

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

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur ... Nouveaux médicaments suisses

Après une phase frustrante de plusieurs années durant laquelle il n'y a eu que très peu de véritables nouvelles autorisations de médicaments, cette tendance a changé au cours des dernières années. En 2018, la «Food and Drug Administration» (FDA) a autorisé 52 médicaments innovants, tandis que Swissmedic en a autorisés 32 durant la même année. La grande poussée de croissance provient des anticorps monoclonaux intervenant dans les mécanismes immunitaires et des traitements oncologiques intelligents. Pour les médecins de famille, la liste suivante de médicaments nouvellement autorisés utilisables dans un contexte général est peut-être utile:

Indication	Principe actif	Nom commercial	Mode d'action	Formulation
Syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique	Eluxadoline	Truberzi®	Modulation des récepteurs opioïdes	Comprimés pelliculés
Diabète sucré de type 2	Ertugliflozine	Steglatro®	Inhibiteur du SGLT-2	Comprimés pelliculés
Diabète sucré de type 2	Sémaglutide	Ozempic®	Agoniste du GLP-1	Solution injectable
Sécheresse oculaire, syndrome sec	Lifitegrast	Xiidra®	Inhibiteur des récepteurs de l'intégrine (inhibe l'extravasation des lymphocytes)	Gouttes ophtalmiques
Inflammations aiguës des voies respiratoires supérieures / infections urinaires aiguës	Capucine, racine de raifort	Angocin®	Est métabolisé en huiles de moutarde dans l'intestin. Action virucide, bactéricide et anti-inflammatoire	Comprimés pelliculés

La liste complète est disponible sur <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/publications/aktueller-geschaftsbericht.html>.

Rédigé le 10.10.2019.

Pertinents pour la pratique

Uniquement acide acétylsalicylique ou double anti-agrégation plaquettaire?

La double anti-agrégation plaquettaire fait appel à l'acide acétylsalicylique (inhibition de la cyclo-oxygénase) et à l'un des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ disponibles. Cette approche constitue une indication établie en cas de syndrome coronarien aigu et en cas de pose d'un stent coronaire. Les résultats sont décevants chez les patients avec coronaropathie stable (sans antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral) et diabète [1]: L'association ticagrelor/acide acétylsalicylique a certes atteint une signification statistique marginale ($p = 0,04$) en termes de dé-

cès, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, mais aux dépens d'une augmentation hautement significative de la fréquence des hémorragies graves et, en cas d'analyse isolée, des hémorragies intracrâniennes ($p < 0,001$ et $p = 0,005$).

L'éditorial relatif à cet article [2] contient un tableau utile pour la pratique quotidienne, qui résume les études ayant évalué l'action des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ avec ou sans acide acétylsalicylique dans le cadre de divers diagnostics cardiovasculaires.

1 N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1908077.

2 N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMe1910813.

Rédigé le 04.10.2019.

Nouveau traitement en cas d'urticaire chronique

L'urticaire chronique spontanée se caractérise par une urticaire et (chez 50% des patients) un angioedème principalement dans le visage, d'une durée de 6 semaines et plus. Elle est associée à une souffrance considérable et elle est traitée en première ligne par des doses élevées à très élevées d'antihistaminiques. En cas de résistance au traitement, un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) entre en ligne de compte. Il a désormais été rapporté qu'un autre anticorps dirigé contre cette immunoglobuline (ligelizumab) était également efficace, et même plus efficace que l'omalizumab. Un autre anticorps (dupilumab, autorisé pour l'asthme et la névrodermite, également efficace en cas de rhinosinusite chronique/polypose nasale), qui inhibe indirectement la synthèse des IgE par inhibition de l'interleukine-4 et de l'interleukine-13, est en cours d'évaluation. En cas d'urticaire chronique, des auto-anticorps, c.-à-d. IgG dirigées contre le fragment Fc ou le récepteur des IgE, sont certes retrouvés, mais leur spécificité est controversée. Qui plus est, l'action positive d'un anticorps anti-IgE ne s'expliquerait pas simplement par ce mécanisme. La production d'une IgE altérée ou anormale serait possible.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/nejmoa1900408.

Rédigé le 04.10.2019.

