

Journal Club

Weekly Briefing

Prof. Dr méd. Lars C. Huber, Prof. Dr méd. Martin Krause

Rédaction scientifique Forum Médical Suisse

Thalidomide

Revival comme thérapie antiangiogénique?

Les angiodyplasies sont une cause majeure d'hémorragies de l'intestin grêle – avec des récurrences fréquentes après traitement interventionnel. Dans cette étude multicentrique randomisée, 150 personnes avec angiodyplasies connues et ≥ 4 épisodes hémorragiques l'année précédente ont été traitées par thalidomide pendant quatre mois: à la dose élevée (100 mg/j), les événements hémorragiques ont diminué de $\geq 50\%$ chez près de 70% des personnes traitées. L'effet s'est maintenu après la fin du traitement sur une période d'observation de douze mois supplémentaires. Voilà une option thérapeutique conservatrice intéressante! Les effets indésirables (outre la tératogénicité connue: somnolence, constipation, œdèmes périphériques) et la disponibilité limitée en Suisse constituent des limites.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2303706.
Rédigé le 10.11.23_HU

Prurigo chronique

Association avec des maladies systémiques

Le prurigo chronique se caractérise par un prurit chronique accompagné d'un comportement de grattage et de lésions cutanées prurigineuses. Une méta-analyse (17 études) a identifié diverses comorbidités associées à un prurigo chronique, qui peuvent être sommairement classées en trois catégories: 1. maladies à composante inflammatoire chronique (diathèse atopique, asthme); 2. entités associées à un prurit chronique (diabète, maladies rénales chroniques); 3. maladies touchant principalement les personnes âgées (ostéoporose, maladies cardiovasculaires). La causalité de cette association reste ouverte, tout comme l'effet du traitement de ces comorbidités sur l'évolution du prurigo chronique.

Dermatology. 2023, doi.org/10.1159/000534660.
Rédigé le 5.11.23_HU

Vintage Corner

Le syndrome de Hedinger

Le «carcinoid heart syndrome» (cf. CME) comprend la triade suivante: tumeur carcinomateuse sécrétante, insuffisance cardiaque droite et altérations fibrotiques de l'endocarde. Le lien correspondant a été identifié par deux médecins zurichois et publié en 1953 dans le Journal Suisse de Médecine: «Trois observations personnelles de carcinomes métastatiques de l'intestin grêle avec des altérations cardiaques quasi-identiques – endocardite fibrosante chronique des valves tricuspide et pulmonaire [...] – sont communiquées. Il semble s'agir d'un véritable syndrome et pas uniquement d'une coïncidence purement fortuite.» Le syndrome éponyme provient de l'un des deux premiers descripteurs, le pathologiste Christoph Hedinger (1917–1999).

Schweiz Med Wochenschr. 1953, PMID: 13056533.
Rédigé le 5.11.23_HU

CME

Syndrome carcinoïde

- Les carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines rares se développant principalement dans l'intestin grêle distal ou le côlon proximal. Elles sécrètent des substances vasoactives (sérotonine!) à l'origine de symptômes typiques: flush, bronchospasme, diarrhée, tégangiectasies.
- Les symptômes ne se manifestent généralement qu'en présence de métastases hépatiques: un foie fonctionnel métabolise les hormones vasoactives.
- Les dépôts de tissu conjonctif en forme de plaques sont une complication grave touchant environ la moitié des personnes atteintes, avec une prédilection pour les val-

ves cardiaques droites avec fibrose et épaississement des valves tricuspide et pulmonaire («carcinoid heart disease»).

- Pour le diagnostic, l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), métabolite de la sérotonine, est dosé dans les urines de 24 heures – il est considéré comme un bon marqueur de substitution des taux sériques de sérotonine. Important: divers médicaments (paracétamol) et aliments (noix, fruits, légumes) influencent le taux de 5-HIAA. Une fois ces facteurs confondants exclus, la spécificité d'un taux urinaire élevé de 5-HIAA pour un syndrome carcinoïde est proche de 100%.
- Le dosage d'autres marqueurs (chromogranine A) n'est pas recommandé comme test diagnostique initial du fait de la faible spécificité.

- La tumeur est localisée par tomographie par émission de positons (TDM) thoracique et abdominale, éventuellement complétée par une imagerie par résonance magnétique du foie. L'activité métabolique est confirmée par un examen TEP-TDM spécial («DOTATATE»)*, la caractérisation immunohistochimique se fait par biopsie tissulaire.
- La résection chirurgicale est le traitement de premier choix, même pour les métastases. En cas de stade non résectable, des analogues de la somatostatine, une thérapie par radionucléides ou l'immunosuppresseur évérolimus sont utilisés.

* Tomographie par émission de positons avec analogue de la somatostatine DOTATATE radiomarqué

N Engl J Med. 2023,
doi.org 10.1056/NEJMcp2300908.
Rédigé le 5.11.23_HU

Après l'antibiothérapie

Érysipèle guéri?

