

L'année 2015 mise en perspective par les internistes hospitaliers

Drs LAÏLA BARATALI^a, DAVID GACHOUD^a, ORIANE AEBISCHER^a, FRANÇOIS BASTARDOT^a, MALIK BENMACHICHE^a, JUDITH FOURNIER^a, ANTOINE GARNIER^a, EVRIM JACCARD^a, MARIE MEAN PASCUAL^a, PIERRE MÉTRAILLER^a, MONICA PAGIN^a, SOPHIE VORUZ^a et CLAUDIO SARTORI^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 125-9

L'année 2015 nous a apporté de nombreuses études scientifiques, dont certaines influenceront notre quotidien et d'autres nous aideront à aborder des pathologies bien connues avec un regard différent.

Les chefs de clinique du Service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) se sont réunis, comme chaque année, pour partager leurs lectures, afin de vous présenter un extrait des publications 2015, dont la sélection subjective se base sur l'impact que celles-ci apporteront à la pratique quotidienne future.

2015 highlights in hospital-based internal medicine by chief residents

The year 2015 gave us many scientific publications, among whom some will have an impact on our daily practice and some will influence our way of considering some well known diseases. Chief residents in the Service of internal medicine of the Lausanne University hospital, gathered like every year, to share their readings together in order to present you a small part of the many publications of 2015, which have been considered to have an impact on our future daily practice.

CARDIOLOGIE

Une nouvelle molécule dans le traitement de l'insuffisance cardiaque?

Différents peptides vasoactifs (peptide natriurétique, bradykinine, adrénomodulline) atténuent la vasoconstriction et la rétention hydrosodée associée à l'insuffisance cardiaque et en améliorant ainsi l'évolution. La néprilysine est un enzyme clé dans la dégradation de ces peptides et son activité est augmentée dans l'insuffisance cardiaque. Son inhibition serait donc favorable chez les patients souffrant de cette pathologie (figure 1).

Le LCZ696 associe un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril) à un antagoniste du récepteur à l'angiotensine (valsartan). L'étude PARADIGM-HF¹ a comparé l'effet du LCZ696 versus énalapril sur la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique. 8442 patients ont été randomisés après une phase de *run-in*. Les patients avaient en moyenne 64 ans, une fraction d'éjection moyenne de 29,5% et recevaient

déjà un traitement adéquat: bêtabloquant (92,9%), diurétique (80,2%), inhibiteur de l'enzyme de conversion (77,7%). L'étude montre une diminution significative du nombre de décès et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un *hazard ratio* de 0,8 (IC 95%: 0,73-0,87; $p < 0,001$). Les patients sous LCZ696 n'avaient pas plus d'angioedème, effet indésirable qui avait empêché la mise sur le marché d'une substance semblable: l'omapatrilat. Par contre, ils ont présenté plus d'hypotension symptomatique (14% vs 9,2%; $p < 0,001$).

Cette étude a amené Swissmedic à approuver le LCZ696 en 2015, sous le nom sacubitril/valsartan (Entresto). Avec une réduction de 20% de la mortalité par rapport à l'énalapril, il est bien possible qu'il devienne un traitement de première ligne dans l'insuffisance cardiaque.

Bridging périopératoire en cas de fibrillation auriculaire?

Pour diminuer le risque thrombotique lié à l'arrêt des anticoagulants pendant la période périopératoire, l'héparine est souvent prescrite, mais cette pratique (dite *bridging*) augmente le risque de saignement.

L'étude randomisée BRIDGE² a examiné si un *bridging* était nécessaire chez les patients avec fibrillation auriculaire (FA) devant interrompre l'anticoagulation pour une chirurgie. 1884 patients avec une FA chronique ont été inclus. Tous ont arrêté la warfarine cinq jours avant l'intervention, 950 ont reçu la daltéparine et 934 un placebo trois jours avant l'intervention (interruption 24 heures avant la chirurgie). L'anticoagulation a été reprise dans les deux groupes entre 24 et 72 heures en fonction du risque hémorragique lié à l'intervention (détaillé dans l'article). Les patients avaient en moyenne 72 ans, un CHADS₂ de 2,3, 42% prenaient un antiagrégant, et la majorité avaient une intervention classée à bas risque de saignement.

