

Sans détour

Prof. Dr méd. Reto Krapf

Zoom sur... Méningite bactérienne communautaire

- Les vaccins conjugués contre les agents pathogènes les plus fréquents (pneumocoques, méningocoques et *Haemophilus*) ont conduit à une diminution impressionnante de l'incidence des méningites bactériennes.
- *Streptococcus agalactiae* (groupe B) est devenu l'agent pathogène de la méningite le plus fréquent chez les nouveau-nés et les enfants en bas âge.
- Les variants de pneumocoques (sérotypes non inclus dans les vaccins) et les résistances plus fréquentes aux antibiotiques représentent de nouveaux défis.
- La ponction lombaire et l'administration d'antibiotiques (sur la base des données de résistances régionales) au cours de la première heure sont primordiales.
- Un examen d'imagerie avant la ponction lombaire est uniquement recommandé en cas de: déficits neurologiques focaux, convulsions, immunosuppression pertinente et troubles de la conscience prononcés.
- Des antibiotiques et de la dexaméthasone doivent cependant être administrés *avant* l'examen d'imagerie!
- Les examens diagnostiques de référence (coloration de Gram et culture) ont le plus souvent été remplacés/complétés par la PCR pour la détection de l'ADN bactérien des trois agents pathogènes les plus fréquents (voir ci-dessus), qui est plus rapide et a une spécificité de >95%.
- Les PCR multiplex élargies (incluant les *Listeria* et *Streptococcus agalactiae*) sont disponibles, mais n'ont pas encore fait l'objet d'études prospectives/randomisées.

Lancet. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00883-7.
Rédigé le 27.09.2021.

Pertinent pour la pratique

Vitamine D et muscles squelettiques: 20 années perdues?

La myopathie flasque proximale (avant tout au niveau de la ceinture pelvienne) est une complication bien connue de la carence en vitamine D et elle s'accompagne souvent de rachitisme/d'ostéomalacie. Il en résulte entre autres une tendance accrue aux chutes, qui peut être corrigée de façon fiable par une supplémentation en vitamine D.

Un tout autre problème concerne les individus avec des concentrations normales de vitamine D qui, sur la base de données précliniques encourageantes, ont été traités par vitamine D dans de multiples études pour

évaluer les effets sur la force musculaire et le fonctionnement ainsi que sur la tendance aux chutes. Nous avons sans doute tous été quelque peu déçus, car les résultats publiés ont montré que la vitamine D avait des répercussions tantôt positives, tantôt nulles, et même parfois négatives sur ces paramètres.

Une vaste revue systématique/méta-analyse (analyse des publications jusqu'à octobre 2020) a tenté de tirer la situation au clair. Le verdict est décevant: pour l'essentiel, pas d'effet sur la force musculaire. Répétons-le, cela vaut uniquement pour les individus avec des réserves normales de vitamine D. Il faut donc repartir de zéro...

J Bone Miner Res. 2021, doi.org/10.1002/jbmr.4412.
Rédigé le 27.09.2021.

Pour les médecins hospitaliers

Ventilation artificielle: 2 fois pas d'effet

La ventilation artificielle est déterminante pour corriger l'hypoxémie dans le cadre d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Son principal effet indésirable, à savoir l'endommagement du tissu pulmonaire associé à la ventilation, peut être réduit, mais souvent pas prévenu, par l'utilisation d'un faible volume courant (6 ml/kg de poids corporel) et d'une pression de plateau ≤ 30 cm H₂O [1].

Dans une étude prospective, 412 patients ont été traités soit avec un volume courant encore plus faible (3 ml/kg de poids corporel) soit avec la stratégie de ventilation établie. L'hypercapnie (acidose respiratoire) prévisible en cas de volume courant réduit a été prévenue par élimination extracorporelle du CO₂. Malheureusement, la mortalité à 90 jours (critère d'évaluation primaire) est restée similaire dans les deux groupes (41,5% dans le groupe traité par volume courant réduit et élimination extracorporelle du CO₂ versus 39,5% dans le groupe ayant reçu le traitement traditionnel [2]).

Une deuxième étude ayant porté sur 2 650 patients ventilés en unité de soins intensifs a révélé que les probiotiques (dans ce cas, *Lactobacillus rhamnosus*) n'avaient pas d'impact sur la fréquence des pneumonies associées à la ventilation [3].

Les deux études ont été réalisées correctement et étaient suffisamment grandes pour tester avec fiabilité les hypothèses d'études. Dommage que les deux se

soient révélées négatives et qu'il soit apparemment difficile d'accomplir des progrès supplémentaires dans ce domaine.

