

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur... Troubles de la vidange gastrique en cas de diabète sucré: pas toujours une gastroparésie!

- L'hyperglycémie aiguë retarde temporairement la vidange gastrique.
- L'hypoglycémie aiguë induite par les médicaments accélère temporairement la vidange gastrique.
- Les deux phénomènes peuvent être considérés comme homéostatiques (c.-à-d. qu'ils ralentissent ou au contraire accélèrent l'assimilation entérique des calories du glucose).
- Les fluctuations des concentrations de glucose ont un effet direct sur les motoneurons vagues («neurones sensibles au glucose»).
- Accélération chronique de la vidange gastrique: pertinente pour l'hyperglycémie postprandiale.
- Un retard chronique de la vidange gastrique («gastroparésie») s'observe chez un tiers à une moitié des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2.
- La gastroparésie a un effet plutôt protecteur en cas de diabète de type 2 (hyperglycémie postprandiale plus légère), tandis qu'elle est plus désavantageuse en cas de diabète de type 1 traité par insuline (hypoglycémie postprandiale plus prolongée et plus sévère).
- Manifestations cliniques: symptômes non spécifiques et non corrélés à des mesures objectives.
- Diagnostic: scintigraphie ou test respiratoire avec un isotope stable (^{13}C).

N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMra2020927: L'article contient une illustration détaillée intéressante des mécanismes (complexes). Rédigé le 08.05.2021.

Pertinent pour la pratique

Effets indésirables des diurétiques thiazidiques

En raison de leur mécanisme (inhibition de la réabsorption du NaCl au niveau du tubule rénal distal), les thiazides jouent un rôle central dans le traitement de l'hypertension essentielle et de l'insuffisance cardiaque.

Dans une analyse de patients qui ont été examinés au service des urgences du Bürgerspital de Soleure en 2017 et 2018 (n = environ 65 000 consultations), le sodium et potassium étaient dosés chez environ un tiers des cas. Parmi eux, plus de 1600 patients (c.-à-d. près de 8%) ayant une prescription de thiazides ont été identifiés. Les atteintes rénales et l'hyponatrémie étaient les effets indésirables associés aux thiazides les plus fré-

quents, s'observant à une fréquence de plus de 22% chez les patients sous thiazides contre respectivement 7% et un peu moins de 10% chez les patients non traités par thiazides (p < 0,001). Une hypokaliémie a été observée dans 19% versus 11% des cas. La fréquence accrue des troubles électrolytiques qui avait été constatée chez les sujets âgés et les femmes dans d'autres études ainsi que le caractère dose-dépendant de ces troubles ont été confirmés. Le traitement thiazidique était également un facteur de risque indépendant de chutes et de syncopes. Les auteurs préconisent une remise en question du traitement thiazidique en particulier chez les femmes âgées. Il semble également essentiel d'informer les patients (et le personnel soignant) quant à la nécessité de diminuer ou d'interrompre à titre préventif les thiazides en cas de pertes hydriques/sodiques supplémentaires (journées d'été chaudes, vomissements, diarrhée, etc.).

L'étude montre également de façon saisissante à quel point ces troubles électrolytiques sont fréquents dans les services d'urgences, même en l'absence de traitement thiazidique!

Am J Med. 2021, doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.04.007 (ce travail est également attribuable à une plume suisse). Rédigé le 09.05.2021.

Insuffisance cardiaque: nécessité d'une définition différenciée des stades cliniques!

Aujourd'hui encore, l'insuffisance cardiaque (puis également la réponse clinique à un traitement donné) est subdivisée en stades relativement grossiers (par ex. stades I-IV de la «New York Heart Association» [NYHA]).