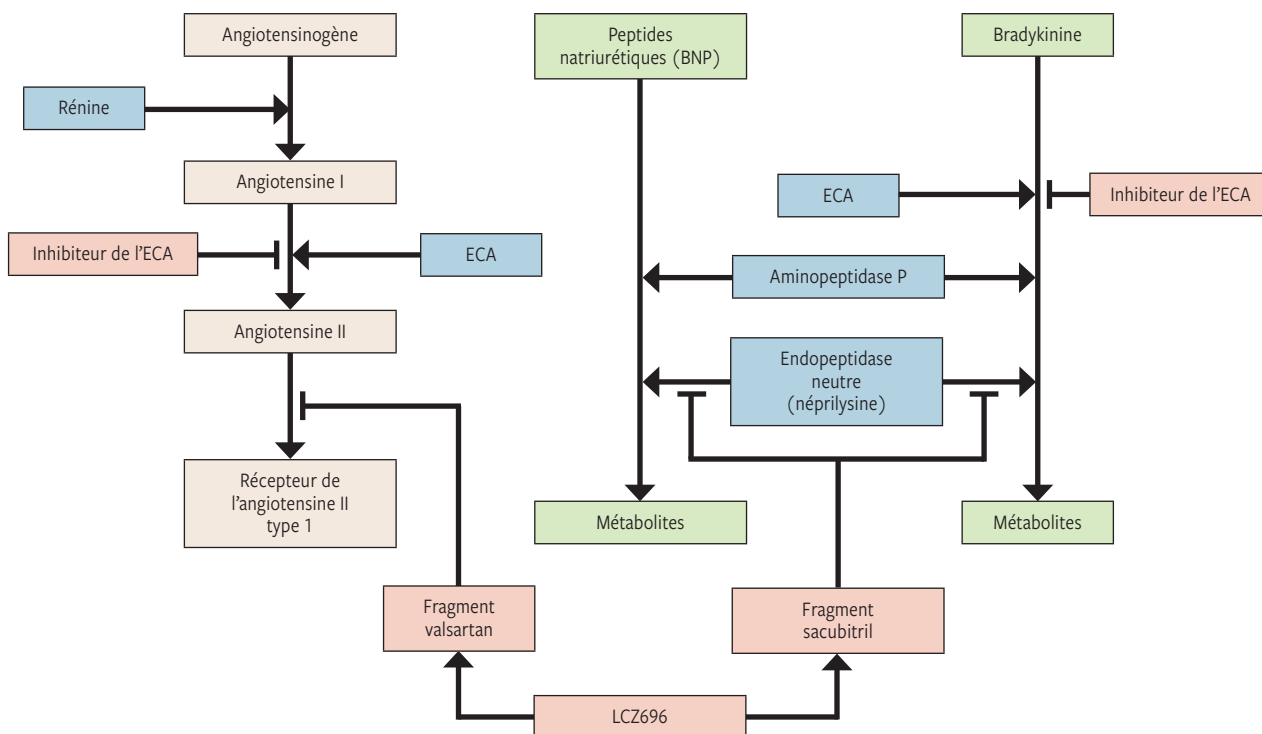
Trente jours après l'intervention, l'incidence d'événements thromboemboliques artériels était de 0,4% dans le groupe sans *bridging* et 0,3% dans le groupe avec *bridging* ($p = 0,01$ pour la non-infériorité). L'incidence de saignements majeurs était de 1,3% sans *bridging* et 3,2% avec *bridging* ($p = 0,005$ pour la supériorité), celle de saignements mineurs de 21% vs 12% respectivement ($p < 0,001$).

Le *bridging* n'est pas nécessaire chez les patients avec FA chronique. L'anticoagulation orale peut être arrêtée cinq jours avant l'intervention et reprise 24 heures après l'intervention chirurgicale.

