

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

# Sans détour

PD Dr méd. Reto Krapf

## Zoom sur ... la pneumopathie liée au vapotage ou aux cigarettes électroniques

- Survenue essentiellement chez les jeunes adultes de sexe masculin âgés de 17–20 ans.
- Pour l’instant uniquement décrite aux Etats-Unis (mais pratiquement sur tout le territoire), souvent en cas d’inhalation concomitante de cannabinoïdes.
- Outre des symptômes constitutionnels, tels que l’abattement et la fièvre, et des symptômes gastro-intestinaux, les symptômes respiratoires prédominent.
- Evolution progressive avec toux et dyspnée en l’espace de 3–5 semaines.
- Radiologie: pneumopathie interstitielle / pneumonie organisée, espace sous-pleural épargné, pas d’épanchement pleural.
- Analyses de laboratoire: leucocytose sanguine avec signes inflammatoires; lavage broncho-alvéolaire montrant une granulocytose sans éosinophilie.
- Causes encore inconnues.
- Spéculations: cannabinoïdes inhalés, solvants huileux dans les concentrés de vapotage, métaux lourds issus des appareils de vaporisation, substances aromatiques ajoutées (diacétyl, 2,3-pentanedione), exotoxines bactériennes/glucanes fongiques.

*N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1911614. Rédigé le 24.09.2019.*

## Pertinents pour la pratique

### Désensibilisation orale contre l’allergie aux arachides

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 120 patients (7–51 ans) avec allergie aux arachides (diagnostic en double aveugle – – avec test cutané, concentrations d’IgE spécifiques aux arachides et exposition test) ont été désensibilisés avec 4000 mg de «protéine d’arachides» durant 2 ans. Aucun décès n’est survenu et les principaux effets indésirables étaient des symptômes gastro-intestinaux. Une réduction de l’apport en protéine d’arachides à 300 mg voire à 0 a



© Andrey Maslakov | Dreamstime.com

été suivie d’une réactivation de l’allergie. La constellation des résultats de l’examen initial (rapport IgG4:IgE plus élevé, concentration plus élevée d’IgE spécifiques aux arachides et activation des basophiles plus élevée) a permis de prédire efficacement une plus mauvaise réponse chez un faible nombre de patients. L’étude montre qu’une désensibilisation orale est sûre et efficace chez la majorité des patients. Les paramètres au début de l’étude pourraient former la base d’une indication individualisée du traitement.

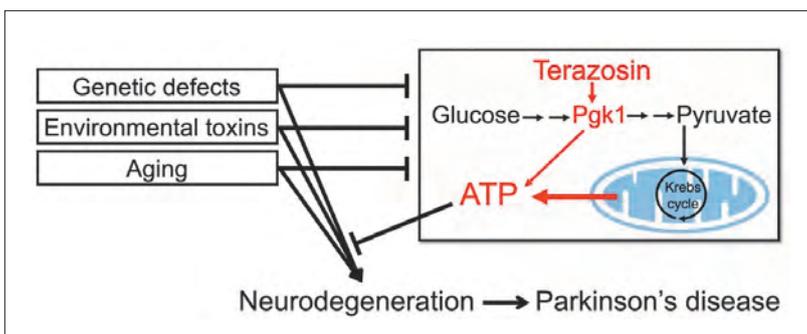
*Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31793-3.*