L'utilisation d'un questionnaire différencié (dans la présente étude, le «Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score» [KCCQ-OS], qui va jusqu'à 100 points) peut néanmoins s'avérer judicieuse, car cet instrument présente une plus grande sensibilité: Chez près de 3000 patients avec insuffisance cardiaque et fraction d'éjection réduite, l'amélioration d'une classe NYHA n'était pas significativement corrélée avec l'évolution sur 12 mois (mortalité ou hospitalisations), contrairement au KCCQ-OS utilisé chez les mêmes personnes, pour lequel une amélioration de 5 points prédisait déjà une mortalité et un taux d'hospitalisations significativement plus faibles [1].

Le questionnaire, qui existe tout de même déjà depuis plus de 20 ans, mesure les limitations physiques, les symptômes, la qualité de vie et des composantes sociales (l'URL indiqué contient une copie d'un tel questionnaire, [2]). Durée estimée pour compléter le questionnaire: cinq minutes.

1 JAMA Cardiol. 2021, doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0372.

2 https://aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0007/632851/Kansas-City-Cardiomyopathy-Questionnaire.pdf. Rédigé le 10.05.2021.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Voici comment *Clostridioides difficile* exploite son hôte

De nombreuses bactéries entéropathogènes, telles que les salmonelles ou *Vibrio cholerae*, peuvent utiliser des métabolites de l'hôte pour leurs propres fins (à cet égard, ce sont des parasites) et s'assurer ainsi un avantage de survie ou une pathogénicité accrue.

Dans le cas de *Clostridioides difficile*, il a à présent été montré que ces bactéries également ont de telles mauvaises habitudes. Par le biais de leurs toxines glycosylantes (TcdA et TcdB), ces agents pathogènes induisent une inflammation de la muqueuse intestinale. Ils peuvent spécifiquement induire une enzyme muqueuse, l'aldose réductase, qui métabolise de façon accrue le glucose alimentaire (de l'hôte) en sorbitol. Les concentrations normalement faibles de sorbitol dans l'intestin augmentent et nourrissent la bactérie.

La voie métabolique aldose réductase-sorbitol induite est l'un des mécanismes impliqués dans les conséquences tardives du diabète (notamment dans la neuropathie), mais les inhibiteurs de l'aldose réductase disponibles ont présenté une efficacité limitée dans les études cliniques. Cette observation conduira peut-être à une renaissance dans le traitement de l'entérocolite à *Clostridioides difficile*, qui pourrait même faire appel à un analogue difficilement résorbable afin de maximiser l'efficacité locale.

Nature. 2021, doi.org/10.1038/s41586-021-03502-6.

Rédigé le 06.05.2021.

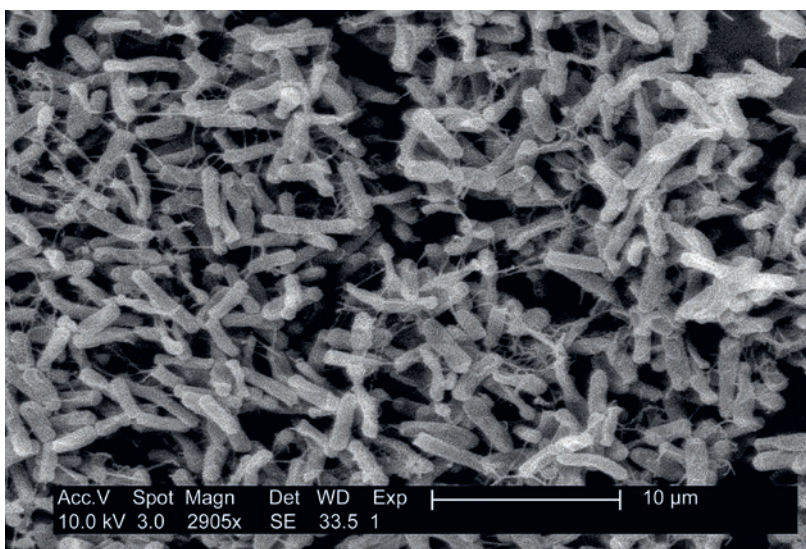
Rôle pathogénique d'un biomarqueur rénal (KIM-1) dans la néphropathie diabétique