^aService de médecine interne, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne laila.baratali@chuv.ch

FIG 1 Mécanisme d'action du LCZ696

ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine.



(Adaptée de réf.14).

Double antiagrégation plaquettaire prolongée et mortalité

La prolongation (>12 mois) d'une double antiagrégation plaquettaire (DAP) par aspirine et thiénoopyridines en prévention secondaire de la maladie coronarienne stentée a fait l'objet de récents débats suite à l'étude DAPT³ montrant qu'une DAP pendant 30 mois était associée à une diminution du nombre d'événements cardio et cérébrovasculaires, mais aussi à une augmentation de la mortalité globale (2% vs 1,5%; p=0,05) par rapport à une DAP de douze mois. Ceci a motivé la publication d'une méta-analyse⁴ qui a tenté de déterminer le risque de mortalité globale sous DAP >6 mois (par aspirine et clopidogrel/prasugrel) en comparaison d'une DAP <6 mois en prévention secondaire d'un événement vasculaire (cardiaque, cérébral ou périphérique). Elle comprend quatorze études randomisées, majoritairement en double aveugle, regroupant 69644 patients suivis sur 24 mois en moyenne.

Cette analyse montre qu'une DAP >6 mois n'augmente pas la mortalité globale (HR: 1,04; IC 95%: 0,96-1,18; p=0,17), ni la mortalité d'origine cardiovasculaire (HR: 1,01; IC 95%: 0,93-1,12; p=0,81) ou non cardiovasculaire (HR: 1,04; IC 95%: 0,9-1,26; p=0,66).

La poursuite d'une DAP au-delà de douze mois postangioplastie coronarienne reste une option à évaluer chez le sujet à faible risque hémorragique et haut risque cardiovasculaire. Les bénéfices (potentiellement encore plus importants) d'une DAP à long terme par ticagrelor + aspirine sont en cours d'évaluation.

PNEUMOLOGIE

Corticostéroïdes inhalés chez les patients BPCO: le maillon faible

Les exacerbations de BPCO causent le déclin des volumes pulmonaires, puis de l'état de santé des patients. L'association entre bêta-2 agonistes de longue durée d'action (LABA) et corticostéroïdes inhalés (ICS) et entre LABA et agonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA) diminue les exacerbations. Une augmentation des pneumonies a toutefois été imputée aux ICS. On ne sait pas non plus si l'ajout d'un ICS à l'association LABA + LAMA apporte un bénéfice supplémentaire, ni si les patients stables cliniquement bénéficient de la poursuite des ICS à long terme. Un sevrage brusque de ces derniers a, par contre, été associé à une recrudescence des exacerbations.

Après avoir exclu les patients avec une composante d'asthme à leur BPCO (indication stricte à poursuivre les ICS), les auteurs de cette étude⁵ ont randomisé, en double aveugle, 2485 patients sous triple thérapie (tiotropium+salmétérol+fluticasone 2x 500 µg par jour) en deux groupes, avec respectivement poursuite ou sevrage progressif des ICS (2x250 µg par jour pour six semaines puis 2 x 100 µg pour six semaines puis arrêt).

Durant les 52 semaines de suivi, le temps écoulé jusqu'à la première exacerbation (HR: 1,06; IC 95%: 0,94-1,19) et le nombre total d'exacerbations étaient identiques entre les deux groupes, cela au prix d'une perte marginale (43 ml) mais significativement plus importante du VEMS (volume expiratoire

maximum par seconde) dans le groupe sévère n'ayant *de facto* pas eu de traduction clinique/pronostique.

Sevrans des ICS nos patients BPCO n'ayant pas d'asthme sous-jacent, et faisant des surinfections pulmonaires répétées.

La fin de la ventilation non invasive (VNI) pour l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique?

