

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Pertinents pour la pratique

Fluoroquinolones et anévrismes aortiques

Les fluoroquinolones comptent parmi les antibiotiques les plus souvent prescrits en médecine ambulatoire. Il a été montré in vitro sur des cellules musculaires aortiques humaines que l'un des principaux représentants de cette classe de substances, la ciprofloxacine, double l'activité des métalloprotéinases matricielles (notamment de type 2 et 9) lorsqu'elle est administrée aux concentrations considérées comme thérapeutiques.

Cette activité accrue augmenterait-elle également le risque d'anévrisme aortique ou de dissection aortique in vivo en raison de la dégradation de la substance fondamentale collagène? Un mécanisme similaire est incriminé comme étant à l'origine de la fréquence accrue de ruptures du tendon (d'Achille) et de décollements de la rétine observée sous fluoroquinolones.

D'après une méta-analyse actuelle, le risque d'anévrisme aortique ou de dissection aortique est multiplié par un facteur 2 au minimum sous fluoroquinolone (exposition cumulée de 20 jours). Les auteurs estiment le potentiel de risque comme suit: pour 618 prescriptions chez des personnes âgées de plus de 65 ans, il convient de s'attendre à une affection («number needed to harm»).

Am J Med. 2017;130(12):1449–57.e9.
doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.029.
Rédigé le 15.12.2017.

New use for Antabus(e)?

La semaine dernière, nous faisons état du potentiel de Tavegyl® (fumarate de clémastine) pour stimuler la remyélinisation en cas de sclérose en plaques [1]. Le disulfirame, un médicament utilisé dans le cadre de thérapies par aversion (alcool) et commercialisé sous le nom Antabus®, pourrait désormais lui aussi trouver de nouveaux usages.

Des données du registre national de cancer du Danemark montrent que les patients ayant continué à prendre du disulfirame après un diagnostic de cancer présenteraient une mortalité par cancer plus faible d'un tiers par rapport aux patients comparables qui ont interrompu

la prise du médicament. Dans la même étude, un métabolite du disulfirame a été identifié comme étant responsable de l'effet apparemment suppresseur de tumeur. L'effet moléculaire se déploie au niveau d'une enzyme («valosin-containing protein» [VCP]) qui est essentielle à de nombreuses réactions cellulaires régulatrices et induites par le stress.

Nature. 2017;552(7684):194–9.

doi: 10.1038/nature25016.

Rédigé le 15.12.2017.

Zoom sur...

La stéatohépatite non alcoolique

La règle des 25%

- 25% de l'ensemble des adultes ont une stéatose hépatique (Etats-Unis).
- Parmi eux, 25% ont une stéatohépatite (pourcentage absolu: 5–6%).
- 25% de ces derniers (pourcentage absolu: 1–2%) développent une cirrhose et éventuellement un carcinome hépatocellulaire.

Causes

Diabète sucré, habitudes alimentaires des pays occidentaux, troubles du rythme circadien, facteurs génétiques et influences de l'axe intestin-foie (microbiome intestinal).

Changements de style de vie recommandés

- En cas de surpoids: réduction du poids de 7%
- Limitation de la consommation de boissons contenant du fructose
- Limitation de la consommation d'alcool (1 à 2 boissons par jour)
- 2 tasses de café ou plus

N Engl J Med. 2017;377:2063–72.

doi: 10.1056/NEJMr1503519.

Rédigé le 15.12.2017.

Toujours digne d'être lu

Déficit en alpha-1-antitrypsine

En 1963, Eriksson et al. ont décrit pour la première fois l'association entre la bronchopneumopathie chronique obstructive («emphyseme pulmonaire panlobulaire») et le déficit sérique en alpha-1-antitrypsine, une alpha-1-globuline [1]. Il y a 50 ans, cette découverte a ensuite gagné ses lettres de noblesse en étant publiée dans le *New England Journal of Medicine* et a pris un caractère universel dans le domaine clinique [2]. Les auteurs ont établi le

mode de transmission autosomique récessive et ont constaté que cette maladie ne pouvait pas être suspectée sur la base de la présentation clinique en dehors de l'anamnèse familiale. Aujourd'hui, nous connaissons une série de génotypes différents et nous savons que cette maladie n'est pas rare (1:2000 à 1:5000) et que les dommages tissulaires résultent avant tout de l'activité accrue de protéases (trypsine et élastase) provenant des leucocytes.

1 *Scand J Lab Clin Med.* 1963;15:132–40.

doi.org/10.1080/00365516309051324.

2 *N Engl J Med.* 1968;278:345–51.

DOI: 10.1056/NEJM196802152780701.

Rédigé le 16.12.2017.

Cela ne nous a pas réjouis du tout

Annonces de catastrophes lourdes de conséquences

En décembre 2012, 20 enfants et 6 adultes ont trouvé la mort lors d'un amok dans l'école Sandy Hook (Newtown, Connecticut).

Suite à cet événement, le nombre de recherches Google liées à la vente ou aux possibilités de réparations d'armes a augmenté en flèche. Des indices indirects suggèrent que l'accroissement des ventes d'armes, qui a atteint 3 millions (!), a notamment été causé par cette tuerie. Par ailleurs, 60 décès supplémentaires dus à des accidents liés au tir ou à la manipulation d'armes ont été déplorés («unintentional firearm-related deaths»).

