

L'année 2017 mise en perspective par les internistes hospitaliers

Drs VANESSA KRAEGE^a, EVRIM JACCARD^a, ALAIN KENFAK^a, ELISABETH STAMM^a, FANNY BLONDET^a, GRÉGOIRE HUMAIR^a, PLAMENA TASHEVA^a, ORIANE AEBISCHER^a, SABINE GIROUD^a, JONATHAN TSCHOPP^a et CLAUDIO SARTORI^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 136-9

L'année 2017 a vu d'importants progrès dans tous les domaines de la médecine interne, avec un impact important sur notre pratique quotidienne. Du dépistage au lit du patient des allergies aux bêta-lactames, aux statines en prévention primaire chez les personnes âgées, en passant par l'utilisation des inhibiteurs SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque, de l'azithromycine chez les asthmatiques sévères et du tofacitinib en cas de rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), les nouveautés abondent dans la littérature. Chaque année, les chefs de clinique du Service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) se réunissent pour partager leurs lectures: voici une sélection de onze articles choisis, revus et commentés pour vous.

The internal medicine articles that struck us the most in 2017

2017 has continued to bring important progress in all areas of internal medicine, impacting our daily practice. From bedside screening for beta-lactam allergies, to statins as primary prevention in the elderly, SGLT2 inhibitors in heart failure, azithromycin in severe asthmatics and tofacitinib in ulcerohaemorrhagic recto-colitis, internal medicine journals are full of novelties. Every year, the chief residents of the CHUV internal medicine ward meet up to share their readings: here is their selection of eleven articles, chosen, summarized and commented for you.

INFECTIOLOGIE

Dépistage des allergies aux bêta-lactames au lit du patient

De nombreux patients rapportent une allergie aux bêta-lactames, conduisant à une trop large éviction de ceux-ci. Dans une étude de cohorte multicentrique, 35% des patients n'ont pas reçu le bêta-lactame idéal pour leur infection en raison d'une notion d'allergie, bien que la moitié rapportaient des réactions non sévères. L'éviction de bêta-lactames était significativement associée (OR 3,1) à la survenue d'un événement indésirable (réhospitalisation, réaction médicamenteuse sévère, insuffisance rénale aiguë ou colite à *C. difficile*).¹

Une autre étude multicentrique a évalué l'implémentation d'un test de dépistage cutané d'allergie aux bêta-lactames, au lit du malade, sur la prescription d'antibiotiques. Parmi 827 patients avec notion d'allergie, le test a permis une augmentation de prescription du bêta-lactame idéal de 4,5 fois (IC 95%:

2,4-8,2; $p < 0,001$), sans augmenter le risque d'effets secondaires.²

Outre une anamnèse détaillée évaluant le vrai risque de réexposition, un test de dépistage cutané au lit du malade est un outil supplémentaire pour améliorer la prescription du traitement de choix.

CARDIOLOGIE

Statines en prévention primaire à partir de 65 ans?

Un nombre croissant de patients de plus de 65 ans utilisent des statines en prévention primaire malgré des données contradictoires de leur effet sur la diminution des événements cardiovasculaires et la baisse de mortalité.

Une analyse post-hoc de l'étude ALLHAT-LLT³ portant sur 2867 patients, classés en deux groupes (65-74 ans et ≥ 75 ans), a comparé les effets de la pravastatine 40 mg/j versus une prise en charge conventionnelle (PC) sur la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire ou les événements coronariens à 6 ans.⁴ Ces patients présentaient à la fois une hyperlipidémie modérée et une hypertension. La mortalité du groupe statine était comparable à celle du groupe PC dans les deux classes d'âge (65-74 ans: HR 1,08; IC 95%: 0,85-1,37; $p = 0,55$; ≥ 75 ans: HR 1,34; IC 95%: 0,98-1,84; $p = 0,07$). De plus, aucune différence en termes d'événements coronariens, de mortalité cardiovasculaire ainsi que d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de cancer n'a été observée entre le groupe statine versus le groupe PC.

Cette étude suggère que débuter de la pravastatine en prévention primaire chez des patients de plus de 65 ans, même à haut risque, n'apporte aucun bénéfice. Ces nouvelles données pourraient avoir un impact positif sur les coûts de la santé.