*Rédigé le 23.09.2019.*

## Nouveautés dans le domaine de la biologie

### Nouvel espoir pour les patients atteints de la maladie de Parkinson

Une analyse de deux bases de données cliniques a montré que les hommes âgés d’env. 77 ans sous traitement pour une hypertrophie de la prostate avaient une plus faible probabilité de développer la maladie de Parkinson avec ou sans démence à corps de Lewy lorsqu’ils étaient traités avec l’antagoniste alpha-adrénergique térazosine (5 mg) ou les substances structurellement proches doxazosine et alfuzosine, mais pas avec l’antagoniste alpha-adrénergique structurellement proche tamsulosine [1]. Rétrospectivement, il s’est également avéré sur la base des informations documentées par les neurologues que les symptômes parkinsoniens s’étaient considérablement améliorés en l’espace d’1 an sous térazosine. La térazosine stimule la glycolyse neuronale (voir figure) et a un fort impact sur la biogenèse mitochondriale (évaluée par mesure de l’ADN mitochondrial). Globalement, la térazosine entraîne une production accrue d’ATP le long de la membrane mitochondriale interne avant tout via une accumulation de pyruvate et ainsi un meilleur approvisionnement en énergie des neurones extrapyramidaux. In vitro également, la térazosine a augmenté la production d’ATP dans les neurones de patients parkinsoniens et a réduit de façon notable l’accumulation d’alpha-synucléine, le principal constituant des corps de Lewy, dans les neurones présentant les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les formes familiales de la maladie de Parkinson (LRRK2). La térazosine a également amélioré les fonctions motrices dans des modèles animaux génétiques de la maladie de Parkinson (souris, drosophile). Si ces observations parviennent à être reproduites



Causes et progression de la neurodégénérescence en cas de maladie de Parkinson (de: Cai R, Zhang Y, Simmering JE, Schultz JL, Li Y, Fernandez-Carasa I, et al. Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases. *J Clin Invest.* 2019 Sep 16. pii: 129987. doi: 10.1172/JCI129987. Copyright © 2019 American Society for Clinical Investigation [ASCI]; reproduction avec l'aimable autorisation de l'ASCI). Divers facteurs inhibent la production énergétique mitochondriale, ce qui entraîne une accélération des processus neurodégénératifs. La térazosine et les antagonistes alpha-adrénergiques structurellement proches (doxazosine, alfuzosine) stimulent la production d'ATP mitochondriale, principalement par stimulation de l'enzyme glycolytique phosphoglycérate-kinase 1 (PGK1). Cet apport en ATP doit ralentir le processus neurodégénératif.

dans d'autres bases de données et expériences animales, cela ouvrira la voie à des études cliniques avec des accélérateurs de glycolyse, dont fait entre autres aussi partie la classe des stabilisateurs de HIF (inhibiteurs des prolyl-hydroxylases [2]). Pour l'utilisation de ces derniers, il faudrait pouvoir dissocier leur effet énergisant cellulaire de la polycythémie qu'ils induisent.

1 *J Clin Invest* 2019, doi.org/10.1172/JCI129987.

2 *Forum Med Suisse* 2019, doi.org/10.4414/smf.2019.08382.

Rédigé le 23.09.2019.

### Malformations vasculaires dans le cerveau: anticoagulation, oui ou non?

Des malformations cavernueuses cérébrales surviennent chez 0,2% de la population générale et elles peuvent induire des déficits neurologiques focaux et des crises focales. Le risque d'hémorragie intracrânienne est compris entre 0,8 et 1,6% en cas de malformations asymptomatiques et entre 3,6 et 6,2% par an en cas de malformations symptomatiques. La pratique clinique consistant à éviter dans la mesure du possible les traitements antithrombotiques (acide acétylsalicylique ou anticoagulants plasmatiques) chez ces patients est-elle justifiée? Des observations combinées provenant d'une cohorte et l'analyse par revue systématique indiquent précisément le contraire! Chez les 300 individus de la cohorte, le risque d'hémorragie intracrânienne sous antithrombotiques sur une période d'observation de près de 12 ans s'élevait à seulement 2% contre 12% chez les contrôles non traités (ce qui correspond à un Hazard Ratio incroyablement bas de 0,12!). Désormais, il est même spéculé que les lacs veineux à faible débit san-

guin observés dans les cavernomes prédisposent à des thromboses locales et secondairement à des hémorragies, ce qui pourrait être prévenu par une anticoagulation. Le manque de différenciation des «antithrombotiques» dans cette étude affaiblit ses conclusions pour le contexte clinique concret. Il est néanmoins parfaitement souhaitable de réaliser une étude interventionnelle sur la base de cette étude.

*Lancet Neurol.* 2019, doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30280-7.

Rédigé le 23.09.2019.

