

Sans détour

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Zoom sur ... Maladies cardiovasculaires en cas de stéatose hépatique

- La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) sont devenues les maladies hépatiques les plus fréquentes dans nos pays.
- Elles sont associées à une obésité viscérale, à une insulino-résistance et à une activité inflammatoire systémique accrue.
- Sur le plan cardiaque, les adipocytokines pro-inflammatoires (telles que la leptine et le TNF-alpha) présentes en concentrations accrues peuvent causer des altérations inflammatoires de la graisse épigastrique abondante.
- Via un mécanisme pas totalement élucidé, une myopathie atriale et une myopathie ventriculaire peuvent se développer, toutes deux étant caractérisées par une inflammation et une fibrose.
- Les conséquences en sont une fibrillation auriculaire (myopathie atriale) et une insuffisance cardiaque avec maintien de la fraction d'éjection préservée (myopathie ventriculaire).
- Les interventions thérapeutiques, certes non spécifiques, visent la maladie de base (réduction du poids corporel, insulino-résistance, etc.).
- De nouvelles approches (vitamine E, thymomimétiques, analogues de l'acide biliaire) s'avèrent prometteuses.

*Am J Med 2020, doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.002.
Rédigé le 27.01.2020.*

Pertinents pour la pratique

Une première bienvenue: diminution médicamenteuse de la lipoprotéine(a)

Cette molécule est un facteur de progression majeur de l'artériosclérose et, ce qui n'a que récemment été découvert, de la sténose aortique valvulaire [1], avant tout via ses propriétés athérogènes, pro-inflammatoires et pro-coagulantes. Jusqu'alors, il n'existait pas de traitement efficace permettant d'abaisser la concentration de lipoprotéine(a). Toutefois, moyennant l'utilisation d'un oligonucléotide antisens (OAS), il est possible d'inhiber l'ARN messager de la lipoprotéine(a). L'OAS a fait l'objet d'une manipulation moléculaire de sorte à ce qu'il pénètre (environ 30 fois) mieux et de façon très spécifique dans les hépatocytes, le site de production de la lipoprotéine(a). Dans une étude ayant évalué différentes doses et différents intervalles d'administration, cet OAS administré par voie parentérale a été en mesure d'abaisser la concentration de lipoprotéine(a)

à environ 20% de la valeur initiale par rapport au placebo chez 286 patients avec concentration accrue de lipoprotéine(a) et maladies cardiovasculaires connues (= population à risque élevé), et ce avec une tolérance manifestement très bonne (durée de suivi allant jusqu'à 36 semaines) [2]. S'il s'avérait que les nouveaux événements cardiovasculaires pouvaient également être prévenus et/ou que la progression de la sténose aortique valvulaire pouvait être ralentie, ce serait là un véritable progrès.

*1 Forum Med Suisse. 2019, doi.org/10.4414/fms.2019.08408.
2 N Engl J Med. 2020, doi.org/10.1056/NEJMoa1905239.
Rédigé le 31.01.2020.*

Pneumothorax spontané: traitement conservateur ou invasif?

Le pneumothorax spontané primaire (c.-à-d. survenant en l'absence de maladie pulmonaire préexistante) touche le plus souvent des individus jeunes jusqu'à l'âge de 50 ans, et sa fréquence s'élèverait à environ 800 cas par an en Suisse. Hormis en cas de pneumothorax de petite taille («en manteau»), le traitement est pratiquement toujours invasif, consistant en une évacuation de l'air au moyen d'un drain de calibre plus ou moins important; toutefois, la durée de drainage et la durée d'hospitalisation sont souvent sous-estimées (en moyenne tout de même 4–5 jours). Ce traitement est incontestablement indiqué dans les formes secondaires de pneumothorax, en cas de pneumothorax avec détresse respiratoire et, bien entendu, en cas de pneumothorax sous tension. Toutefois, dans les cas moins symptomatiques, il semblerait une fois de plus que le trop soit l'ennemi du bien. Une étude multicentrique réalisée en Australie/Nouvelle-Zélande a évalué des patients avec perte d'au minimum $\frac{1}{3}$ du volume pulmonaire correspondant à une distance interpleurale de plus de 2 cm (voir l'encadré suivant l'article) et a randomisé un peu plus de 150 patients dans le groupe drainage et 162 patients dans le groupe conservateur. Dans le groupe conservateur, 23 (15%) patients ont tout de même fait l'objet d'une intervention sur la base de critères prédéfinis (présentés dans le «supplemental material» de l'article) et dans le groupe interventionnel, 10 patients (6,5%) ont refusé de subir une intervention. A la radiologie, pratiquement tous (98,5%) les pneumothorax étaient résorbés dans les deux groupes après 8 semaines, et ce sans hospitalisation ou

avec uniquement une hospitalisation de très courte durée dans le groupe conservateur. La fréquence des complications (telles que douleurs, infections, pneumothorax sous tension, collapsus total, etc.) était cependant significativement plus faible dans le groupe conservateur et, pour des raisons pas totalement élucidées, le taux de récurrences après 12 mois était plus faible chez les patients ayant fait l'objet d'un traitement conservateur par rapport aux patients traités par drainage.

