

Lire le «Sans détour» de manière encore plus actuelle: «online first» sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

## Pertinent pour la pratique

### Sécurité (et efficacité) des médicaments en cas d'asthme bronchique

Les anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine 5 ou son récepteur ainsi que contre l'interleukine 13 et également contre l'immunoglobuline E (IgE) sont déjà disponibles pour le traitement de l'asthme sévère. Il a désormais été montré qu'un autre anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 4 (dupilumab) et induisant de manière secondaire la sécrétion d'interleukine 4 et 13 constituait un autre angle d'attaque permettant de réduire le nombre d'exacerbations, d'augmenter le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et d'abaisser la consommation de glucocorticoïdes chez les patients atteints d'asthme corticodépendant sévère [1, 2]. La réponse était particulièrement bonne en cas de nombres élevés d'éosinophiles avant le début du traitement, bien que le principal effet indésirable fût... l'éosinophilie.

Des résultats encourageants, cliniquement plus ou moins comparables pour toutes les substances (inhibiteurs de l'interleukine 4, 5 ou 13 de différentes manières) mais qui, comme l'écrit l'éditorialiste et rédacteur en chef du *New England Journal of Medicine*, n'apportent pas encore de solution pour un contrôle total ou une guérison de l'asthme [3] (cf. texte explicatif à la fin et fig. 1).

Dans ce même numéro, il est rapporté que l'association de bêta-agonistes de longue durée d'action («LABA») avec des glucocorticoïdes topiques améliore le contrôle de l'asthme par rapport au traitement par glucocorticoïdes seul, et ce, sans risque accru d'effets indésirables associés à l'asthme tels que les hospitalisations dues à des exacerbations, l'intubation et le décès – contrairement aux craintes émises auparavant [4]. Les auteurs étaient membres d'une commission convoquée par la «Food and Drug Administration» (FDA) en charge d'examiner/de vérifier la sécurité du traitement d'association au moyen de l'analyse de quatre grandes études.

1 *N Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

2 *N Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1804092.

3 *N Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1806037.

4 *N Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1716868. Rédigé le 25.07.2018.

## Toujours digne d'être lu

### Bêta-bloquants après infarctus myocardique

Le «β-Blocker-Heart-Attack-Trial» (BHAT) est une étude menée en double aveugle et contrôlée contre placebo qui a consisté en l'analyse de près de 4000 hommes en majorité caucasiens et âgés de 30 à presque 70 ans, recrutés 5–21 jours après avoir été victimes d'un infarctus du myocarde. Le bêta-bloquant propranolol (Inderal®) à la dose de 40 mg 3 fois par jour, titré jusqu'à 80 mg 3 fois par jour sur la base de la concentration sérique de propranolol, a

## Zoom sur ... les maladies hémorroïdaires

**Définition:** Veines dilatées ou thrombosées du plexus veineux anal.

**Survenue:** Style de vie avec position assise et alimentation pauvre en fibres, grossesse, constipation, et autres.

**Symptômes:** Saignements (non douloureux lors des selles), prurit, douleurs (thrombose?), prolapsus.

**Diagnostic initial:** Inspection et toucher rectal, anamnèse (surtout régime alimentaire et habitudes concernant les selles).

**Traitement conservateur:**

- Augmentation de la prise de liquide et de la teneur en fibres du régime alimentaire (éventuellement agent gonflant).
- Pommades topiques (contiennent souvent des glucocorticoïdes, analgésiques et vasoconstricteurs). L'évidence est faible. L'utilisation devrait se limiter à 10 jours.

**Traitement par des spécialistes:** Ligature, sclérothérapie, chirurgie et autres.

*Am J Med* 2018, doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.050 (l'article contient une étude intéressante et concise pour le médecin de premier recours traitant des maladies ano-rectales, fréquentes au quotidien).

Rédigé le 01.08.2018.

significativement réduit la mortalité d'origine cardiovasculaire ainsi que la mortalité globale après 27 mois (l'étude a été interrompue précocement en raison du considérable avantage de survie). Le groupe sous bêta-bloquants a présenté davantage de problèmes broncho-obstructifs (bien que l'asthme ait été un critère d'exclusion) et plus d'effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée).