## Toujours digne d'être lu

### L'hépatite non A/non B devient l'hépatite C

La désignation «hépatite non A/non B» a pendant de nombreuses années été le signe flagrant de notre ignorance de l'agent pathogène responsable, qui pouvait être transmis par transfusions sanguines et en cas de consommation de drogues par voie intraveineuse. Les hépatites A et B pouvaient déjà être diagnostiquées spécifiquement dans les années 1970. En 1989, c.-à-d. il y a 30 ans, l'équipe de chercheurs de M. Houghton, basée en Californie, est parvenue à isoler dans le sang de patients atteints d'hépatite non A/non B un ADN complémentaire, qui provenait d'un ARN viral circulant. La première pierre de la caractérisation du virus de l'hépatite C et du développement ultérieur de médicaments virucides était posée. Ce n'est que 30 ans plus tard que cette maladie est en principe devenue curable, moyennant les ressources nécessaires.

*Science* 1989, doi.org/10.1126/science.2523562.

Rédigé le 24.09.2019.

## Cela nous a moins réjouis

### Effets indésirables d'une étude interrompue trop tôt

L'étude SPRINT [1], qui est souvent citée, avait montré que chez les patients hypertendus, une réduction de la pression artérielle systolique à <120 mm Hg entraînait une réduction de la mortalité et des événements cardiovasculaires par rapport au traitement standard (pression artérielle systolique de <140 mm Hg). La réduction du risque absolu d'1-2% était néanmoins ternie par une augmentation absolue quasiment du même ordre des hypotensions orthostatiques sévères, des syncopes orthostatiques et des insuffisances rénales aiguës. En considérant également par ex. les données de la «Berlin Initiative Study» (mortalité accrue chez les patients en cas de valeurs de pression artérielle systolique <140 mm Hg, [2, 3]), il est permis de douter forte-

ment quant au fait qu'il soit souhaitable d'atteindre la valeur cible ambitieuse de pression artérielle de l'étude SPRINT chez les patients âgés (par ex. >70 ans). Comme cela a été publié cette année (SPRINT-MIND), chez les près de 9400 patients randomisés, le contrôle «plus strict» de la pression artérielle n'a en outre pas eu d'effet sur le développement d'une démence [4]. En raison de l'effet sur la mortalité, l'étude SPRINT avait été interrompue prématurément après 3,3 ans au lieu de 5 ans, ce qui limite désormais l'interprétation de ces résultats.

1 *N Engl J Med.* 2015, doi.org/10.1056/NEJMoa1511939.

2 *Forum Med Suisse* 2019, doi.org/10.4414/smfm.2019.08345.

3 *Eur Heart J.* 2019, doi:10.1093/eurheartj/ehz071.

4 *JAMA* 2019, doi.org/10.1001/jama.2018.21442.

Rédigé le 23.09.2019.

## Plume suisse

### Comorbidités systémiques en cas d'insuffisance rénale chronique

La diminution progressive de la fonction rénale s'accompagne également d'une rétention du phosphate. Dans le cadre de ce processus, l'hormone FGF-23 («fibroblast growth factor») formée dans les ostéocytes peut pendant longtemps avoir une action correctrice en ce sens qu'elle augmente l'excrétion de phosphate dans les néphrons survivants via son corécepteur (alpha-Klotho), mais inhibe également l'absorption intestinale du phosphate ingéré avec l'alimentation par suppression de l'1,25(OH)<sub>2</sub>D. Jusqu'à présent, il était toutefois difficile de montrer que la production de FGF-23 pouvait également être inhibée efficacement par restriction du phosphate (par le biais de l'alimentation et des chélateurs du phosphate). Egli et al. de l'université de Zurich ont désormais découvert que le FGF-23 était stimulé non seulement par le phosphate mais également par l'inflammation universellement présente en cas de maladies rénales chroniques, notamment par le «tumor necrosis factor» (TNF). Il est intéressant de noter que le FGF-23 exerce, quant à lui, un effet stimulant sur la sécrétion du TNF et d'autres cytokines, ce qui pourrait pour ainsi dire déclencher un cercle vicieux. Il en résulte ainsi sur le plan physiopathologique une inflammation systémique qui s'auto-entretient, dans laquelle le FGF-23 joue un rôle potentialisant. En outre, de par ses effets négatifs sur les cardiomyocytes et les cellules vasculaires musculaires lisses, le FGF-23 contribue à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à la progression de l'artériopathie urémique. Voilà des résultats essentiels pour la mise au point de meilleures approches thérapeutiques!

