

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

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur ... Le glaucome

- Neuropathie du nerf optique avec destruction progressive des axones et limitations du champ visuel périphérique, et plus tard central
- Pression intraoculaire normale: 8–22 mm Hg
- **Glaucome à angle fermé:** angle étroit ou fermé de la chambre antérieure de l'œil, avec présentation le plus souvent aiguë («œil rouge», hypertension intraoculaire marquée)
- **Glaucome à angle ouvert:** élévation de la pression intraoculaire plutôt modérée, mais pression normale dans jusqu'à 40% des cas; en cas de faible élévation de la pression intraoculaire, des lésions rétinienne ne surviennent pas nécessairement
- Prévalence du glaucome à angle ouvert: env. 2% chez les personnes de >40 ans
- Facteurs de risque du glaucome à angle ouvert: âge, antécédents familiaux, hypertension intraoculaire, hypertension systémique, diabète, myopie, antécédents d'opérations vitéo-rétiniennes, couleur de peau noire
- Dépistage: mesure de la pression intraoculaire, examen du fond d'œil (vers l'âge de 40 ans, excavation papillaire, voir figures), examen du champ visuel

Ophthalmology 2016, DOI:10.1016/j.ophtha.2015.10.053. Rédigé le 15.04.2019.

Pertinents pour la pratique

Lumière (LiGHT) sur le traitement du glaucome à angle ouvert

Par rapport au traitement topique classique (prostaglandines, bêtabloquants, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, etc.), des preuves méta-analytiques ont indiqué que la trabéculoplastie sélective au laser, en favorisant l'écoulement de l'humeur aqueuse, présentait un avantage comparable à celui des médicaments topiques. Dans une étude réalisée en Angleterre, des patients âgés d'env. 63 ans atteints de glaucome à angle ouvert ont pour la première fois été randomisés directement pour être traités soit par médicaments topiques soit par trabéculoplastie au laser (env. 360 patients dans chacun des deux groupes) et ont été suivis à 3 ans («Laser in Glaucoma and ocular HyperTension» = LiGHT). L'intervention au laser primaire a permis à 75% des patients de se passer durablement de médicaments topiques, a conduit à des valeurs de pression in-



Papille normale (© Universitätsspital Basel / Augenklinik).



Papille glaucomateuse (excavation)
(© Universitätsspital Basel / Augenklinik).

traoculaire plus stables et serait associé à un coût moindre de la prise en charge ophtalmologique globale. Les auteurs recommandent la trabéculoplastie au laser primaire en tant que traitement de premier choix. Un argument majeur est également l'efficacité limitée de la chirurgie laser après un traitement médicamenteux préalable. Il reste encore à déterminer si l'avantage de coût serait également valable dans le modèle suisse, ou il pourrait être obtenu par un procédé de fixation des prix.

*Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32213-X.
Rédigé le 15.04.2019.*

Dénosumab ou bisphosphonates en tant que traitement de première ligne en cas d'ostéoporose?

Intéressons-nous à nouveau exceptionnellement à une méta-analyse: une analyse de 10 études randomisées et contrôlées avec comparaison directe du dénosumab et des bisphosphonates a révélé un effet plus prononcé du dénosumab sur la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire, de l'ensemble de la hanche et du col du fémur. Toutefois, à l'exception d'une des 10 études, aucune différence n'a été constatée au niveau du taux de fractures (12 mois). Il ne semble donc pas y avoir d'avantage convaincant dans la comparaison limitée à court terme, et les préférences et expériences personnelles peuvent être prises en compte dans le choix du traitement de première ligne. Le syndrome post-perfusion associé aux bisphosphonates d'une part et l'effet rebond après l'arrêt du dénosumab d'autre part sont des facteurs essentiels (parmi d'autres) dont il convient de tenir compte lors de la prise de décision.

JCEM 2019, doi.org/10.1210/jc.2018-02236.

Rédigé le 15.04.2019.