La «Kidney Injury Molecule 1» (KIM-1) est une glycoprotéine du tubule proximal et un biomarqueur diagnostique des insuffisances rénales aiguës. Elle est entre autres utile dans le diagnostic différentiel pour faire la distinction entre l'insuffisance rénale d'origine ischémique (valeurs augmentées) et l'insuffisance rénale induite par produit de contraste (valeurs normales) [1]. En cas de néphropathie diabétique débutante, les concentrations sanguines et urinaires de KIM-1 sont augmentées et prédictives d'une évolution progressive. KIM-1 médie la captation d'acides gras liés à l'albumine dans les cellules tubulaires proximales et initie ainsi une inflammation et une fibrose tubulo-interstitielles avec glomérulosclérose secondaire [2]. Les auteurs ont identifié un inhibiteur à petites molécules («small-molecule inhibitor») de KIM-1, qui pourrait donc acquérir une importance clinique dans la prévention de la néphropathie diabétique et de sa progression.

1 Kidney Int. 2002, doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.

2 Cell Metab. 2021, doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.004.

Rédigé le 06.05.2021.

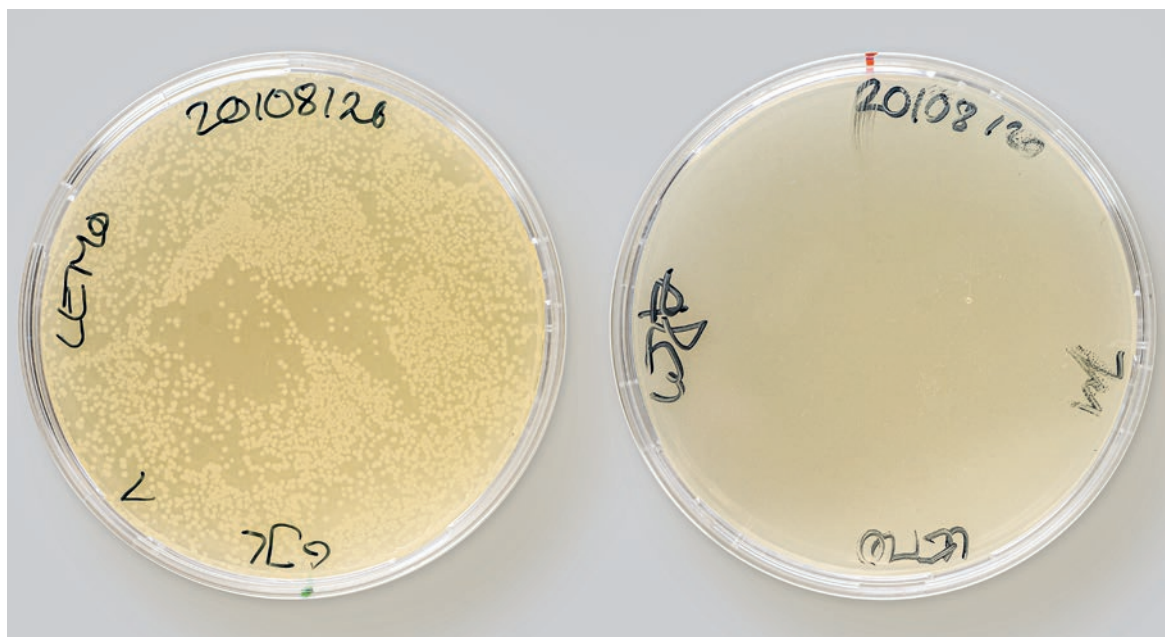


Clostridioides difficile induit spécifiquement une enzyme muqueuse qui métabolise de façon accrue le glucose de l'hôte en sorbitol. Ces métabolites servent de nourriture à l'agent pathogène. Image: *Clostridioides difficile* cultivé à partir d'un échantillon de selles; vue au microscope électronique à balayage. Content providers: CDC/ Lois S. Wiggs; photo credit: Janice Carr; 2004.

