

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Pertinents pour la pratique

Pneumopathie interstitielle et prise d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire: résultats spectaculaires mais nouveaux effets indésirables

La PD-1 (programmed cell death 1) est une protéine de surface présente sur les cellules T qui, lorsqu'elle est liée aux ligands PD-1 (la molécule réceptrice sur la cellule tumorale ou une cellule présentatrice d'antigène), empêche les cellules T de procéder à une nouvelle attaque (par ex. sur les cellules cancéreuses). De nombreuses cellules tumorales expriment de grandes quantités de ligands PD-1 qui, après liaison à la PD-1 des cellules T, désactivent ou affaiblissent les défenses immunitaires de l'organisme contre la tumeur. L'inhibition de ce «point de contrôle immunitaire» par des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-ligands PD-1 (fig. 1) peut réactiver les défenses de l'organisme contre la tumeur. Ce blocage s'est jusqu'à présent avéré extrêmement efficace pour toute une série de tumeurs, notamment le mélanome malin, le carcinome bronchique non à petites cellules, les tumeurs rénales et vésicales, les tumeurs ORL ou la maladie de Hodgkin.

Toutefois, la réactivation du système immunitaire peut conduire à différents effets indésirables caractéristiques (le plus souvent après 4 à 12 semaines), tels que les dermatoses prurigineuses, l'hypophysite, la colite et l'hépatite/hépatotoxicité. Dans une analyse rétrospective récente, une pneumopathie (dyspnée, intolérance à l'effort) a été retrouvée chez 3,5% des patients, avec les caractéristiques radiologiques de consolidations pulmonaires (53%), de pneumonie organisée (env. 23%) et de pneumopathie d'hypersensibilité (env. 16%). Après le début du traitement, l'effet indésirable pulmonaire est survenu plus tôt (env. 2 mois) en cas de carcinome bronchique qu'en cas de mélanome malin (env. 5 mois).

Eur Respir J. 2017;50:1700050.

Rédigé le 3.10.2017, sur indication du PD Dr D. Franzen (Zurich).

Pourquoi la prévalence de la gonarthrose a-t-elle doublé depuis le milieu du XX^e siècle?

L'arthrose est l'affection articulaire la plus fréquente et le genou est l'articulation qui en est le plus touchée. La maladie est connue depuis

la préhistoire. Au moins un patient sur cinq âgé de 60 à 64 ans présente une gonarthrose, mais seuls les hommes ont une préférence pour un côté (23% côté droit, 16% côté gauche). Les facteurs de risque reconnus à ce jour sont: l'IMC, la longévité, l'effort physique intense (mineurs, sportifs) et l'inflammation systémique. Une comparaison (autopsique) corrigée en fonction de l'âge montre désormais que chez les hommes âgés d'une bonne cinquantaine d'années (préhistoire, XIX^e et début du XX^e siècle, ainsi qu'ère postindustrielle), l'augmentation du poids corporel moyen et de la longévité ne permet pas d'expliquer le doublement de la prévalence depuis 1950. Quels autres facteurs de risque inconnus existent-ils dans le monde moderne? Peut-on prévenir la gonarthrose en influençant ces facteurs?

Proc Natl Acad Sci. 2017;114(35):9332-6.

Rédigé le 4.10.2017

Zoom sur ... les allergies alimentaires

- Environ 500 000 patients en Suisse, souvent des enfants et des adolescents
- Les arachides, mais aussi les noix et les fruits de mer peuvent entraîner des anaphylaxies graves
- En cas d'exposition durant la petite enfance (1^{ère} année de vie), le développement d'une tolérance est probable
- Les facteurs de risque de réactions allergiques graves sont notamment l'adolescence, l'asthme, les médicaments (alpha-bloquants et bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et les maladies cardio-pulmonaires chez les personnes âgées.

N Engl J Med. 2017;377:1168-76. Rédigé le 4.10.2017.

Nouveauté dans le domaine de la biologie

L'étude CANTOS est-elle un «hit»? Moins d'infarctus, moins de cancers du poumon!