L'inhibition du SGLT2 ralentit la progression de la néphropathie diabétique

Les inhibiteurs du SGLT2 («cotransporteur sodium-glucose de type 2») semblent exercer un effet retardant la progression de la néphropathie diabétique. Dans le cadre d'une étude en double aveugle, environ 2900 patients atteints de néphropathie diabétique (DFGe >30 et <90 ml/min ou albuminurie >300 µg/g de créatinine) ont été traités soit par 100 g de canagliflozine (Invokana®) soit par placebo et ont été suivis pendant 2,6 ans. Les deux groupes ont reçu un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'étude a été (selon l'analyse intermédiaire prédéfinie) interrompue prématurément, car le groupe ayant reçu la canagliflozine présentait une évolution considérablement meilleure: dans l'absolu, les événements (doublement de la créatinine, insuffisance rénale terminale, décès) ont été réduits d'environ 8% («number needed to treat» sur 2,6 ans = environ 12). En désaccord avec toutes les recommandations, le *New England Journal of Medicine* a, dans cette étude également, autorisé la publication des modifications relatives du risque: la réduction relative du risque de doublement de la créatinine/d'insuffisance rénale terminale était d'environ 33%. Dans cette étude exclusivement financée par le fabricant, les auteurs ont également indiqué que contrairement aux autres inhibiteurs du SGLT2, la canagliflozine ne conduit pas à un risque accru de fractures ou d'amputations. Une mise en garde malgré ces résultats: comme le montre la figure 4 de la section

«supplementary material», le groupe placebo présentait un contrôle significativement moins bon de la glycémie (sur la base de l'HbA_{1c}) et de la pression artérielle. Malgré ces réserves, la canagliflozine devrait prochainement être autorisée dans cette indication.

N Engl J Med 2019, doi:10.1056/NEJMoa1811744.

Rédigé le 17.04.2019.

Transplantations d'organes: pas à tout prix?

Ces dernières années, les limites relatives à l'acceptation d'un organe de donneur ont été repoussées de plus en plus loin et la question de savoir dans quelle mesure cela pourrait se retourner contre nous préoccupe déjà depuis longtemps le «Sans détour». Cette tactique en partie compréhensible due au «manque d'organes» (horrible dictu!) semble désormais atteindre une limite majeure ou, selon le point de vue, l'avoir dépassée concernant la transplantation de reins provenant de donneurs incompatibles sur la base des groupes sanguins (ABO). Au cours des 3 premières années, les risques encourus comprennent une mortalité considérablement augmentée, un nombre accru de défaillances d'organes et des problèmes, tels que des réactions de rejet, des infections et des hémorragies, et ce malgré les diverses méthodes de désensibilisation. A partir de la 5e année, les critères d'évaluation s'ajustent, ce qui correspond probablement à une sélection de risques relativement bons.

Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30296-X.

Rédigé le 23.04.2019.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Sur les traces de l'effet cardiaque des inhibiteurs du SGLT2 – même sans diabète!

Comme pour le ralentissement de l'insuffisance rénale sous inhibiteurs du SGLT2 («cotransporteur sodium-glucose de type 2») (voir ci-dessus), il existe également de nouveaux résultats surprenants concernant l'action myocardique de ces substances. Le «Sans détour» [1] avait déjà fait état de l'effet positif des perfusions de corps cétoniques (bêta-hydroxybutyrate) sur la fonction cardiaque de souris avec endommagement myocardique mais au demeurant en bonne santé.

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, des porcs non diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque chronique (modèle d'ischémie) ont été traités durant 2 mois par un inhibiteur du SGLT2 (empagliflozine [Jardiance®]), ce qui n'a pas eu d'effet sur le glucose plasmatique mais a conduit, comme chez l'être humain, à une augmentation de 4 fois de la concentration sanguine de corps cétoniques [2]. Sous

empagliflozine, une amélioration significative des principaux paramètres cardiaques (diamètre du ventricule gauche, contractilité, fraction d'éjection) a été constatée à l'échocardiographie (et à l'IRM). De même, l'«activité neurohumorale» accrue a été réduite. Les cardiomyocytes ont absorbé six fois plus de corps cétoniques et il paraît dès lors probable que l'empagliflozine n'agisse pas directement, mais via la cétonémie stimulée. Comme cela avait déjà été mentionné [1], il serait urgent d'évaluer le régime céto-gène (et/ou l'inhibition du SGLT2) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque humaine chez les patients avec et sans diabète sucré.