1 *N Engl J Med.* 2000, doi.org/10.1056/NEJM200005043421801.

2 *JAMA.* 2021, doi.org/10.1001/jama.2021.13374.

3 *JAMA.* 2021, doi.org/10.1001/jama.2021.13355.

Rédigé le 26.09.2021.

Nouveautés dans le domaine de la biologie

Titres d'anticorps protecteurs contre le SARS-CoV-2

À l'encontre des attentes élevées du grand public et du corps médical, il n'existe toujours pas de relation établie entre les titres d'anticorps anti-S1 suite à la maladie/vaccination et la probabilité et sévérité d'une réinfection. Une base rationnelle pour une stratégie de revaccination fait donc également défaut.

Un modèle primate a toutefois clairement démontré que les anticorps mentionnés peuvent constituer un très bon indicateur d'une protection in vivo. En cas de réexposition, les anticorps spécifiques anti-S1, qui sont considérés comme un standard par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ont empêché avec une probabilité élevée une réplication virale et une réaction inflammatoire dans le lavage broncho-alvéolaire. Les auteurs ont établi des concentrations supérieures à 336 BAU*/ml comme protectrices in vivo.

L'étude représente une grande avancée: la mesure des anticorps anti-S1 peut être considérée comme un marqueur d'une réponse immunitaire efficace, bien que complexe. L'hypothèse d'une protection chez l'être humain en cas de titres d'anticorps supérieurs à 300 BAU/ml est également confortée par cette étude. La protection concernait tous les variants plus agressifs du virus et était durable pour la plupart d'entre eux. Les concentrations ont diminué après six mois uniquement pour le variant Delta. Il semble plus urgent que jamais de procéder à une plus vaste détermination de ces anticorps chez l'être humain et d'établir une corrélation avec les évolutions cliniques, ainsi que d'utiliser les titres d'anticorps comme base pour la revaccination.

* BAU: «binding antibody units»

Science. 2021, doi.org/10.1126/science.abj0299.

Rédigé le 26.09.2021.

Cela nous a réjouis

Rétinopathie du prématuré: traitements efficaces

Cette rétinopathie se caractérise par un développement anormal des vaisseaux sanguins rétiniens. Les

facteurs de risque sont la prématurité, un faible poids à la naissance et l'oxygénothérapie postnatale.

L'étude RAINBOW a comparé prospectivement l'effet du traitement au laser traditionnel et celui d'injections intravitréennes d'un anticorps monoclonal anti-VEGF* (ranibizumab) pour le traitement de cette rétinopathie et elle avait révélé un avantage pour le traitement par anticorps après 24 semaines. L'étude a inclus des nouveau-nés/enfants en bas âge avec un poids de naissance de <1500 g.

Une extension de l'étude à deux ans montre désormais que le traitement par anticorps est resté légèrement meilleur que le traitement au laser. Une myopie sévère est notamment survenue plus rarement. Les autres paramètres développementaux non oculaires étaient similaires dans les deux groupes.

* VEGF: «vascular endothelial growth factor»

Lancet Child Adolesc Health. 2021,

doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00195-4.

Rédigé le 27.09.2021.

Cela ne nous a pas réjouis

Effets durables d'une commotion cérébrale chez les sportifs

C'est une crainte et un constat: la reprise trop précoce de l'activité sportive (et les possibles traumatismes supplémentaires affligés au cerveau) après des commotions cérébrales associées au sport est à l'origine d'une détérioration de l'évolution neurologique à long terme, y compris des fonctions de coordination et des fonctions cognitives.

Cette étude, la plus vaste de la sorte, a évalué 61 sportifs au cours de la première et de la deuxième semaine après une commotion cérébrale non compliquée, au moment de l'autorisation médicale de reprendre le sport, puis un mois et 12 mois après cette autorisation. Alors que les résultats cliniques étaient normaux (d'où la reprise du sport), les clichés d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont encore montré 12 mois plus tard une circulation sanguine cérébrale réduite dans les structures mésentocéphaliques et, avant tout dans le corps calleux, une persistance significative de troubles de la diffusion et d'autres altérations micro-structurelles.

L'étude pourrait apporter une explication de fond à l'observation selon laquelle les traumatismes cérébraux mineurs répétitifs sont associés à des conséquences négatives pour la santé mentale. Si ces résultats IRM sont prédictifs de l'évolution ultérieure à long terme, ils signifient aussi que la reprise du sport et la réexposition à des traumatismes ont été trop précoces ou que les tests de médecine du sport actuels ne sont pas assez précis.