Alors que nous comprenons relativement bien la lente progression entre l'apparition de macrophages riches en lipides dans l'intima artérielle et la formation de la plaque athérosclérotique calcifiée ainsi que les facteurs de progression associés, le moment, le lieu et les déclencheurs d'une occlusion artérielle aiguë sont le plus souvent inconnus. Les phénomènes inflammatoires sont depuis longtemps en tête de liste de la pathogenèse de la plaque instable, de la rupture de plaque et de la thrombose consécutive. Dans les années 1990, on a tenté sans succès l'utilisation d'antibiotiques dans l'hypothèse d'une étiologie bactérienne (par ex. chlamydiales). Les anti-inflammatoires à action non spécifique, tels que les glucocorticoïdes, n'ont également montré aucun effet sur les nouvelles occlusions artérielles, et même un effet négatif dans le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Vioxx®). Toutefois, ce que l'on peut désormais considérer comme «proof of principle» a été montré dans le cadre de l'étude CANTOS: perfusions 4 fois par an et contrôlées contre placebo d'un anticorps monoclonal (canakinumab) anti-interleukine 1b, une molécule inflammatoire, chez des patients (n = 10 061) ayant été victimes d'un syndrome coronarien aigu et présentant une protéine C réactive accrue (hsCRP >2 g/l). La probabilité d'être victime d'un nouvel infarctus a connu une réduction absolue d'env. 4% après 3,7 ans, sans avoir d'influence sur la mortalité (malheureusement, l'étude ne quantifie que les réductions de risque relatives). Le nombre d'angioplasties et d'opérations de pontage a également régressé [1]. Chez les mêmes patients, une baisse de 50% des diagnostics de cancer du poumon a été enregistrée (2% dans le groupe placebo, 1% dans le groupe de traitement [2]); il s'agit là d'un résultat qui, en raison du type d'étude, ne peut avoir qu'une valeur expérimentale, bien qu'il soit très intéressant. Effets indésirables du canakinumab: coût annuel de 16 000 dollars (le médicament est autorisé pour l'arthrite rhumatoïde juvénile), taux accrus d'infections avec mortalité de 1% dans le groupe de traitement. Des résultats fascinants à ce stade initial du développement d'un nouveau principe thérapeutique.

1 *N Engl J Med. 2017;377:1119-31.*
2 *The Lancet, 2017. 390(10105):1833-42.*
Rédigé le 4.10.2017, sur indication du Prof. M. Christ-Crain (Bâle).

Rédigé le 4.10.2017, sur indication du Prof. M. Christ-Crain (Bâle).

1 *N Engl J Med. 2017;377:1119-31.*

2 *The Lancet, 2017. 390(10105):1833-42.*

Rédigé le 4.10.2017, sur indication du Prof. M. Christ-Crain (Bâle).

Cela nous a réjouis

Conseils d'un lauréat du prix Nobel concernant la relève académique

Joseph L. Goldstein, qui avec Michael Brown a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour ses recherches sur le récepteur du cholestérol LDL, prodigue des conseils aux médecins se trouvant au début de leur formation scientifique: «Choisis le bon mentor. Ne choisis pas quelqu'un qui compte le nombre de publications ou bien le facteur d'impact, ou encore qui se plaît à apparaître lors des conférences

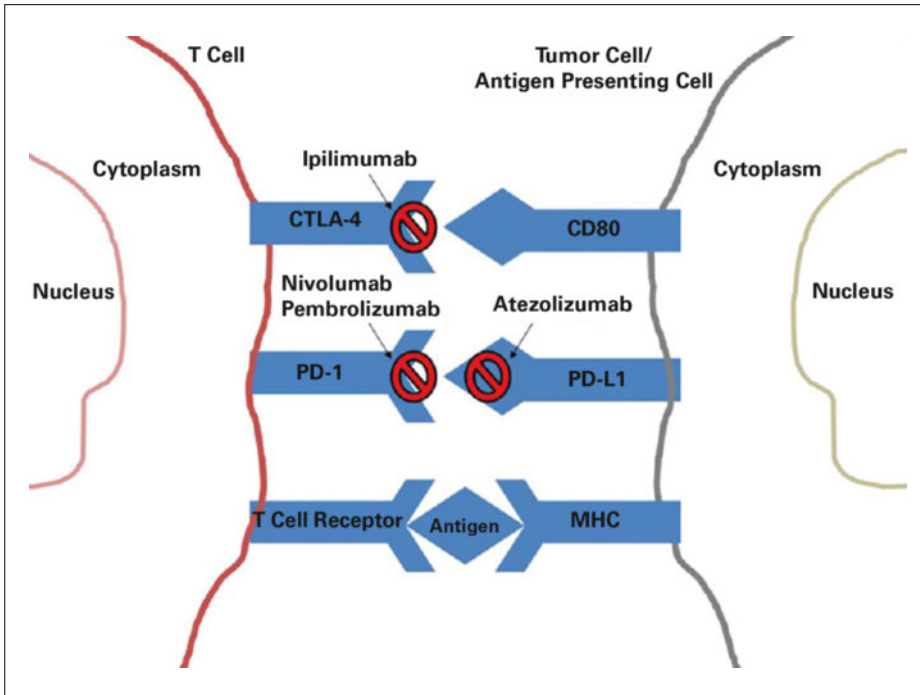


Figure 1: Interactions et influence thérapeutique de l'attaque des cellules tumorales par les cellules T. Dès que les cellules tumorales se lient aux cellules T via les protéines de surface CD-80 ou PD-L1, la réponse immunitaire de l'organisme, par exemple vis-à-vis d'un mélanome malin, est inhibée. Par blocage de ces voies de signalisation intercellulaires (cf. sélection d'anticorps actuellement disponibles), l'attaque immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses peut être rétablie, avec des succès cliniques impressionnants. Source: Dine J, et al. Immune checkpoint inhibitors: an innovation in immunotherapy for the treatment and management of patients with cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017;4:127-35. doi:10.4103/apjon.apjon_4_17. Available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike License (CC BY-NC-SA), <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