1 *Forum Med Suisse* 2019, doi.org/10.4414/fms.2019.08276.

2 *JACC* 2019, doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056.

Rédigé le 20.04.2019.

Pour les médecins hospitaliers

Faible rendement des hémocultures en cas de pneumonie

Sur 456 hospitalisations pour pneumonie communautaire («community acquired»), une bactériémie a uniquement pu être mise en évidence dans un cas sur 16, et dans seulement la moitié des cas, il y avait une certitude suffisante que la pneumonie était véritablement la cause de la bactériémie. Plus la pneumonie est sévère, plus la probabilité d'hémocultures positives est élevée, mais même dans ce cas, elle n'est que de 15% au maximum. Dans cette cohorte, l'impact consécutif sur le traitement (choix, changement d'antibiotique) était aussi très faible [1]. Sur le plan étiologique, la pneumonie semble toujours être l'une des maladies infectieuses les plus difficiles à diagnostiquer. Les développements actuels destinés à améliorer cette situation sont néanmoins prometteurs et ont déjà été mentionnés dans le «Sans détour» [2].

1 *Am J Med* 2019, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.025>.

2 *Forum Med Suisse* 2019, doi.org/10.4414/fms.2019.08048, en tant que commentaire relatif à PNAS 2018, doi.org/10.1073/pnas.1819024116.

Rédigé le 20.04.2019.

Toujours digne d'être lu

Découverte du gluten en tant qu'allergène de la maladie cœliaque

Dans une série de publications, des pédiatres néerlandais travaillant dans l'équipe de W. K. Dicke ont fait état en 1953 de leurs études sur la nature du déclencheur à l'époque appelé «wheat factor». Des observations du-

rant la 2^e Guerre mondiale avaient déjà montré que la maladie cœliaque/sprue, connue depuis la fin du 19^e siècle, se manifestait par moins de symptômes chez les patients touchés en cas de pénurie alimentaire, mais que les symptômes de ces patients avaient à nouveau augmenté après le largage de pains par les avions ravitailleurs suédois. Les cas de maladie cœliaque se sont de toute façon à nouveau multipliés après la fin de la guerre, lorsque l'approvisionnement en pain s'était à nouveau nettement amélioré. Dans des expériences contrôlées (y compris déterminations des graisses dans les selles), les chercheurs ont constaté une augmentation des symptômes en cas de consommation de farine de blé, d'orge ou de seigle, ainsi qu'une amélioration lorsque ces farines étaient éliminées. Peu après, ils ont identifié le gluten en tant que facteur déclencheur de la maladie [1]. Pour les lecteurs passionnés par l'histoire de la médecine, il existe également un aperçu intéressant de l'histoire des premières recherches sur la maladie cœliaque/sprue [2].

1 *Acta paediatr* 1953, doi.org/10.1111/j.1651-2227.1953.tb05586.x.

2 *BMJ* 1988, doi.org/10.1136/bmj.297.6664.1646.

Rédigé le 20.04.2019.

Cela nous a réjouis

Nouvelle approche thérapeutique en cas de maladies inflammatoires de l'intestin?

Le facteur de nécrose tumorale (TNF), un médiateur inflammatoire, joue un rôle essentiel dans la survenue et dans l'intensité des symptômes des maladies inflammatoires de l'intestin. Il provoque une perméabilité paracellulaire accrue de l'épithélium intestinal, qui est normalement «bien étanche». L'étanchéité est assurée par des protéines (par ex. claudines, occludines), qui sont impliquées dans la formation des jonctions serrées. La synthèse de ces protéines est diminuée dans le cadre d'une poussée inflammatoire, suite aux conséquences intracellulaires complexes de l'action du TNF. Avec une petite molécule (divertine), il a été possible de corriger ce défaut chez des souris atteintes de colite auto-inflammatoire et de restaurer la perméabilité. En association avec un blocage du TNF, les souris traitées par divertine étaient à 100% résistantes contre les poussées de colite. Les résultats confortent notamment aussi l'hypothèse selon laquelle le trouble de la perméabilité avec l'absorption de facteurs intestinaux contribue en soi à stimuler/entretenir l'activité inflammatoire.