Science. 2017;358(6368):1324–8.

DOI: 10.1126/science.aan8179.

Rédigé le 14.12.2017.

Cela ne nous a pas vraiment réjouis non plus

Connaissance des mécanismes pathologiques, une priorité de second ordre?

Notre conviction (qui, nous l'espérons, est donnée en exemple) selon laquelle la pensée clinique individualisée (en opposition, du moins partielle, avec la démarche clinique dictée par des directives) s'améliore du même pas que le savoir sur les mécanismes pathogènes et la compréhension de ces derniers en a pris un coup: dans l'article de revue, au demeu-

rant digne d'être lu, «Necrotizing Soft-Tissue Infections» (infections nécrosantes des tissus mous), tout le descriptif des mécanismes de survenue de ces maladies souvent dramatiques a été relégué dans l'annexe «supplemental material»!

N Engl J Med. 2017;377:2253–65.

doi: 10.1056/NEJMra1600673.

Rédigé le 15.12.2017.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Bienfaits du jeûne intermittent

La restriction calorique active le processus d'autophagie (voir texte explicatif ci-dessous et fig. 1), et, selon la plupart des études, prolonge l'espérance de vie. Toutefois, une restriction calorique générale entraîne une perte de masse musculaire et, comme nous le savons, est difficile à mettre en place de façon durable.

Selon cette étude, le jeûne intermittent (réduction du nombre de repas ou «meal skipping» et jeûne entre les repas) représente une stratégie alternative. Deux groupes de souris ont été examinés: a) accès normal ad libitum à la nourriture et b) limitation de l'apport alimentaire à deux repas sans restriction calorique. Résultat: activation de l'autophagie et effets systémiques associés, tels que diminution de la masse grasseuse et augmentation de la masse musculaire, inhibition de la gluconéogenèse, diminution des lipides sanguins [1]; une partie des effets pourraient être insulino-dépendants (suppression pendant les périodes de jeûne).

Des indices suggèrent que cela pourrait également fonctionner chez les humains: chez des patients atteints de diabète de type 2, la prise de deux repas (isocaloriques), par rapport à la prise de six repas, a amélioré le contrôle de la

glycémie et la diminution du poids de façon significative [2].

1 *Cell Metab.* 2017;26(6):856–71.e5.

doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.020.

2 *Diabetologia.* 2014;57(8):1552–60.

doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5.

Rédigé le 15.12.2017.

Autophagie

L'autophagie décrit le processus ordonné par lequel les cellules dégradent leurs propres composants cellulaires, puis les réutilisent dans le cadre d'un recyclage interne. On distingue quatre formes d'autophagie:

– **Macroautophagie** (fig. 1): Dégradation d'organites cellulaires ou de protéines de haut poids moléculaire, également de protéines mal repliées par exemple;

– **Microautophagie**: Capture directe du matériel cytoplasmique dans les lysosomes;

– **Autophagie médiée par chaperonnes**: Dégradation dans les lysosomes après formation d'un complexe molécule cible-protéine de choc thermique (hs70);

– **Mitophagie**: Dégradation des mitochondries par autophagie après dommages cellulaires ou facteurs de stress de différents types.

Il est admis que l'autophagie est un processus essentiel au maintien de l'intégrité d'une structure cellulaire mais que son efficacité diminue avec l'âge, ce qui devient une cause (conjointe) de maladie chronique. La restriction calorique et l'activité physique comptent parmi les principaux facteurs d'augmentation de l'autophagie.

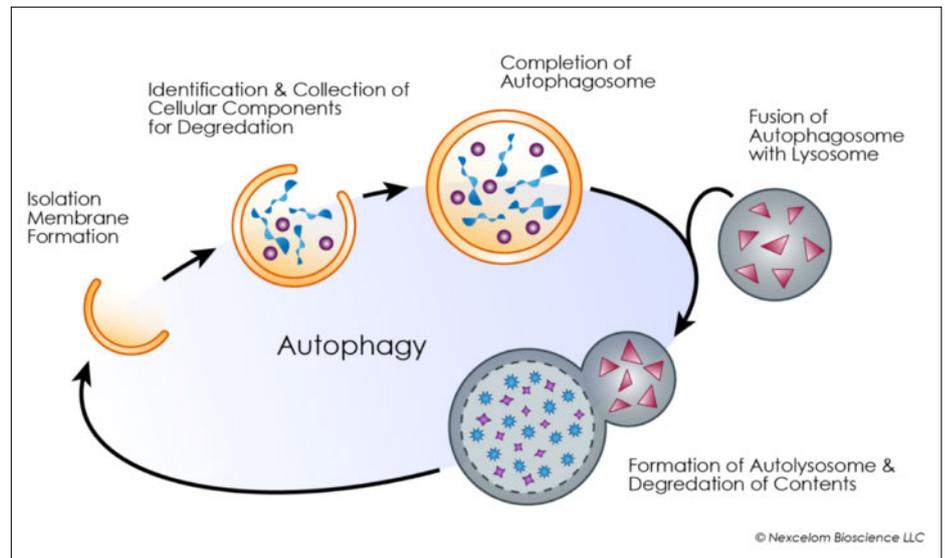


Figure 1: Mécanisme de la macroautophagie (© Nexcelom Bioscience LLC, reproduction avec l'aimable autorisation de l'entreprise).