Fibrillation auriculaire (FA) et stent coronarien: comment diminuer le risque hémorragique?⁵

Environ 8% des patients en FA nécessitent, au cours de leur vie, la mise en place de stents coronariens impliquant un risque de saignement accru, lié à la combinaison anticoagulation + (double)-antiagrégation.

L'étude multicentrique PIONEER AF-PCI a comparé l'incidence de saignements dans les 12 mois après pose de stent chez 2124 patients en FA selon trois groupes de traitement: *groupe 1*: rivaroxaban 1 x 15 mg/j + P2Y12 seul pendant 12 mois; *groupe 2*: rivaroxaban 2 x 2,5 mg/j + double-antiagrégation pendant 1, 6 ou 12 mois; *groupe 3*: warfarine (INR 2-3) + double-antiagrégation pendant 12 mois.

^aService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
vanessa.kraege@chuv.ch

L'incidence de saignements était significativement réduite dans les deux groupes utilisant le rivaroxaban à faible dose versus AVK (16,8 vs 18 vs 26,7%; $p < 0,001$) avec une efficacité en termes de prévention d'événement cardiovasculaire similaire pour les trois groupes.

En cas de FA et pose de stent coronarien, l'utilisation du rivaroxaban faiblement dosé pourrait être discutée pour diminuer le risque hémorragique chez des patients particulièrement à risque.

TAVI chez les patients à risque chirurgical intermédiaire

Parmi les patients à haut risque chirurgical, plusieurs études randomisées ont démontré que la TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) est préférable au remplacement valvulaire chirurgical, avec un taux de décès plus faible.⁶ Cependant, des données manquaient pour les patients à risque chirurgical intermédiaire.

Une étude randomisée multicentrique⁷ a comparé la mortalité globale et le taux d'AVC à 24 mois chez 1660 patients à risque chirurgical intermédiaire souffrant d'une sténose aortique sévère bénéficiant soit d'une TAVI, soit d'un remplacement chirurgical par bioprothèse.

L'étude a démontré une non-infériorité de la TAVI par rapport à la chirurgie (taux d'événements: 12,6 vs 14%). A noter cependant que la TAVI était associée à un taux plus élevé de régurgitation et d'implantation de pacemaker, alors que le groupe chirurgie était associé à davantage d'insuffisance rénale, de fibrillation auriculaire et de transfusions sanguines.

Face à la chirurgie, la TAVI est une alternative légitime même chez les patients à risque chirurgical intermédiaire.

Dispositifs cardiaques et IRM

Malgré la commercialisation de nouveaux dispositifs cardiaques (pacemakers et/ou défibrillateurs) IRM-compatibles, à ce jour encore, plus de 8 millions de personnes dans le monde bénéficient de dispositifs considérés «non IRM-compatibles» et sont par conséquent privées de cette modalité d'imagerie lorsqu'elle est indiquée.⁸

L'étude MagnaSafe⁹ prospective et multicentrique a analysé 1500 examens IRM (1,5 Tesla) extrathoraciques chez 1000 patients avec pacemakers et 500 patients avec défibrillateurs non-IRM compatibles. Avant l'examen, tous les dispositifs ont été interrogés et programmés selon un protocole standardisé. Malgré l'hétérogénéité des boîtiers et sondes, aucun décès ni défaillance du dispositif, ni arythmie ventriculaire n'ont été signalés pendant ou après l'examen.

Des examens IRM extra-thoraciques peuvent être effectués sans risque même chez les patients porteurs de dispositifs cardiaques non-IRM compatibles, si ces derniers sont adéquatement programmés avant l'examen.