Les bénéfices de la VNI dans l'insuffisance respiratoire non hypercapnique restent débattus et son remplacement par une oxygénothérapie à haut débit par canule nasale (Optiflow) a été suggéré. Une étude franco-belge⁶ a comparé l'évolution de patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique et non hypercapnique sous Optiflow, par rapport à une VNI ou une oxygénothérapie standard par masque facial. 310 patients ont été inclus dans 23 centres; 64% avaient une pneumonie acquise en communauté; 77% présentaient un rapport PaO₂/FiO₂<200. La SaO₂ cible était de 92%.

Le taux d'intubation à 28 jours (*outcome* primaire) était inférieur dans le groupe Optiflow, par rapport aux groupes oxygénothérapie standard et VNI (38% vs 47% et 50%, respectivement; p=0,18). Le nombre de jours libres du ventilateur était plus grand dans le groupe Optiflow (24±8 contre 19±12 dans le groupe VNI et 22±9 pour l'oxygène standard; p=0,02). Par rapport au groupe Optiflow (12%), la mortalité à 90 jours était supérieure dans le groupe VNI (28%, HR: 2,5; IC 95%: 1,31-4,78; p=0,006) et oxygénothérapie standard (23%, HR: 2,01; IC 95%: 1,01-3,99; p=0,02), avec un plus grand nombre de décès sur choc réfractaire dans le groupe VNI. L'inconfort subjectif des patients était également plus faible dans le groupe Optiflow. La principale limitation est le manque de puissance de l'étude pour détecter une différence dans l'*outcome* primaire.

L'oxygénothérapie nasale à haut débit semble être le traitement de choix de l'insuffisance respiratoire aiguë non hypercapnique, la VNI n'apportant aucun avantage.

INFECTIOLOGIE

La prednisone pour le traitement des pneumonies communautaires?

Une corticothérapie, associée au traitement antibiotique, pourrait être bénéfique en cas de pneumonie car elle diminue les effets délétères de la libération de cytokines. Mais les données existantes sont contradictoires. Les auteurs⁷ ont testé l'efficacité de la prednisone (50 mg/jour PO sur sept jours) chez des patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire. Cette étude multicentrique, menée en Suisse, était randomisée contrôlée, en double aveugle. L'*outcome* primaire était le temps nécessaire à la stabilisation clinique, correspondant à la normalisation des signes vitaux sur 24 heures au moins.

392 patients ont été inclus dans le groupe prednisone, 393 dans le groupe placebo (âge médian: 74 ans). La moitié des patients avaient un score PSI (*Pneumonia severity index*) de IV ou V. L'*outcome* primaire était atteint en trois jours dans le groupe prednisone contre 4,4 dans le groupe placebo (HR: 1,33; IC 95%:

1,15-1,5; p<0,0001). Le groupe traité quittait l'hôpital plus rapidement (six jours contre sept; p=0,012) et bénéficiait d'une antibiothérapie intraveineuse plus brève (quatre jours contre cinq, p=0,011). Concernant les possibles effets secondaires des corticoïdes, la seule différence est une incidence plus élevée d'hyperglycémie nécessitant une insulinothérapie dans le groupe traité (19% contre 11%, p=0,001).

Cette étude montre le bénéfice potentiel d'une corticothérapie en cas d'hospitalisation pour une pneumonie communautaire. A la lumière de cette étude, complétant l'observation de récentes méta-analyses,⁸ sommes-nous encore trop frileux dans l'introduction de cette pratique?

Quelle stratégie antibiotique pour le traitement hospitalier de la pneumonie acquise en communauté (PAC)?

Le choix initial d'antibiotique pour le traitement hospitalier de la PAC est empirique. Le bénéfice de l'ajout d'un macrolide à un β-lactame pour les pneumonies non sévères est sujet à controverse.