Asthme bronchique: une nouvelle option avant de passer aux médicaments biologiques?

Dans une étude prospective, randomisée et contrôlée contre placebo, des patients (env. 3500 au total) avec un asthme bronchique insuffisamment contrôlé sous inhalation double chronique d'un bêta-agoniste à longue

durée d'action (LABA) et de stéroïdes topiques (formotérol 6 µg et béclo-métasone 100 ou 200 µg, 2 fois 2 bouffées/jour) ont en outre été traités ou non par un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (tiotropium). La trithérapie (placebo ou tiotropium) a été administrée à raison de 2 fois 2 bouffées en utilisant un seul inhalateur. Un contrôle insuffisant de l'asthme était défini comme une hospitalisation ou la nécessité de prendre des glucocorticoïdes systémiques en raison d'exacerbations de l'asthme au cours des 12 derniers mois. L'ajout de tiotropium a entraîné une amélioration significative de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) mesurée par spirométrie. Le taux d'exacerbations asthmatiques modérées à sévères a également diminué, mais de façon significative uniquement dans le groupe randomisé pour inhaler la dose la plus faible de béclo-métasone, avec qui plus est une signification statistique plutôt modeste voire marginale ($p = 0,033$). Nous disposons ainsi d'une option supplémentaire d'escalade thérapeutique en cas d'asthme insuffisamment contrôlé. Il reste à voir si les succès quantitatifs de la trithérapie évaluée en tant qu'alternative aux médicaments biologiques, à savoir aux inhibiteurs du récepteur de l'interleukine-5 (benralizumab) ou du récepteur de l'interleukine-4 (dupilumab), en feront une option répandue malgré les avantages économiques.

*Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9.
Rédigé le 07.10.2019.*



Il reste à voir si la trithérapie évaluée (bêta-agoniste à longue durée d'action et stéroïdes topiques plus un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action) en tant qu'alternative aux médicaments biologiques fera une option répandue (© David Munoz Gonzalez | Dreamstime.com).

Pour les médecins hospitaliers

Remplacement de la valve mitrale guidé par cathéter en cas d'insuffisance mitrale secondaire

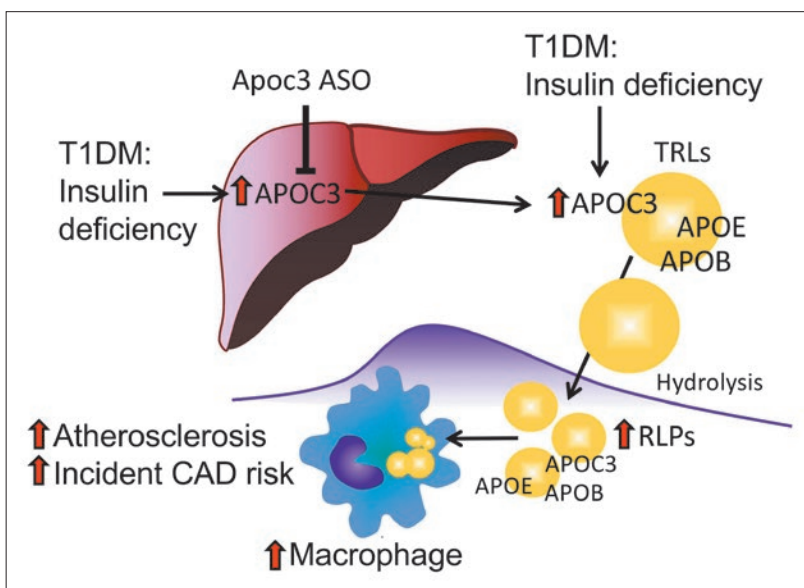
L'insuffisance mitrale secondaire désigne une régurgitation liée à une dilatation du ventricule gauche avec une valve mitrale structurellement normale. Dans l'étude COAPT, 614 patients ont été randomisés pour être traités soit par remplacement valvulaire et traitement médicamenteux maximal toléré soit uniquement par traitement médicamenteux maximal. La fraction d'éjection du ventricule gauche était de 31% (normale: >52–72%), son volume télédiastolique était de 192 ml (normal: 130–140 ml) et la surface d'ouverture résiduelle pertinente pour la régurgitation était d'env. 0,4 cm² (normale: 0 cm²), ce qui correspond à des insuffisances mitrales secondaires sévères 3+ et 4+. Les deux traitements n'ont pas permis d'interrompre la progression de l'insuffisance cardiaque (diminution supplémentaire de la fraction d'éjection et augmentation supplémentaire du volume télédiastolique; les deux paramètres légèrement moins prononcés dans le groupe avec remplacement valvulaire). Toutefois, la mortalité et la fréquence des ré-hospitalisations au cours des 2 premières années post-traitement étaient significativement plus faibles dans le groupe ayant fait l'objet d'un remplacement valvulaire mitral (pour la mortalité: 29% versus 46% dans le groupe contrôle).