N Engl J Med. 2020, doi.org/10.1056/NEJMoa1910775.
Rédigé le 29.01.2020.

Calcul du volume du pneumothorax

La distance interpleurale est mesurée en centimètres au niveau de trois sites du côté du pneumothorax. Les sites de mesure sont, en incidence latérale, localisés au niveau de l'apex, du tiers supérieur du thorax et du tiers inférieur du thorax. La somme de ces distances en centimètres (dans l'étude en question >6 cm) est ensuite utilisée pour calculer le volume. La méthode a été validée par calcul du volume à la tomographie thoracique.

Pour les détails des calculs, voir: AJR Am J Roentgenol. 1995, doi.org/10.2214/ajr.165.5.7572489.

Pour les médecins hospitaliers

Une fois de plus: cristalloïdes ou colloïdes comme solutés de remplissage vasculaire?

Sans détour, nous nous aventurons ici sur un terrain glissant. Concernant l'utilisation de solutés colloïdes, au sens strict de d'hydroxyéthylamidon (HAES ou HES, un colloïde semi-synthétique), il existe des éléments

indiquant que la mortalité et la fréquence de l'insuffisance rénale pourraient être accrues chez les patients en soins intensifs. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a restreint l'utilisation de l'HAES aux malades critiques avec pertes de sang. Qu'en est-il dans le contexte postopératoire? Dans le cadre de l'étude FLASH réalisée en France, 775 patients avec interventions chirurgicales abdominales majeures ont été randomisés pour recevoir une expansion volémique soit par HAES soit par solution «cristalloïde» de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9%. Le critère d'évaluation combiné (mortalité et complications majeures, y compris insuffisance rénale) était comparable dans les deux groupes 14 jours après l'intervention. Voilà donc une bonne et une mauvaise nouvelle pour l'HAES: dans cette situation postopératoire, il n'y avait certes pas de mortalité et de morbidité accrues par rapport à la solution saline, mais d'un autre côté, l'évolution n'était pas meilleure, ce qui aurait été un argument pour privilégier l'HAES, qui est onéreux et suscite des incertitudes dans d'autres situations. Il n'est pas très clair si cette étude a plutôt évalué un maintien de la volémie périopératoire ou une substitution volémique postopératoire après des pertes correspondantes.

JAMA.2020, doi.org/10.1001/jama.2019.20833.
Rédigé le 22.01.2020.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Physiopathologie et traitement (?) de la stéatohépatite alcoolique

La stéatohépatite alcoolique (voir l'encadré à la fin de l'article) est, du moins dans le contexte aigu, la manifestation la plus dangereuse de l'alcoolisme, avec des taux de mortalité rapportés atteignant jusqu'à 40%. La consommation excessive d'alcool est responsable d'une perméabilité accrue de l'épithélium intestinal via des mécanismes encore insuffisamment caractérisés. La perméabilité est probablement encore davantage augmentée en présence d'une cirrhose hépatique (hypertension portale). La bactérie *Enterococcus (E.) faecalis* se sent manifestement très bien dans cet environnement intestinal induit par la consommation d'alcool, car elle est en moyenne retrouvée beaucoup plus souvent (1000 fois) chez les patients alcooliques. Une exotoxine de *E. faecalis*, la cytolyse, a des propriétés hépatotoxiques documentées (in vitro et in vivo). De telles souches de *E. faecalis* productrices de cytolyse peuvent significativement plus souvent être mises en évidence en cas de stéatohépatite alcoolique. Et: Les souches de *E. faecalis* n'exprimant pas la cytolyse chez des souris consommant de l'alcool et les souches



Substitution volémique postopératoire: par solutés cristalloïdes ou colloïdes?
(© Phacharawat Sub In | Dreamstime.com.)

de *E. faecalis* exprimant la cytolysine chez des souris abstinentes ne provoquent pas de stéatohépatite. Ce dernier constat souligne l'importance de la perméabilité intestinale accrue induite par l'alcool, sans laquelle l'absorption de *E. faecalis* et/ou de la cytolysine ne serait sans doute pas possible. L'administration par voie orale de bactériophages qui attaquent *E. faecalis* (et sont également évalués dans le cadre de la lutte contre les bactéries *E. faecalis* multirésistantes) a permis de prévenir la survenue d'une stéatohépatite alcoolique chez la souris. Les bactériophages ont été isolés à partir d'installations d'évacuation des eaux usées (contenant des matières fécales) ...