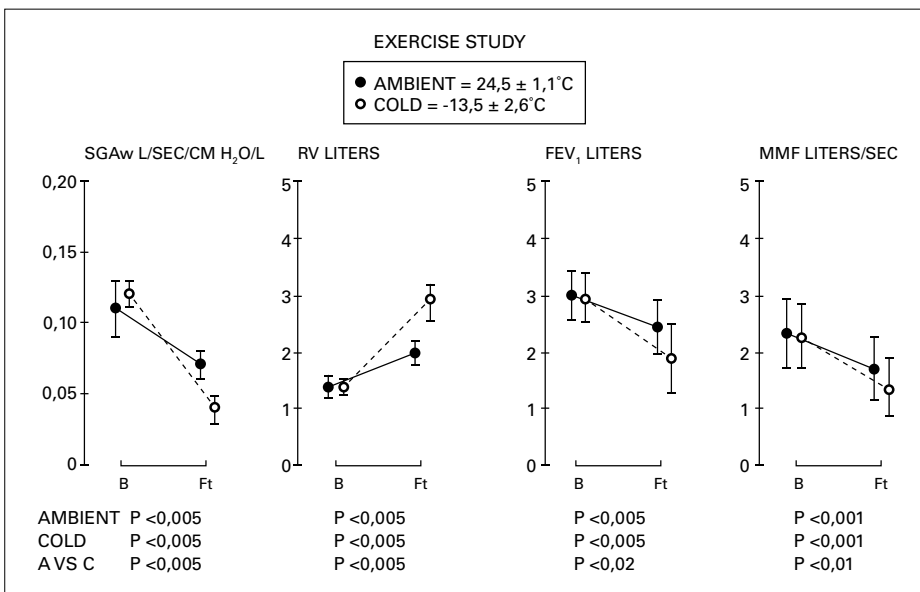


Figure 2: Paramètres pulmonaires pertinents avant (B) et après (Ft) l'effort, figure issue de travaux vieux de 50 ans. Les cercles pleins correspondent aux expérimentations à température normale, les cercles vides aux expérimentations en milieu froid. SGaw = conductance des voies aériennes; RV= volume résiduel; VEMS = volume expiratoire maximum seconde; MMF = débit expiratoire maximal à mi-expiration. Source: Strauss RH, et al. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med.* 1977;297:743-7. © MMS. Reproduction avec l'aimable autorisation de l'éditeur.

de presse. Choisissez une personne qui t'aide à poser les bonnes questions expérimentales et à les formuler correctement. La principale erreur que font les scientifiques en devenir est suivre le flot». Il reste à espérer que le Fonds national suisse prenne cela dûment en considération (et continue de le faire) pour la promotion de la relève.

J Clin Invest. 2017;127(10):3576. Rédigé le 3.10.2017

Cela nous a moins réjouis

La tuberculose bovine de nouveau parmi nous

En tant que fils de vétérinaire, l'auteur de *Sans détour* a encore bien en mémoire la contamination à grande échelle des bovins par *Mycobacterium bovis*. Lorsqu'il était étudiant / jeune assistant, il a encore été témoin de cas d'écrouelles et de ganglions lymphatiques mésentériques souvent calcifiés (qui, dans un cas, ont entraîné un iléus mécanique). Depuis 2011 au moins, des cas isolés de tuberculose bovine ont à nouveau été constatés en Suisse, s'agissant le plus souvent d'infections chez animaux importés ou sauvages (Suisse orientale). Toutefois, environ 1% de tous les cas de tuberculose humaine signalés chaque année à l'OFSP sont causés par *M. bovis* (5 à 7 cas par an, [1]). En Angleterre, la situation épidémiologique est plus grave: Les blaireaux sont connus pour être un réservoir sauvage considérable depuis des décennies, et en 2016 ce ne sont pas moins de 29 000 (!) vaches qui ont dû être abattues en raison d'une infection à *M. Bovis*. Les blaireaux doivent maintenant être systématiquement chassés, une mesure controversée. On craint notamment une propagation supplémentaire de la tuberculose bovine entraînée par des blaireaux en fuite s'établissant à de nouveaux endroits [2].

1 <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/suche.html#tuberculose%20bovine>

2 <http://scim.ag/UKBadger>
Rédigé le 4.10.2017

Toujours digne d'être lu

Le froid aggrave l'asthme bronchique d'effort

A effort physique identique, il a été montré chez des patients souffrant d'asthme d'effort que les paramètres pulmonaires se dégradent significativement plus dans des conditions climatiques froides (env. -14 °C) qu'à une température normale (env. 25 °C). La figure 2 montre les paramètres pulmonaires pertinents avant (B) et après (Ft) l'effort.

N Engl J Med. 1977;297:743-6. Rédigé le 3.10.2017