*Kidney Int.* 2019, doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.009.

Rédigé le 24.09.2019.

## Cela nous a également interpellés

### La biopsie liquide meilleure que l'histologie tumorale

Le terme «biopsie liquide» désignait initialement les préparations cytologiques qui étaient prélevées dans une suspension liquide et non pas sous forme de frottis sur une lame porte-objet. Aujourd'hui, la biopsie liquide correspond à la mise en évidence d'ADN acellulaire circulant. Chez 42 patients avec carcinomes colorectaux bien caractérisés sur le plan moléculaire et résistance acquise aux traitements anti-tumoraux spécifiques, la valeur diagnostique de l'ADN acellulaire circulant («biopsie liquide») a été comparée à l'analyse moléculaire dans le tissu tumoral. La biopsie liquide s'est révélée considérablement supérieure à l'analyse moléculaire dans le tissu tumoral isolé concernant la nature des mécanismes de résistance moléculaires cliniquement pertinents. Ces résultats sont pertinents pour les résistances tumorales acquises, du moins pour ces tumeurs, et pour le développement de nouveaux médicaments. La supériorité de la biopsie liquide pourrait entre autres s'expliquer par le fait que les résistances acquises entraînent une augmentation de l'agressivité des cellules et donc une excrétion plus probable dans le système sanguin.

*Nat Med.* 2019, doi.org/10.1038/s41591-019-0561-9.

Rédigé le 24.09.2019.