Cell 2020, doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.034.

Rédigé le 01.02.2020.

La stéatohépatite alcoolique: l'index ANI

Il existe différents scores bien validés pour identifier une étiologie alcoolique de la stéatohépatite, voir par ex. <http://alchepscores.com/>. L'index ANI («alcoholic/nonalcoholic liver disease index») utilise les transaminases, le volume globulaire moyen (VGM), l'indice de masse corporelle (IMC) et le sexe, et il s'est avéré particulièrement efficace pour faire la distinction entre une stéatohépatite alcoolique et une stéatohépatite non alcoolique:

$ANI = -58,5 + 0,637 (VGM) + 3,91 (AST/ALT) - 0,406 (IMC) + 6,35$ pour les hommes.

Des valeurs supérieures à 0 sont indicatrices d'une stéatohépatite alcoolique, tandis que des valeurs inférieures à 0 sont indicatrices d'une genèse non alcoolique (*Gastroenterology* 2006, doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.020.)

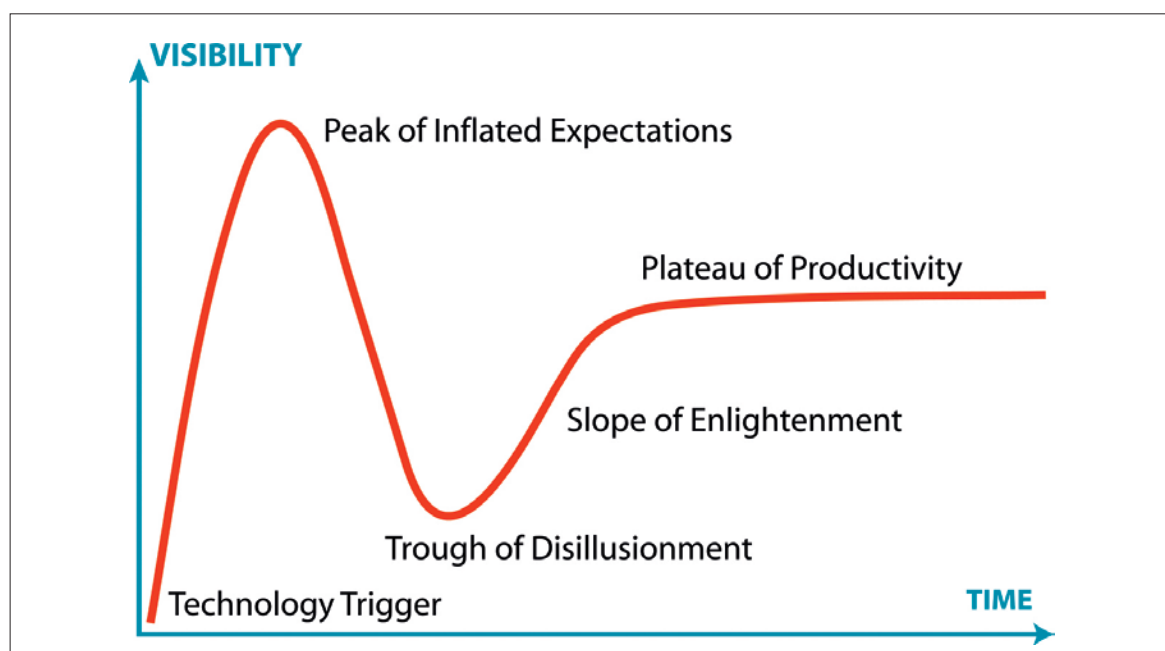
Cela nous a réjouis

Recherche sur le microbiome – une lecture critique est requise

Dans notre safari littéraire du «Sans détour», nous tombons inévitablement sur une multitude de communications relatives à la recherche sur le microbiome, qui savent semble-t-il tout expliquer de façon limpide. Nous sommes dès lors confrontés à un processus de sélection difficile, où nous souhaitons ajuster notre tir et ensuite atteindre, espérons-le, notre cible! C'est avec un certain malaise que nous sentons que nous nous trouvons sur la courbe ascendante du «Hype Cycle» du cabinet Gartner, qui est parfaitement connu dans tous les domaines scientifiques, et que les désillusions et corrections seront dès lors inévitables (voir figure). Une critique mais globalement bien-intentionnée qui mérite absolument d'être lue vient d'être publiée dans la prestigieuse revue de recherche fondamentale rigoureuse *Cell*. La principale critique vise la pratique consistant à «démontrer» des mécanismes physiopathologiques dans des modèles de rongeur par transfert de microbiote humain altéré («dysbiotique» ou avec phénotype pathologique). Dans les articles ayant fait l'objet d'une analyse systématique, il s'est avéré que dans 36 cas sur 38 (95%), les observations chez les rongeurs ont été extrapolées à tel point que des inférences causales quant à la pathologie humaine ont été faites!