*JACC 2019, doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.017.
Rédigé le 07.10.2019.*

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Une lipoprotéine peu connue en tant que facteur de progression de l'artériosclérose diabétique

Les mécanismes pathogéniques de l'artériopathie diabétique sont encore obscurs à bien des égards. Il pourrait valoir la peine de songer à l'apolipoprotéine C3 (ApoC3) à l'avenir, même si cela ne vous était jusqu'alors pas encore venu à l'esprit, ni à celui du «Sans détour». En cas de diabète sucré de type 1, cette apoprotéine est exprimée de façon accrue dans le foie et entraîne une inhibition de la dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides (entre autres ApoE et ApoB), qui sont alors davantage captées par les macrophages (par ex. cellules spumeuses dans les plaques artériosclérotiques) et entraînent une progression de l'artériosclérose via des processus secondaires régulés par les macrophages (voir figure). Chez des souris avec



La ligne et la surface violettes symbolisent la surface endothéliale ou l'intima artérielle. T1DM = diabète sucré de type 1, ASO = oligonucléotide antisens, Apo = apolipoprotéine, RLPs = lipoprotéines riches en triglycérides, CAD = coronaropathie (de: Kanter JE, Shao B, Kramer F, Barnhart S, Shimizu-Albergine M, Vaisar T, et al. J Clin Invest. 2019;130:4165–79. © 2019, American Society for Clinical Investigation, reproduction avec l'aimable autorisation de l'éditeur).

diabète sucré de type 1, un oligonucléotide antisens sans effet sur le métabolisme du glucose a conduit à une diminution des cellules spumeuses et à une amélioration significative de l'artériosclérose. L'ApoC3 pourrait donc constituer une cible thérapeutique intéressante et un biomarqueur de la progression de l'artériosclérose. Dans une cohorte humaine de diabétiques de type 1, sa concentration sérique a prédit avec fiabilité les événements cardiovasculaires.

JCI 2019, doi.org/10.1172/JCI127308.
Rédigé le 07.10.2019.

Toujours digne d'être lu

Les opérations de la cataracte fêtent leur 70^e anniversaire

Il y a quelques jours, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié ses prévisions d'une augmentation massive des maladies oculaires. Chez les enfants/adolescents, la myopie devrait augmenter; chez les sujets âgés, nous devrions assister à une augmentation des cas de cataracte et de dégénérescence maculaire pour des raisons démographiques. Il semble dès lors opportun de se rappeler spécifiquement de l'une des performances révolutionnaires accomplies dans le domaine de l'ophtalmologie. Il y a 70 ans, Harold Ridley a, après une extraction du cristallin, implanté la première lentille artificielle en acrylique. Les propriétés réfractives de ces lentilles étaient de l'ordre de 2 diop-

tries par rapport à l'œil sain. Un contrôle à plus long terme a montré une «excellente fonction» sans signes inflammatoires après 2 ans.

Br J Ophthalmol. 1952, doi.org/10.1136/bjo.36.3.113.
Rédigé le 10.10.2019.