Nat Med 2019, doi.org/10.1038/s41591-019-0416-4.

Rédigé le 25.04.2019.

Cela ne nous a pas du tout réjouis

Et en Suisse?

L'université Duke, l'une des universités les plus prestigieuses des Etats-Unis, a payé (remboursé) plus de 110 millions de dollars au gouvernement américain dans le cadre d'une transaction, car plusieurs de ses chercheurs ont utilisé des données frauduleuses dans des demandes de subvention de recherche.

*Nature 2019, doi:10.1038/d41586-019-01032-w.
Rédigé le 14.04.2019.*

Cela ne nous a pas réjouis non plus

Antibioprophylaxie de la péritonite bactérienne spontanée: moins efficace que ce que l'on pensait?

La péritonite bactérienne spontanée (PBS) en cas de cirrhose hépatique est difficile à diagnostiquer, car la fièvre, les douleurs et les signes inflammatoires systémiques peuvent faire défaut ou être discrets. Le diagnostic requiert une paracentèse. La PBS peut avoir comme conséquences une insuffisance hépatique, un syndrome hépatorénal, d'autres atteintes multi-organiques voire le décès du patient. Il convient de distinguer la prophylaxie primaire (le plus souvent, administration de l'antibiotique norfloxacine en présence d'ascite) et la prophylaxie secondaire (prévention d'épisodes supplémentaires après une première PBS). Malgré l'administration d'une prophylaxie, plus de 10% des patients ont développé une PBS; la majorité de ces cas étaient causés par des agents pathogènes à Gram négatif et 40% présentaient une résistance aux quinolones.

*Am J Gastroenterol 2019, doi:10.14309/ajg.000000000000044.
Rédigé le 15.04.2019.*

Cela nous a également interpellés

Epigénétique réversible

A ce jour, 559 personnes ont voyagé dans l'espace et huit d'entre elles y sont restées plus de 300 jours. A quel point les séjours de longue durée destinés à explorer/coloniser d'autres corps célestes sont-ils sûrs?

Deux jumeaux identiques travaillent à la NASA en tant qu'astronautes et l'un d'entre deux a passé 340 jours à bord de la Station spatiale internationale. Cette constellation particulière a été utilisée pour mener une étude extrêmement intensive sur les effets des séjours prolongés dans l'espace. Durant le séjour, la majorité des paramètres biologiques (entre autres différents paramètres des fonctions immunitaires) n'ont pas changé. Toutefois, la méthylation de l'ADN (l'une des caractéristiques des modifications épigénétiques) et la longueur des télomères (un raccourcissement serait un indicateur d'une mort cellulaire prochaine) ont augmenté. Par ailleurs, des changements ont été observés au niveau de la composition du microbiome intestinal, de l'épaisseur de la rétine, des paramètres de la paroi carotidienne et du poids corporel. Une grande partie de ces altérations pourrait être la conséquence de la redistribution du volume extracellulaire/du changement diététique. Dans les 6 mois suivant le retour, pratiquement tous les paramètres génétiques et non-génétiques se sont normalisés, mais pas certaines lésions de l'ADN, qui sont probablement la conséquence de l'exposition accrue aux radiations.

*Science 2019, DOI:10.1126/science.aau8650.
Rédigé le 14.04.2019.*

Traitement de l'état de mal épileptique chez les enfants

Même en l'absence de traitement aigu, une crise convulsive dure rarement plus de 2 minutes, à la fois chez les adultes et les enfants. En cas d'état de mal épileptique, il convient en premier lieu d'administrer des benzodiazépines, qui permettent de mettre fin à la crise dans plus de 70% des cas. Toutefois, lorsque ces substances ne sont pas efficaces, des médicaments de deuxième ligne sont recommandés. Deux études ont révélé que le lévétiracétam (Levetiracetam®, Keppra®) et la phénytoïne (Phenytoin®, Phenhydan®, entre autres) avaient une efficacité à peu près comparable chez les enfants (taux de succès d'env. 50%). Des améliorations supplémentaires paraissent sans nul doute nécessaires et sont actuellement évaluées dans des études.

*Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30896-7 et
doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30722-6.
Rédigé le 23.04.2019.*