Cell 2020, doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.025.

Rédigé le 01.02.2020.



Le «Hype Cycle» de Gartner (image by Jeremykemp at English Wikipedia [CC BY-SA (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)] via https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gartner_Hype_Cycle.svg, underlying concept conceived by Gartner, Inc. <https://www.gartner.com>).

Cela nous a également interpellés

Statines et perte de mémoire: Y a-t-il du vrai?

Non, d'après une étude observationnelle australienne, les craintes entendues ici et là ne sont pas fondées. Plus de 1000 personnes âgées (70–90 ans) vivant chez elles ont été soumises à des tests neuropsychologiques tous les deux ans et un sous-groupe prédéfini de plus de 500 participants a également été évalué par imagerie par résonance magnétique. Après une durée moyenne de six ans, aucune perte de mémoire accélérée (et aucune perte de volume de l'hippocampe accélérée) n'a été constatée sous statines.

*J Am Coll Cardiol. 2020, doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.041.
Rédigé le 22.01.2020.*

Conversion de la fibrillation auriculaire au service des urgences

Ce que nous savions: A la fois les tentatives de conversion médicamenteuses et «électriques» sont très efficaces en cas de fibrillation auriculaire de survenue récente et elles peuvent souvent être mises en œuvre en ambulatoire (après traitement au service des urgences ou à l'unité de soins intensifs). Les hospitalisations ultérieures sont plutôt exceptionnelles.

Ce qui est nouveau: 50% des tentatives de conversion en premier lieu médicamenteuses s'avèrent fructueuses et permettent d'économiser les ressources accrues nécessaires pour les conversions électriques.

*Lancet 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32994-0.
Rédigé le 01.02.2020.*

Les infections par le virus de la rougeole suppriment les défenses immunitaires préexistantes: à nouveau un argument pour la vaccination

Au total, 77 enfants non vaccinés ont pu être évalués au moyen d'un système d'analyse sophistiqué avant et après une infection naturelle par le virus de la rougeole. Cette méthode est capable de mesurer le répertoire d'anticorps vis-à-vis de milliers d'épitopes (séquences de reconnaissance antigénique) d'agents infectieux. L'infection par le virus de la rougeole a entraîné une perte très vaste et quantitativement impressionnante de ces anticorps humoraux, autrement dit de la mémoire immunologique.

Aspect important: Après les vaccinations rougeole/oreillons/rubéole (ROR), un tel effet immunosuppresseur «bona fide» n'a pas été constaté.

*Science 2019, doi.org/10.1126/science.aay6485.
Rédigé le 01.02.2020, sur indication du Dr A. Jehle, Lucerne.*

Quel est votre diagnostic?

L'éruption cutanée représentée correspond à (une réponse est correcte):

- A Infection par le virus Herpes simplex de type 2
- B Efflorescences varioliques
- C Infection par le virus varicelle-zona
- D Mollusca contagiosa
- E Vésicules dues à une brûlure



Nous remercions le Professeur A. Navarini, médecin-chef de la clinique de dermatologie de l'hôpital universitaire de Bâle, pour nous avoir autorisés à publier cette image.

Réponse:

La réponse correcte est la réponse D. Le molluscum contagiosum est provoqué par un virus portant le même nom. Il se manifeste typiquement par des papules transparentes en forme de dôme avec une ombilication centrale, et éventuellement aussi par une inflammation avec prurit et eczématisation. La transmission se fait par contact physique étroit (y compris contacts sexuels) et par grattage/frottement ou par utilisation vigoureuse de serviettes de bain (auto-inoculation). Le molluscum contagiosum guérit le plus souvent spontanément en l'espace de plusieurs mois. Il n'existe pas d'atteinte d'organes internes connue.

Prévention/traitement: Hydrocortisone topique durant 1–2 semaines en cas d'eczéma/fort prurit. Pas de rasage des zones touchées, pas de partage des serviettes de bain, éviter si possible les contacts de peau à peau.

*JAMA Dermatol. 2016, doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2367.
Rédigé le 22.01.2020.*

Une version encore plus actuelle du «Sans détour» est disponible «online first» sur medicalforum.ch et dorénavant aussi en podcast (en allemand) sur emh.ch/podcast ou sur votre app podcast sous «EMH Journal Club»!