Inhibiteurs SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque

Le développement des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) dans le traitement du diabète de type 2 a

initialement été accueilli avec réticence. Néanmoins, ces molécules ont progressivement été adoptées et ajoutées au traitement de première ligne de nombreux diabétiques.¹⁰ En 2015, l'étude EMPA-REG Outcomes avait encore stimulé davantage l'utilisation de ces molécules en montrant que la prise à long terme d'empagliflozine prévenait l'insuffisance cardiaque fatale ou non, sans réduire le risque d'infarctus myocardique ou d'accident vasculaire cérébral chez les diabétiques. Depuis lors, endocrinologues, néphrologues et cardiologues se sont prononcés en faveur des inhibiteurs SGLT2 pour leur effet métabolique, cardioprotectif et néphroprotecteur dû à leur action sur la tension artérielle, le poids, la rétention liquidienne et la fonction rénale, indépendamment de leur effet hypoglycémiant.¹⁰⁻¹²

Notre réticence initiale à utiliser les inhibiteurs SGLT2 devrait diminuer et leur utilisation potentielle chez des non-diabétiques à haut risque cardiovasculaire et/ou néphrologique devrait être étudiée.

PNEUMOLOGIE

Utilité de l'azithromycine dans le traitement de l'asthme persistant

L'étude AMAZES,¹³ multicentrique prospective, randomisée, a comparé les effets de l'azithromycine (500 mg 3 x/semaine) versus placebo sur le nombre d'exacerbations et la qualité de vie à 48 semaines chez 420 patients avec asthme non contrôlé malgré un traitement de corticoïde inhalé et bronchodilatateur de longue durée.

Le nombre d'exacerbations était significativement réduit dans le groupe azithromycine (1,07 vs 1,86 exacerbations par patient/année; $p < 0,0001$). L'azithromycine améliore également la qualité de vie (différence ajustée au score AQLQ de 0,36 (IC 95%: 0,21-0,52); $p = 0,001$) sans induire d'autres effets secondaires, que des diarrhées plus fréquentes que dans le groupe placebo.

Par ses effets antimicrobien, antiviral et anti-inflammatoire, l'azithromycine pourrait apporter un bénéfice dans l'asthme persistant non contrôlé, mais l'impact sur les résistances reste encore à déterminer.

GASTRO-ENTÉROLOGIE

Nouveau traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)¹⁴

Trois études randomisées ont évalué les effets du tofacitinib, un inhibiteur oral des protéines JAK (qui régulent les voies de signalisation de multiples médiateurs importants pour l'immunité), chez les patients avec une RCUH modérée à sévère malgré un traitement conventionnel ou un anti-TNF.

Deux études ont comparé le taux de rémissions à 8 semaines (phase d'induction) par tofacitinib (2 x 10 mg/j) versus placebo chez > 500 patients. La rémission était plus fréquente après tofacitinib (18,5 vs 8,2% et 16,6 vs 3,6%; $p = 0,007$ et $p < 0,001$, respectivement).

Les patients ayant répondu au traitement d'induction (n = 593) ont été successivement randomisés en trois groupes: tofacitinib 10 mg 2 x/j, 5 mg 2 x/j ou placebo. Le taux de rémissions pendant une phase de maintenance de 52 semaines était significativement supérieur pour les deux groupes tofacitinib (40,6 et 34,3% versus 11,1% avec placebo; p < 0,001).

Malgré certains effets indésirables comme le nombre d'infections ou une hyperlipidémie, le tofacitinib semble prometteur pour traiter une RCUH ne répondant pas au traitement conventionnel ou anti-TNF.

NÉPHROLOGIE

Néphropathie au produit de contraste: mythe ou réalité?¹⁵

Après CT-scan injecté, jusqu'à 14% de cas de néphropathie au produit de contraste sont rapportés, sans qu'une relation causale n'ait pu être clairement démontrée.

Une étude de cohorte rétrospective a analysé 17 934 séjours aux urgences, séparés en trois groupes: avec CT-scan injecté, avec CT-scan natif et sans CT-scan. Le critère d'évaluation primaire était l'incidence d'une insuffisance rénale aiguë (hausse de la créatininémie $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 25\%$ de la valeur de base) 48-72 heures après admission. Les patients avec une créatininémie de base < 35 ou > 352 $\mu\text{mol/l}$ étaient exclus.

L'incidence d'insuffisance rénale aiguë était similaire dans les trois groupes (10,6, 10,2 et 10,9% respectivement; OR 0,96; IC 95%: 0,85-1,08) de même que la probabilité de développer une insuffisance rénale chronique ou de devoir être dialysé après six mois. Ceci était valable indépendamment de la fonction rénale de base et de l'utilisation de scores de propension.