Plume suisse

Un antibiotique efficace depuis l'extérieur

Dans le cadre d'études soutenues par le Programme national de recherche «Résistance aux antimicrobiens» (PNR 72), des chercheurs du Biozentrum de Bâle ont décrypté le mécanisme d'action d'un antibiotique, la darobactine, qui est hautement efficace contre de nombreuses bactéries à Gram négatif au demeurant résistantes. De façon inédite, la darobactine empêche en extracellulaire l'implantation et le repliement corrects d'une protéine essentielle (BAM) dans la paroi externe de la double membrane des bactéries. En raison de fortes similitudes structurales, la darobactine est capable d'inhiber l'enzyme à juste titre appelée «inser-



Deux boîtes de Petri avec cultures bactériennes. Dans la boîte à droite, l'ajout de darobactine a détruit toutes les bactéries; dans la boîte contrôle à gauche, les bactéries sont encore nettement visibles sous forme de colonies claires. © PNR 72, Nadine Kägi. Reproduction avec l'aimable permission du PNR.

tase», qui est responsable de l'enveloppement et de l'intégration corrects de la protéine bactérienne.

Même si le chemin jusqu'à une utilisation clinique est encore long, cette découverte constitue une nouveauté bienvenue dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques. Les prochaines étapes consisteront probablement à modifier la darobactine, notamment pour renforcer encore davantage ses actions, moduler ses propriétés pharmacologiques et limiter son profil d'effets indésirables.

Nature. 2021, doi.org/10.1038/s41586-021-03455-w.
Rédigé le 27.04.2021.

Toujours digne d'être lu

VOMIT («victims of modern imaging technology»)

Dans le «Sans détour», nous avons évoqué il y a quelques temps les incidentalomes découverts lors des examens d'imagerie par résonance magnétique du cerveau chez les enfants [1], illustrant ainsi les problèmes cliniques et les problèmes d'accompagnement qui pouvaient résulter de la forte augmentation, depuis des années déjà, à la fois de la quantité et de la résolution optique des examens d'imagerie médicale. L'omni-disponibilité des modalités d'imagerie et l'abandon d'une stratégie diagnostique axée sur les symptômes sont, du moins en partie, responsables du problème des anomalies détectées de façon inattendue ou des découvertes fortuites. Le conseil médical,

qui s'avère particulièrement fastidieux et complexe dans ces situations, joue alors un rôle central. Il ne faut pas perdre de vue qu'il existe là un potentiel d'effets indésirables inhérent aux prescripteurs (mot-clé: examens/interventions supplémentaires). Un neurochirurgien (R. Hayward) a illustré cette problématique dans un essai magnifiquement écrit qui mérite d'être lu [2].

1 *Forum Med Suisse*. 2021, doi.org/10.4414/fms.2021.08794.

2 *BMJ*. 2003, doi.org/10.1136/bmj.326.7401.1273.

Rédigé le 10.05.2021 sur indication du Dr W. Brunner (Coire).

Cela ne nous a pas réjouis

Huntington: arrêt des essais cliniques

La maladie ou chorée de Huntington est une maladie neurodégénérative héréditaire d'évolution progressive, qui est caractérisée par des troubles moteurs (chorée), une démence et des symptômes psychiatriques. De génération en génération, il se produit une expansion continue de la répétition d'un triplet CAG (cytosine, adénine, guanine) dans la séquence nucléotidique du gène muté de la huntingtine, avec une amplification intergénérationnelle des symptômes. Les oligonucléotides antisens sont des séquences d'ARN ou d'ADN qui se lient à certaines séquences génétiques et inhibent la transcription du gène pathogène.

Deux études utilisant justement de tels oligonucléotides antisens anti-huntingtine, dont les données pré-

cliniques avaient fait naître de grands espoirs chez les patients, ont dû être arrêtées en raison d'un manque d'efficacité ou d'une évolution plus défavorable à des doses élevées.

Nature. 2021, doi.org/10.1038/d41586-021-01177-7.
Rédigé le 07.05.2021.