Cela nous a également interpellés

Découverte surprenante concernant la vaccination BCG

Il est connu que la vaccination BCG, qui était autrefois parfaitement courante en Suisse, est efficace pour la prévention de la tuberculose miliaire et de la méningite tuberculeuse, mais pas nécessairement pour la prévention de la tuberculose pulmonaire. Il existe une littérature abondante quant à ses effets immunomodulateurs qui, dans nos régions, sont avant tout utilisés chez les patients avec cancers de la vessie (sans invasion musculaire). Concernant son efficacité en cas de lymphome ou de formes de leucémie, les preuves indiquant un bénéfice sont confuses. Entre 1935 et 1938, des enfants âgés d'en moyenne 8 ans, non touchés par la tuberculose, Amérindiens ou Inuits d'Amérique du Nord, ont été vaccinés avec deux différentes souches de BCG en simple aveugle, mais néanmoins de façon contrôlée contre placebo. Entre 1992 et 1998 (c.-à-d. avec une durée de suivi moyenne impressionnante de 60 ans), ces deux groupes (env. 1500 participants dans chacun) ont fait l'objet d'une analyse rétrospective (7% des participants des deux groupes n'ont plus pu être contactés) portant sur la fréquence des cancers. Les personnes vaccinées ont présenté une incidence du cancer du poumon de 18,2 cas pour 100 000 patients-années, contre une incidence massivement accrue de 45,4 cas pour 100 000 patients-années chez les personnes non vaccinées ($p < 0,005$). Les autres formes de cancer sont survenues à une fréquence similaire dans les deux groupes. L'effet sur la fréquence du cancer du poumon était similaire dans les populations génétiquement différentes et a persisté notamment après correction pour le tabagisme et l'alcoolisme, qui affichent tous deux une prévalence supérieure à la moyenne dans ces populations. Nous attendons avec impatience les résultats d'autres cohortes à long terme portant sur le BCG issues de Grande-Bretagne et de Norvège.

JAMA Network 2019, doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12014.
Rédigé sur indication du Prof. K. Neftel (Gléresse) le 06.10.2019.

STEMI: «all-in-one» en l'absence de choc

Etant donné qu'env. la moitié des patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du

segment ST (STEMI) présentent une coronaropathie pluritronculaire, il se pose la question de savoir s'il faut, lors de la première intervention, ouvrir/dilater uniquement les occlusions/sténoses responsables de l'infarctus («culprit lesion») ou alors toutes les sténoses pertinentes. Nous avons déjà résumé dans le «Sans détour» des études qui avaient montré que chez les patients instables sur le plan hémodynamique (choc cardiogénique), l'intervention limitée uniquement au vaisseau responsable de l'infarctus était associée à une meilleure mortalité à court terme, mais sans différence toutefois au niveau de la mortalité à long terme, c.-à-d. à 12 mois (étude Culprit Shock [1]). Dans la série d'études individuelles qui est de loin la plus grande à ce jour et permet globalement une

bonne comparaison, plus de 4000 patients avec STEMI ont été traités soit par dilatation de toutes les sténoses jugées pertinentes (>70%) soit par dilatation primaire uniquement du vaisseau responsable de l'infarctus (Complete Trial [2]). Après 3 ans de suivi, la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire étaient comparables avec les deux approches, mais le taux de ré-infarctus était plus faible en cas de dilatation complète que sans (5,4% versus 7,9%), soit une réduction d'un tiers. Même si le choc cardiogénique ne constituait pas un critère d'exclusion, un tel événement n'est manifestement et étonnamment pas survenu chez ces plus de 4000 patients!

1 *N Engl J Med.* 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1808788 et doi.org/10.1056/NEJMoa1710261.

2 *N Engl J Med.* 2019 doi.org/10.1056/NEJMoa1907775. Rédigé le 08.10.2019.



La pause-déjeuner: moment idéal pour les vaccinations? (© Odaddy | Dreamstime).

Plutôt pas très sérieux

Grippe 2019/2020: vaccinez pendant la pause-déjeuner!

Depuis peu, la longue liste des processus influencés par l'horloge biologique «interne» intègre également la réponse immunologique à une vaccination. Les peptides d'un vaccin sont présentés au système immunitaire, en particulier aux cellules T CD8, par les cellules dendritiques. L'intensité de la réponse protectrice des cellules T qui en résulte fluctue considérablement au cours des 24 heures d'une journée et est maximale aux alentours de midi. Voilà qui est idéal pour les campagnes vaccinales dans votre cabinet, dans les hôpitaux et dans d'autres entreprises!

PNAS 2019, doi.org/10.1073/pnas.1905080116.

Rédigé le 07.10.2019.