Cette étude⁹ multicentrique randomisée en *cluster* a testé la non-infériorité d'un traitement par β-lactame seule par rapport au traitement combiné de β-lactame/macrolide ou au traitement de fluoroquinolone seule. 2283 patients (âge moyen: 70 ans), hospitalisés pour pneumonie modérément sévère, ont été attribués à l'un des trois groupes, par période de quatre mois, sur une durée totale de deux ans. La mortalité à 90 jours (9% β-lactame, 11,1% traitement combiné, et 8,8% fluoroquinolone) et la durée moyenne de séjour (six jours) sont similaires dans les trois groupes.

Chez 24,8% des sujets, une déviation de la stratégie de traitement par β-lactame seule a été décidée par le médecin traitant, principalement par volonté de couvrir un germe atypique (8,1% des cas) ou par absence de réponse avant admission à cette classe (4,1% des cas).

Une antibiothérapie empirique par β-lactame seule n'est pas inférieure au traitement combiné, comme traitement des PAC. Le traitement combiné d'emblée reste indiqué en cas de pneumonie sévère, ou en cas de suspicion de germe atypique, alors que les fluoroquinolones sont recommandées en cas d'allergie aux β-lactames.

NEUROLOGIE

L'artérite de Horton serait-elle la conséquence immunologique d'une infection à *Varicella-zoster virus* (VZV)?

En raison de son risque de complications neurologiques, la maladie de Horton (artérite à cellules géantes) est considérée comme une urgence médicale. Son étiologie reste encore aujourd'hui largement inconnue. Une association entre *Varicella-zoster virus* (VZV) et maladie de Horton a été suggérée. Partant de ce constat, les auteurs de cette étude¹⁰ ont cherché un lien entre VZV et maladie de Horton en comparant des spécimens d'artère temporale issus d'autopsies de 86 patients >50 ans, avec diagnostic histopathologique de maladie de Horton, avec ceux provenant d'autopsies de seize sujets contrôles.

Une prévalence plus importante d'antigène de VZV est observée chez les patients avec maladie de Horton (74% vs 8% chez les contrôles, $p < 0,0001$). De même, 89% des sections adjacentes à celles contenant du VZV sont compatibles avec une histologie de Horton, alors qu'aucune ne l'est dans les biopsies contrôles. Ces observations supportent l'hypothèse que le VZV pourrait représenter le *trigger* auto-immun à l'origine de cette maladie.

Un traitement antiviral (aciclovir) pourrait avoir sa place dans le traitement de la maladie de Horton conjointement à une corticothérapie habituelle, mais son indication reste encore à démontrer par des essais cliniques.

HÉPATOLOGIE

Corticothérapie dans la stéatohépatite alcoolique (SHA)

La SHA est une pathologie fréquente (prévalence de 10-35% parmi les consommateurs excessifs d'alcool) grevée d'une mortalité élevée (jusqu'à 40% à six mois). Le bénéfice d'une corticothérapie est sujet à controverse, notamment en raison du risque hémorragique et infectieux qui lui est attribué. Les recommandations actuelles sont basées sur des études de petite taille aux résultats contradictoires.

L'étude STOPAH¹¹ (Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis) a tenté de déterminer si l'utilisation de ces deux molécules, recommandées par les Sociétés européenne et américaine d'hépatologie, diminuait la mortalité des SHA sévères.

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, incluant 1103 patients (chez qui un diagnostic de SHA a été retenu sur la base d'un score de Maddrey > 32 , mais sans biopsie hépatique), répartis en quatre groupes (placebo/placebo; placebo/prednisolone 40 mg/jour; placebo/pentoxifylline 400 mg 3x/jour; prednisolone/pentoxifylline), chacun traité durant 28 jours. La prednisolone tend à diminuer la mortalité à 28 jours (OR: 0,72; IC 95%: 0,52-1,01; $p = 0,06$) contrairement à la pentoxifylline (OR: 1,07; IC 95%: 0,77-1,49; $p = 0,69$). La prednisolone n'a toutefois aucun bénéfice sur la mortalité à 90 jours ou à un an. Des événements indésirables graves (décès, hémorragie digestive, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale) sont survenus chez 42% des patients, répartis en proportion égale dans les groupes, hormis les infections survenues plus fréquemment sous prednisolone (13% vs 7%, $p = 0,002$).

