une personne sur 17 souffrira d'une maladie «rare» au cours de sa vie (maladies décrites dans un grand catalogue et qui sont au nombre d'environ

6000). Cela représente donc tout de même environ 500 000 personnes en Suisse; il s'agit là d'une indication importante suggérant que la compétence médicale gagnée via une centralisation éventuelle doit également être complétée par un transfert du savoir vers la périphérie ou la base. Le diagnostic précis (en tant que base d'une prise en charge adéquate au long terme) doit aussi faire des progrès en Suisse, et pour ce faire, les médecins qui ne travaillent pas dans un centre, mais qui sont toutefois les premiers interlocuteurs des patients, doivent entraîner leur flair (ou doivent être instruits, au sens d'un «empowerment»). Notamment du fait qu'un grand nombre de ces maladies rares, considérées de façon isolée, ont une origine génétique/génomique, la plus large conduite de tests génomiques/génétiques semble indiquée. Sur les plans technologique et économique, les conditions sont déjà remplies (un séquençage génomique, sur une base volontaire, coûte désormais environ 1000 francs, et très certainement bientôt encore moins).

Medicine 2018, doi.org/10.1016/j.mpmmed.2018.09.013.
Rédigé le 30.12.2018.

Le saviez-vous?

Une femme âgée de 35 ans se présente en consultation d'urgence en raison d'une exacerbation de son asthme bronchique. Elle présente un diabète sucré de type 2 connu. Elle fait des inhalations deux fois par jour avec un stéroïde topique, prend 2,5 mg de ramipril, 850 mg de metformine deux fois par jour, ainsi qu'un bêta-agoniste (salbutamol) en cas de besoin. Le test de grossesse est positif, l'HbA_{1c} s'élève à 7,1%, et elle ne présente pas d'insuffisance rénale ou d'albuminurie pertinente. De quelle façon le traitement médicamenteux à long terme doit-il être changé en considération de l'évolution de la grossesse et de l'enfant (une réponse correcte)?

- A) Interrompre la metformine
- B) Interrompre le ramipril
- C) Interrompre le stéroïde topique
- D) Interrompre le salbutamol
- E) Tout interrompre

Réponse

La réponse B est correcte, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) doit être interrompu. Tous les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être évités pendant la grossesse. Ils peuvent causer une hypoplasie pulmonaire, un oligoamnios et une insuffisance rénale pendant la période néonatale. Il s'agit d'un effet de classe. Medicine 2018, doi.org/10.1016/j.mpmmed.2018.09.004. Rédigé le 30.12.2018.