Un érysipèle est-il guéri après une antibiothérapie de sept jours? 247 patientes et patients atteints d'érysipèle de la jambe ont été traités par flucloxacilline orale ou intraveineuse pendant sept jours en moyenne et suivis jusqu'au Jour 10. Alors que les paramètres inflammatoires (protéine C réactive, neutrophilie) se sont rapidement normalisés après 3–5 jours, le gonflement, la rougeur, la chaleur cutanée et la douleur ont régressé plus lentement. Environ un tiers des personnes traitées se plaignaient encore de symptômes locaux après dix jours. Message: la patiente/le patient doit être informé(e) que les symptômes locaux peuvent persister après l'antibiothérapie. La persistance de symptômes locaux durant >7–10 jours ne doit pas amener à prolonger la durée de l'antibiothérapie ou à changer d'antibiotique. Le contrôle des paramètres inflammatoires est utile à cet égard.

Open Forum Infect Dis. 2023, doi.org/10.1093/ofid/ofad488.
Rédigé le 11.11.23_MK

Quand j'étais encore assistant(e)...

Progrès médical

Joseph Alpert, cardiologue et interniste d'Arizona (USA), qui a effectué ses premières années de médecin assistant vers 1970, énumère dix progrès remarquables de la médecine dont il a été témoin. En voici cinq: 1. cardiologie: la mortalité à un mois après infarctus du myocarde est passée de 30 à 6% grâce à la reperfusion, aux statines et autres; 2. VIH: à l'origine presque toujours fatal, il est devenu une maladie au pronostic vital normal grâce au développement des traitements antirétroviraux; 3. maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: autrefois considérées comme liées au stress ou à une relation perturbée avec la mère, elles sont aujourd'hui interprétées sur le plan génétique et moléculaire et contrôlées avec succès grâce à la pharmacothérapie moderne; 4. gériatrie: les patientes et patients de 90 ans étaient rares – aujourd'hui, de nombreux nonagénaires sont en pleine forme – une conséquence d'un mode de vie sain, de la prévention et des interventions, même à un âge avancé; 5. tuberculose: fréquente à l'époque dans de nombreuses variantes, avec une profusion de sanatoriums, l'infection est aujourd'hui presque oubliée et parfois méconnue et les sanatoriums n'existent plus...

Am J Med. 2023, doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.01.003.
Rédigé le 11.11.23_MK

L'oncologie à son apogée



Skin Cancer Foundation, The Web site of the National Cancer Institute www.cancer.gov

Mélanome cutané avec différences de couleur, asymétrique et avec des bords irréguliers, parfois flous.

Immunomodulation dans le mélanome

Dans le traitement du mélanome malin avancé, de grands succès ont été obtenus grâce aux traitements immunomodulateurs. Il s'agit de désactiver les mécanismes du mélanome qui lui permettent d'échapper à notre système immunitaire. Un mécanisme bien étudié est la production par le mélanome du «programmed death-ligand 1» (PD-L1), qui atténue l'activité des cellules T cytotoxiques. Le pembrolizumab (Keytruda®) permet d'inhiber cet effet et de rétablir la fonction des cellules T. Le pembrolizumab semble aussi efficace dans d'autres tumeurs présentant un taux élevé de mutations; il est utilisé depuis dix ans déjà.

Notre système immunitaire est dépassé par le taux élevé de mutations du mélanome. Pour le renforcer, un vaccin à ARNm personnalisé (ARNm-4157) dirigé contre 34 néoantigènes du mélanome a été récemment mis au point. «Personnalisé» signifie que le génome de chaque mélanome est d'abord séquencé afin d'intégrer dans le vaccin à ARNm uniquement les mutations qui sont exprimées spécifiquement par le mélanome de la patiente/du patient. Il faut actuellement six semaines entre le prélèvement de tissu et l'administration du vaccin personnalisé ARNm-4157.

Lors de la comparaison du pembrolizumab avec un placebo chez des patientes et patients à haut risque de métastases (stades III+IV) après résection, la survie sans métastases à 3,5 ans était de 65,3 versus 49,4% [1].

Lorsque le pembrolizumab + ARNm-4157 était comparé au pembrolizumab, la survie sans métastases à 18 mois était de 91,8 versus 76,8% [2]. Parmi les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe d'intervention figuraient la fatigue, la fièvre et les douleurs au site d'injection. Les phénomènes auto-immuns n'étaient pas plus fréquents avec l'ARNm-4157.

Sur la base de ces résultats encourageants, une étude de phase 3 portant sur le pembrolizumab + ARNm-4157 a été lancée en juillet 2023 avec >1000 participantes et participants. Sont inclus des personnes atteintes d'un mélanome réséqué de stade IIB–IV. Le traitement consiste en neuf injections intramusculaires d'ARNm-4157 toutes les trois semaines et neuf injections intraveineuses de pembrolizumab. Le critère d'évaluation primaire est, comme auparavant, la survie sans métastases. Les résultats sont attendus en 2029.

1 Lancet Oncol. 2021, doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00065-6.
2 Cancer Res. 2023, doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT001.
Rédigé le 10.11.23_MK