L'effet bénéfique de la corticothérapie sur la mortalité à 28 jours est plausible, mais l'impact sur la mortalité à plus long terme est inexistant. Reste à déterminer si le fait de ne pas avoir pratiqué une biopsie de confirmation peut avoir influencé les résultats.

ONCOLOGIE

Une réponse durable pour les mélanomes métastatiques?

Le traitement du mélanome métastatique a été substantiellement amélioré avec l'avènement des thérapies immunologiques. Parmi les cibles potentielles, le CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) joue un rôle physiologique régula-

teur en inhibant l'activation lymphocytaire. En le ciblant, l'anticorps monoclonal, ipilimumab, permet au système immunitaire de rester actif contre la cellule cancéreuse.

Le PD-1 (*programmed-death-1*) est également un inhibiteur de la réponse cytotoxique, dont le ligand est exprimé par les cellules tumorales. L'anticorps monoclonal anti-PD-1, nivolumab, rend le mélanome à nouveau atteignable par le système immunitaire.

Une étude de phase III,¹² multicentrique, randomisée, en double aveugle, regroupant 945 patients avec mélanome de stade III ou IV sans traitement préalable, a comparé la survie sans progression sous nivolumab ou ipilimumab seuls versus un traitement combiné.

La survie sans progression était supérieure dans le groupe combiné (11,5 vs 2,9 mois pour l'ipilimumab ou 6,9 mois pour le nivolumab, $p = 0,001$). Le taux de réponses sous traitement combiné atteint 57,6% (IC 95%: 52-63,2), dont 11,5% de réponses complètes. A noter que 36,4% des patients du groupe combiné ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires (diarrhées, colites) contre 14,8% pour l'ipilimumab et 7,7% pour le nivolumab. Le suivi des patients de cette étude est encore en cours.

La prise en charge des mélanomes métastatiques s'oriente vers une combinaison d'agents biologiques, avec des bénéfices inédits jusqu'à ce jour.

ALLERGO-IMMUNOLOGIE

L'icatibant comme traitement de l'angioedème induit par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

L'incidence de l'angioedème bradykinergique induit par les IEC est estimée à 0,68%, se complique d'une obstruction des voies aériennes supérieures chez 10% des cas et constitue un tiers des cas d'angioedème aux urgences. Aucun traitement spécifique n'est disponible. L'icatibant est un antagoniste sélectif du récepteur de la bradykinine B2 déjà utilisé comme traitement de l'angioedème héréditaire.

Cette étude de phase II,¹³ multicentrique, prospective, randomisée en double aveugle, regroupant 27 patients, a comparé l'efficacité clinique de l'icatibant (30 mg SC) à la prednisolone (500 mg IV) combinée à la clémastine. Les patients avec urticaire aiguë, syndrome coronarien ou décompensation cardiaque sévère ont été exclus.

L'icatibant diminue le temps moyen jusqu'à la résolution complète de l'angioedème (8 heures vs 27 heures, $p = 0,002$) et le délai d'apparition du soulagement des symptômes (2 heures vs 11,7 heures, $p = 0,03$). Comme effet secondaire, on note uniquement des réactions cutanées transitoires au site d'injection.

L'icatibant semble représenter le premier traitement spécifique de l'angioedème induit par les IEC.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 ** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- 2 Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
- 3 Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
- 4 Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:792-8.
- 5 ** Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
- 6 * Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-96.
- 7 * Blum CA, Nigro N, Briel M, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1511-8.
- 8 Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD007720.
- 9 Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1312-23.
- 10 Gildea D, White T, Khmeleva N, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology* 2015;84:1948-55.
- 11 ** Thursz MR, Forrest EH, Ryder S. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;373:282-3.
- 12 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- 13 Bas M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372:418-25.
- 14 Waeber B, Feihl F. Blood-pressure reduction with LCZ696. *Lancet* 2010;375:1228-9.

* à lire

** à lire absolument