Après démonstration d'inefficacité de quasiment toutes les procédures de prévention, cette étude nous rassure quant au risque d'induire une néphropathie après injection de produit de contraste.

NEUROLOGIE

Positionnement de la tête dans l'AVC aigu: est-ce réellement utile?¹⁶

Le concept d'augmenter la perfusion cérébrale en maintenant les patients à plat durant les 24 premières heures après un AVC aigu repose sur des données de faible qualité provenant d'études de petite taille, non randomisées. Cette position n'est pourtant pas dénuée de risques, notamment d'orthopnée et de broncho-aspiration.

Une vaste étude randomisée multicentrique a comparé les effets d'une position couchée à ceux d'une position semi-assise avec élévation de $\geq 30^\circ$ chez 11 093 patients avec un AVC aigu (85% ischémiques). Les résultats ne montrent pas de différence significative du degré de handicap à 90 jours (OR pour une différente distribution des scores de Rankin modifiés 1,01; IC 95%: 0,92-1,10; p = 0,84).

Il n'y avait pas non plus de différence de mortalité globale à 90 jours (7,3 vs 7,4%; p = 0,84) ni d'effets indésirables graves, pneumonies d'aspiration inclus.

Le positionnement de la tête durant les 24 premières heures après un AVC aigu peut être adapté à la tolérance du patient.

AVC cryptogénique et foramen ovale perméable (FOP): quoi de neuf?¹⁷⁻¹⁹

L'association entre AVC cryptogénique et FOP est connue depuis près de 30 ans, mais les études randomisées effectuées jusqu'à présent n'ont jamais permis de montrer un effet bénéfique de la fermeture du FOP sur la récurrence d'AVC.

Cette étude ouverte multicentrique et randomisée a analysé 663 patients, âgés de 16 à 60 ans, qui avaient présenté un AVC cryptogénique lors des six mois précédents, en présence d'un FOP associé à un large shunt inter-atrial ou à un anévrisme du septum atrial. Ceux-ci étaient randomisés en trois groupes: fermeture percutanée du FOP suivie d'une antiagrégation plaquettaire, antiagrégation plaquettaire seule ou anticoagulation orale. Les résultats montrent une diminution significative du risque d'AVC à cinq ans dans le groupe de fermeture du FOP par rapport aux deux autres groupes, avec un NNT de 20 pour éviter un AVC en cinq ans, au prix d'un risque augmenté de fibrillation atriale.

Chez des patients bien sélectionnés, la fermeture du FOP dans un contexte d'AVC cryptogénique permet de diminuer significativement l'incidence de nouveaux AVC. Ces résultats sont étayés par deux autres études récentes.

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

- MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: A multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016;63:904-10.
- Leis JA, Palmay L, Ho G, et al. Point-of-care beta-lactam allergy skin testing by antimicrobial stewardship programs: A pragmatic multicenter prospective evaluation. *Clin Infect Dis* 2017, epub ahead of print.
- ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA Intern Med* 2002;288:2998-3007.
- Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults The ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:955-65.
- Gibson M, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
- Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2565-74.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31.
- Nazarian S, Hansford R, Roguin A, et al. A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices. *Ann Intern Med* 2011;155:415-24.
- Russo RJ, Costa HS, Silva PD, et al. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med* 2017;376:755-64.
- Pham SV, Chilton R. EMPA-REG OUTCOME: The Endocrinologist's Point of View. *Am J Med* 2017;130: S51-6.
- Pham SV, Chilton R. EMPA-REG OUTCOME: The cardiologist's point of view. *Am J Med* 2017;130: S57-62.
- Wanner Ch. EMPA-REG OUTCOME: The nephrologist's point of view. *Am J Med* 2017;130: S63-S72.
- Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma

exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES) : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
14 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*

2017;376:1723-36.
15 Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, et al. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann Emerg Med* 2017;69:577-86.
16 Anderson CS, Arima H, Lavados P, et al. Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke. *N Engl J*

Med 2017;376:2437-47.
17 Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.
18 Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke.

N Engl J Med 2017;377:1033-42.
19 Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-32.