*JAMA* 1982, doi: 10.1001/jama.1982.03320370021023.

Rédigé le 01.08.2018.

## Pour les médecins hospitaliers (et les autres)

### Dosage de la procalcitonine non pertinent en cas d'infection des voies respiratoires inférieures

Une des attentes (déjà controversées jusqu'à présent) relatives au dosage de la procalcitonine est la limitation et/ou le raccourcissement de la durée du traitement par antibiotiques. Dans le cadre d'une étude américaine multicentrique en milieu hospitalier (ProACT), env. 830 patients ont été traités alors que le taux de procalcitonine était connu, et env. 830 sans connaître cette valeur mais sur la base de l'évaluation clinique classique. Groupes de patients: asthme avec exacerbation infectieuse (env. 40%), BPCO avec exacerbation infectieuse (env. 33%), bronchite aiguë (env. 25%) et pneumonie (de type CAP, env. 20%). Un peu plus de 40% des patients ont été hospitalisés en urgence à cette issue. La connaissance du taux de procalcitonine n'a modifié ni l'indication ni la durée de l'antibiothérapie, et aucun effet sur l'évolution de la maladie ou les effets indésirables du traitement n'était perceptible.

*N Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1802670.

Rédigé le 31.07.2018.

## Nouveautés dans le domaine de la biologie

### Thérapie par cellules CAR-T: traitement de la réaction inflammatoire

Les cellules CAR-T (récepteur antigénique chimérique) sont des cellules T ayant subi une modification génétique complexe in vitro, et qui expriment un récepteur antigénique (jusqu'à présent récepteur CD19 sur les cellules B combiné à un facteur d'activation des cellules T; en conséquence appelé chimérique). En principe, de nombreux récepteurs pourraient être développés contre un grand nombre et une grande variété d'antigènes tumoraux. L'impact des cellules CAR-T sur les néoplasies positives au récepteur CD19 des cellules B telles que les leucémies lymphatiques ou le lymphome de Hodgkin est spectaculaire mais grevée par une forme de réaction inflammatoire systémique, soit le syndrome de libération des cytokines qui se traduit par

de la fièvre élevée, des myalgies, un choc distributif dans le cadre d'une perméabilité vasculaire accrue, des troubles de la coagulation, une défaillance multiviscérale et enfin le décès. Même si cela est plus rare, une neurotoxicité peut également survenir (céphalées, troubles de la conscience, état confusionnel aigu, convulsions, hémorragies cérébrales et également décès) des jours plus tard, en fonction de la dose de cellules CAR-T. L'activation de monocytes/macrophages via le ligand CD40 sur les cellules CAR-T a désormais été identifiée en tant que mécanisme central à l'origine de la survenue de ces deux effets indésirables. Cela conduit à une production/sécrétion massive d'interleukines 1 et 6, et de manière secondaire, à la production d'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) par ces deux cytokines. Le blocage de l'interleukine 6 (tocilizumab [Actemra®], déjà autorisé pour cette indication) permet d'inhiber cette réaction inflammatoire. En vue de prévenir la neurotoxicité (essai chez les souris), l'administration supplémentaire d'un antagoniste de l'interleukine 1 (Anakinra®) semble nécessaire. Quel serait l'effet d'une inhibition supplémentaire de l'iNOS (arginase)?

*Nature Medicine 2018, doi.org/10.1038/s41591-018-0036-4 et doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7, figure instructive et explicative sur: doi.org/10.1038/s41591-018-0068-9. Rédigé le 31.07.2018.*