Neurology. 2021, doi.org/10.1212/WNL.00000000000012580.

Rédigé le 27.09.2021.



Déjà en 1971, des chercheurs ont trouvé des indices concrets d'une «horloge interne» chez la drosophile (*Drosophila melanogaster*). © Kasira Suda | Dreamstime.com

Toujours digne d'être lu

Découverte de l'horloge interne

L'idée que les nombreuses fonctions biologiques rythmiques dépendent de facteurs externes, tels que la durée du jour ou le cycle lumière-obscurité, a intuitivement persisté pendant longtemps. Toutefois, il a déjà été constaté au 18^e siècle que les feuilles de mimosa s'ouvraient et se fermaient de manière rythmique sur 24 heures, y compris dans l'obscurité totale.

Il y a 50 ans, en 1971, Konopka et Benzer ont trouvé des indices concrets d'une telle «horloge interne»: ils ont identifié chez la drosophile (*Drosophila melanogaster*) trois mutants qui étaient associés à une rythmicité totalement différente du comportement moteur des mouches. L'un a induit un rythme plutôt chaotique, l'autre a induit un rythme ordonné mais raccourci de 19 heures et le troisième a induit un rythme prolongé de 28 heures. Les mutants affectaient tous un gène («period») sur le chromosome X.

Ces travaux ont ouvert la voie au clonage de «period», ainsi qu'à l'identification d'autres gènes qui régulent l'horloge interne (prix Nobel 2017 décerné à Hall, Rosbash et Young).

Proc Natl Acad Sci U S A. 1971, doi.org/10.1073/pnas.68.9.2112
Rédigé le 26.09.2021.

Plume suisse

«Point-of-care tests» (POCT): procalcitonine, échographie des poumons ou seulement CRP dans le diagnostic de la pneumonie bactérienne?

C'est un fait incontesté: il est difficile de diagnostiquer cliniquement, radiologiquement et au moyen des para-

mètres de laboratoire classiques une infection probablement bactérienne des voies respiratoires inférieures. Avec un regard rétrospectif, la prescription trop fréquente d'antibiotiques en est une conséquence.

Dans les cantons de Vaud et de Berne, près de 470 patients ont été examinés dans 60 cabinets de médecine de famille soit par détermination de la procalcitonine, soit par échographie pulmonaire, soit par évaluation clinique «normale». La détermination de la procalcitonine était associée à une réduction de la prescription d'antibiotiques (jusqu'à quatre semaines après la première consultation) d'environ un tiers, tandis que l'échographie pulmonaire n'a pas eu d'influence perceptible sur ce paramètre [1]. Toutefois, les patients ayant fait l'objet d'un examen normal se sont uniquement sentis limités dans leurs activités quotidiennes durant trois jours, contre quatre jours dans le groupe avec détermination de la procalcitonine.

La différence n'est pas statistiquement significative. Et d'un point de vue biologique? La protéine C-réactive (CRP) doit-elle à présent être remplacée par la procalcitonine au cabinet de médecine de famille? Du moins pas dans les cabinets qui prennent également en charge des résidents de maisons de retraite: dans cette population, une indication différentielle basée sur la CRP a conduit à une «épargne» quantitativement similaire d'antibiotiques, avec une mortalité équivalente et des taux d'hospitalisation équivalents (étude conduite aux Pays-Bas [2]).

La pertinence de l'étude suisse est limitée par le fait que seuls environ 1/7 des patients évalués en vue d'être inclus dans l'étude (c.-à-d. ceux avec une suspicion correspondante d'après les médecins de famille) ont effectivement été randomisés. Dans l'étude suisse, les valeurs initiales de CRP étaient cependant comparables dans tous les groupes, ce qui plaide en faveur d'un bénéfice supplémentaire de la procalcitonine.

1 *BMJ. 2021, doi.org/10.1136/bmj.n2132.*

2 *BMJ. 2021, doi.org/10.1136/bmj.n2198.*

Rédigé le 24.09.2021.

Physiologie: Comment cela pourrait-il fonctionner?