Cela nous a également interpellés

Thérapies cellulaires, géniques et à ARN: la révolution n'en est plus à ses balbutiements

A la fin mars 2021, près de 3500 études chez l'être humain (nombre ayant triplé au cours des quatre dernières années), qui évaluent de telles méthodes, étaient en cours. Près de la moitié d'entre elles portent sur des traitements contre le cancer qui, le plus souvent, induisent des modifications génétiques ou utilisent des cellules T dont les récepteurs ont été manipulés génétiquement (par ex. un «récepteur de cellules cancéreuses»). S'agissant des thérapies à ARN, les recherches sont principalement axées sur l'épidémie de coronavirus: la majorité des études ont pour objectif de mettre au point un vaccin ou un traitement contre le COVID-19.

A l'échelle mondiale, 16 thérapies géniques, 53 thérapies avec cellules modifiées et 15 thérapies à ARN ont passé le stade des études et sont désormais autorisées.

Sciencemag.org/news, 2021, doi.org/10.1126/science.372.6541.440.
Rédigé le 03.05.2021.

Limitations cognitives après les accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Chez environ 50% des patients qui ont été victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique, une limitation cognitive peut être mise en évidence durant au minimum la première année après l'évènement. Certaines localisations d'infarctus y prédisposent-elles plus que d'autres?

Des données d'imagerie issues de 12 cohortes avec au total près de 3000 patients (dont 60% d'hommes, âge moyen de 61 ans, limitation cognitive diagnostiquée cliniquement chez 44% d'entre eux) ont montré que les infarctus localisés dans le lobe fronto-temporal gauche, dans l'hypothalamus gauche et dans le lobe pariétal droit étaient fortement prédictifs d'une limita-

tion cognitive. Les auteurs ont développé un instrument pour l'interprétation des résultats d'imagerie, dont l'objectif est d'indiquer aux cliniciens la possibilité d'une limitation cognitive et donc la nécessité d'initier précocement une réhabilitation cognitive.

Lancet Neurol. 2021, doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00060-0.
Rédigé le 06.05.2021.

Quel est le diagnostic le plus probable?

Un garçon de 13 ans, qui hormis une récente infection des voies respiratoires supérieures était en bonne santé dans le passé, se plaint depuis quatre jours de fatigue, de vomissements, de dyspnée et de difficultés à marcher. Après avoir été adressé au service des urgences d'un hôpital pédiatrique, il développe en l'espace de quelques heures une insuffisance respiratoire et doit être intubé en urgence. L'examen neurologique révèle une sensibilité normale, mais une faiblesse musculaire prononcée proximale symétrique et distale asymétrique. Par ailleurs, le patient présente une faiblesse de la langue, des poses asymétriques et une fermeture incomplète des paupières des deux côtés.

Le diagnostic le plus probable est:

- A Syndrome de Guillain-Barré (post-infectieux)
- B Myasthénie juvénile
- C Botulisme

Réponse:

Ne vous énervez pas si vous vous êtes peut-être trompé: Les neurologues ont uniquement posé le diagnostic au 47^e jour d'hospitalisation, lorsqu'ils ont appris que la mère de l'adolescent a été hospitalisée en raison d'une insuffisance respiratoire aiguë. De la toxine botulique a été mise en évidence dans une boîte de conserve (haricots verts) qu'elle avait mangée. Dans l'intervalle (au 24^e jour d'hospitalisation), un ami du patient âgé de 14 ans avait également été adressé en ambulatoire avec des symptômes similaires, mais plus légers. Les deux avaient mangé les mêmes haricots, mais l'ami en quantité beaucoup moins importante. Le premier patient en avait consommés bien quatre jours avant l'hospitalisation. La durée d'incubation du botulisme est d'environ 12–48 heures après l'ingestion.

Neurology. 2021, doi.org/10.1212/WNL.000000000011544.
Rédigé le 10.05.2021.

Le «Sans détour» est également disponible en podcast (en allemand) sur emh.ch/podcast ou sur votre app podcast sous «EMH Journal Club»!