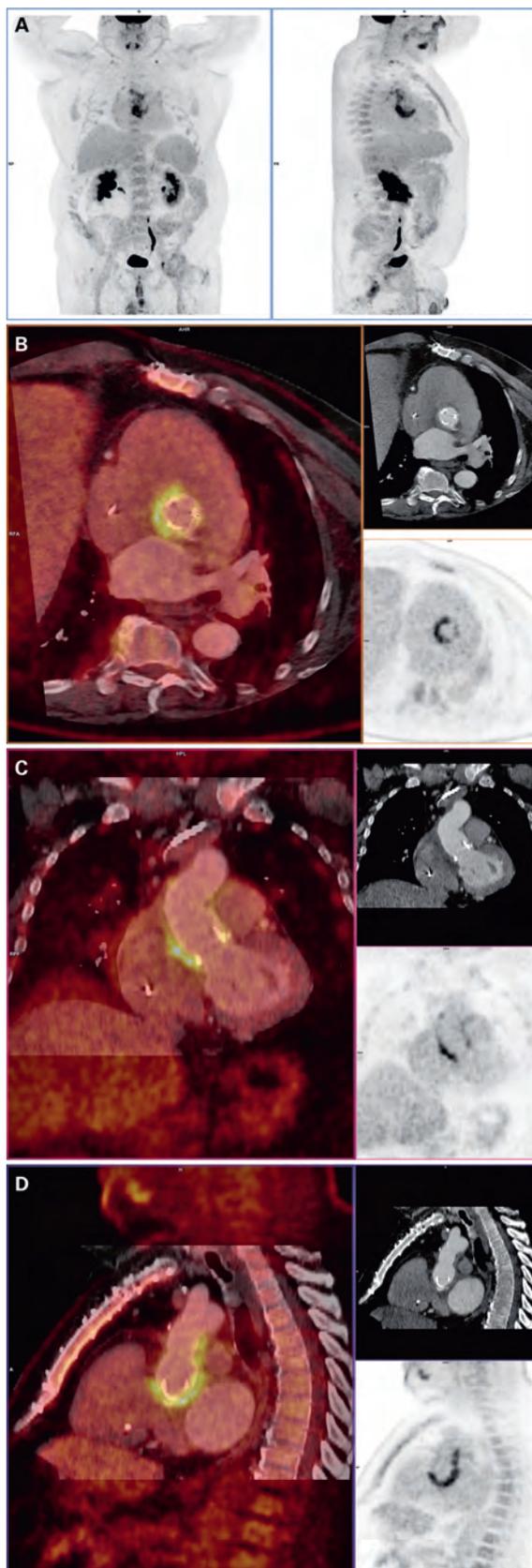
## Un cas sans détour

### Endocardite sur valve prothétique en examen TEP-TDM

Par manque de temps, nous n'avons malheureusement pas pu publier cette démonstration impressionnante d'un examen TEP-TDM montrant une endocardite sur valve prothétique avec l'article correspondant et l'image de pathologie macroscopique d'une endocardite sur valve aortique native (voir «Sans détour» du numéro 39/40, «Pour les médecins hospitaliers: Imagerie en cas d'endocardite infectieuse sur valves prothétiques» [1]). Nous souhaitons aujourd'hui vous présenter ces résultats de TEP-TDM instructifs. Nous remercions chaleureusement le Prof. A. Rominger de la clinique universitaire de médecine nucléaire de l'Inselspital de Berne pour le cas et les images.

*Le cas:*

TEP-TDM (2019) suite à un remplacement en 2013 de la racine aortique par une greffe composite biologique (27 mm) en raison d'une valve aortique bicuspidée et après plusieurs bactériémies à foyer indéterminé.



**A)** TEP en incidence coronale et latérale. **B–D)** TEP/TDM: **B)** Vue para-axiale de la valve aortique, **C)** Vue para-coronale de la valve aortique, **D)** Vue sagittale du bulbe aortique; matrice 400 × 400, PSF+TOF 4i5s, Gauss 2 mm.

Actuellement, sepsis avec streptocoques bêta-hémolytiques du groupe C dans le cadre du diagnostic différentiel (DD) d'endocardite lente après remplacement de la valve aortique biologique / composite et suspicion d'abcès paravalvulaire; DD infection sur greffe.

1 *Swiss Med Forum* 2019, doi.org/10.4414/smf.2019.08388.

## Agence télégraphique médicale

### Quelle intervention en cas de varices?

La qualité de vie au cours des 5 ans suivant un traitement interventionnel des varices (si un tel traitement était indiqué) était meilleure après ablation par laser et chirurgie qu'après sclérothérapie. La condition (en Ecosse) est d'être prêt à déboursier au minimum 20 000 livres sterling par QALY («quality-adjusted life year»).

*N Engl J Med.* 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1805186.

Rédigé le 24.09.2019.

### Des streptocoques plus pathogènes parmi nous

Nous avons déjà évoqué l'augmentation des infections à *Streptococcus pyogenes* invasif et l'augmentation des cas de scarlatine (depuis 2014), avant tout de mars à mai, touchant en particulier les enfants d'âge préscolaire («La scarlatine à nouveau parmi nous!» [1]). Des analyses génotypiques réalisées en Grande-Bretagne [2] montrent désormais que diverses altérations génétiques sont survenues chez ces streptocoques. Ces altérations génétiques augmentent globalement l'expression et la production de l'exotoxine SpeA et pourraient ainsi expliquer l'invasivité accrue.

1 *Forum Med Suisse* 2018, doi.org/10.4414/smf.2018.03252.

2 *Lancet Infect Dis.* 2019, doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30446-3.

Rédigé le 24.09.2019.

## Pas très sérieux

### Trop vieux pour devenir président?

Si Donald Trump (âgé de 73,4 ans en septembre 2019) devait être réélu, sa probabilité de décéder au cours du deuxième mandat serait de 15% à partir du jour d'investiture en janvier 2021. En adoptant une pensée positive, ce qui ne se fait pas nécessairement de façon spontanée dans ce contexte, sa probabilité de survie serait donc de 85%. C'est cette question et des questions similaires que se pose la «American Federation for Aging Research».

*JAMA* 2019, doi.org/10.1001/jama.2019.14329.

Rédigé le 23.09.2019.