### Cela nous a également interpellés

#### Transfusion de plasma non supérieure à la solution saline en cas de choc hémorragique traumatique

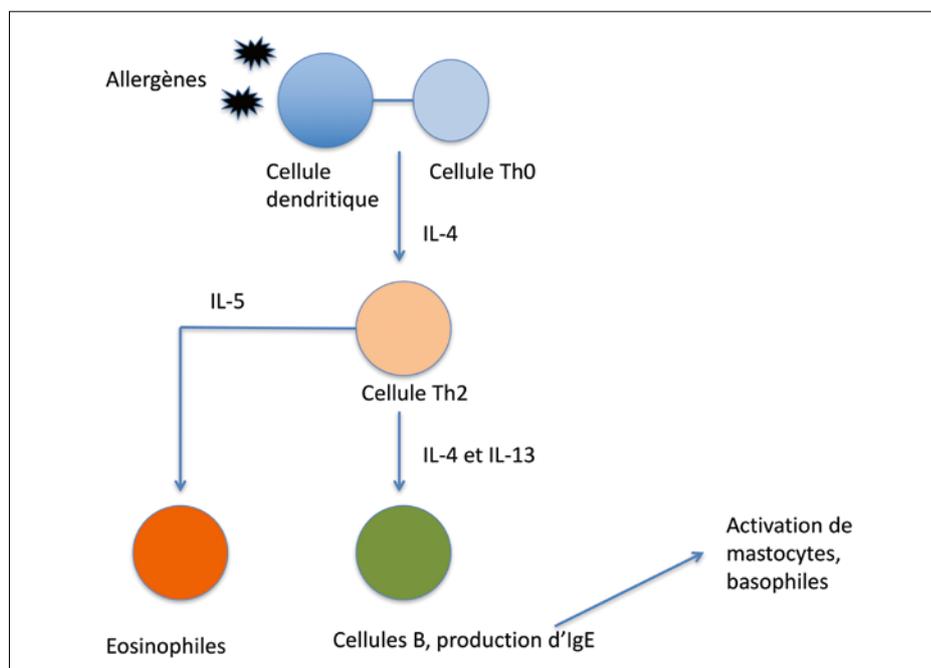
Dans le cadre de l'étude prospective randomisée COMBAT, qui a été menée auprès d'une population totale relativement petite de 125 patients, la perfusion d'une solution de plasma sanguin dans les ambulances d'une grande agglomération urbaine (Denver) en vue de la stabilisation hémodynamique des patients n'a pas apporté de meilleurs résultats que le NaCl au regard de l'évolution globale.

*The Lancet 2018, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31553-8. Rédigé le 01.08.2018.*

#### Texte explicatif: Qu'est-ce qu'une réaction inflammatoire de type 2?

Dans les grandes lignes, on distingue deux types de réactions immunitaires/réponses inflammatoires. Elles se caractérisent finalement par des profils de sécrétion de cytokines différents même s'ils se recoupent sur certains aspects. Dans le cadre des réactions de type 1, la présentation de l'antigène au niveau des cellules dendritiques conduit à l'activation des lymphocytes T auxiliaires (CD4-positifs), qui déclenchent ensuite une réponse immunitaire cellulaire et humorale avec, entre autres, l'interleukine 2, le facteur de nécrose tumorale et l'interféron. La réaction de type 2 (cf.

fig. 1) est alors inhibée. Le mécanisme de type 1 est central par ex. dans le cadre du diabète de type 1 et des maladies inflammatoires de l'intestin. Le mécanisme inflammatoire de type 2 est quant à lui central dans la pathogenèse de l'asthme bronchique. Il est déclenché par des lymphocytes T auxiliaires différenciés (type 2, th2, également CD4-positifs) qui sécrètent une série de cytokines, entre autres les interleukines 4, 5 et 13 (outres les interleukines 9, 25, 31, 33). Différentes cellules effectrices sont en conséquence recrutées, voire activées: lymphocytes B avec production d'IgE, mastocytes, éosinophiles et basophiles. La figure 1 montre les principales cytokines thérapeutiquement abordables et leur action dans le cadre de l'asthme bronchique.



**Figure 1:** Une réaction atypique ou allergique est déclenchée par la présentation d'une substance correspondante par les cellules dendritiques et les lymphocytes T auxiliaires naïfs (qui n'ont donc pas été en contact avec cette substance, Th0). Cette interaction conduit notamment à la production d'interleukine 4, qui induit une différenciation dans une cellule Th2. La principale fonction de cette cellule Th2 est l'interaction avec les lymphocytes B, les interleukines 4, 5 et 13 constituant les principaux inducteurs des éosinophiles, de la production d'IgE et de la réaction mastocytaire. IL = interleukine; les flèches représentent des effets stimulants.