Hypertension et fonctions cérébrales

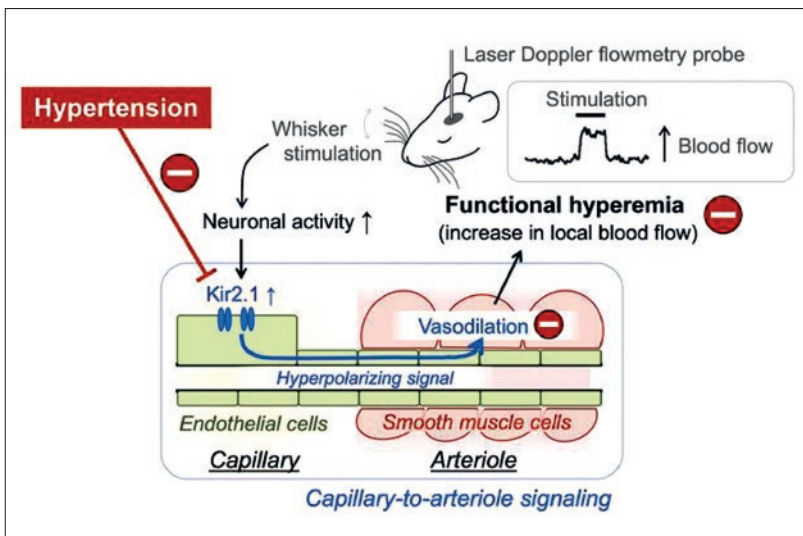
Lorsque l'activité des neurones augmente dans le cerveau, un réapprovisionnement rapide en O₂/glucose est nécessaire en raison des réserves locales limitées. A cette fin, l'activité neuronale est couplée à la régulation vasculaire avec l'induction d'une vasodilatation, ce qui est à l'origine d'une augmentation du débit sanguin régional et d'un meilleur approvisionnement en énergie (couplage neurovasculaire). Cette hyperémie réaction-

nelle forme également la base de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle cérébrale.

La Figure 1 de l'article cité ici montre comment l'activité neuronale hyperpolarise les cellules endothéliales locales (activation d'un canal potassique, Kir2.1) via une libération de potassium. Cette hyperpolarisation se poursuit jusqu'aux artérioles suivantes, qui assurent alors le débit sanguin accru par vasodilatation. En cas d'hypertension et de vieillissement en général, ce couplage neurovasculaire est perturbé. Outre les conséquences macrovasculaires associées à l'hypertension, cette régulation perturbée pourrait constituer une cause majeure des limitations cognitives très répandues en cas d'hypertension. Diverses classes d'antihypertenseurs offrent des degrés variables de protection contre la réduction de l'hyperémie réactionnelle (dans cette étude: l'antagoniste calcique était meilleur que l'antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine). Un corrélat apportant la preuve d'une action spécifique des médicaments chez les patients hypertendus fait cependant encore défaut.

J Clin Invest. 2021, doi.org/10.1172/JCI149029.

Rédigé le 17.09.2021.



Republished with permission of the American Society for Clinical Investigation, from: Koide M, Harraz OF, Dabertrand F, Longden TA, Ferris HR, Wellman GC, et al. Differential restoration of functional hyperemia by antihypertensive drug classes in hypertension-related cerebral small vessel disease. *J Clin Invest.* 2021;131(18):e149029. doi: 10.1172/JCI149029. © 2021, permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Cela nous a également interpellés

Faire attention et relever le défi

Si l'on croit à l'avenir prometteur, mais aussi aux dangers, de l'intelligence artificielle dans de nombreux domaines de la vie sociale et dans les sciences (biomédicales), ce que nous faisons en réalité, l'information suivante mérite d'être signalée: en Chine, le nombre d'universités proposant des cursus «intelligence artificielle» serait passé de 0 à 345 depuis 2018. Si la Suisse se dépêche/dépêchait un peu en apportant en plus son niveau de qualité traditionnel, elle pourra/pourrait gagner une position de compétitivité mondiale.

Center for security and emerging technology,
<https://cset.georgetown.edu/>

Rédigé le 24.09.2021.

Plus vieille qu'on ne le pense

Vous est-il aussi déjà arrivé de vous étonner de la fascination des Américains pour tout ce qui est vieux ou traditionnel, voire d'en sourire? Cette réaction des citoyens d'une nation relativement jeune (si l'on ne tient pas compte des «native Americans», ce qui est en réalité encore le cas) est compréhensible. La datation au radiocarbone de sable qui a été trouvé entre des traces de pas dans un parc national américain (White Sand National Park, New Mexico, USA) a désormais révélé que ces traces de pas dateraient d'il y a environ 22 000 ans. Cela signifie que des êtres humains ont vécu en Amérique du Nord avant/durant la dernière grande période glaciaire. L'étude vient compléter de nombreuses autres données, qui sont compatibles avec une colonisation humaine bien plus précoce de l'Amérique du Nord.

Science. 2021, doi.org/10.1126/science.abg7586.

Rédigé le 24.09.2021.

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

