



Médecine interne hospitalière: l'année en revue

Rev Med Suisse 2015; 11: 187-92

M. Moret
P. Darbellay
D. Lebowitz
C. Alves
N. Sabeh
S. Carballo

Drs Mallory Moret, Pauline Darbellay,
Dan Lebowitz, Cyrielle Alves,
Naouaf Sabeh et Sebastian Carballo
Service de médecine interne générale
HUG, 1211 Genève 14
sebastian.carballo@hcuge.ch

La prise en charge de toutes pathologies, mais notamment celles les plus fréquentes, devrait dans la mesure du possible être basée sur une évidence et un argumentaire robuste. Cette année, de nouvelles études permettent de rationaliser le dépistage dans certaines situations cliniques, de traiter de manière plus adéquate d'autres pathologies, et ouvrent la voie à des traitements novateurs apparemment très efficaces. Que cela soit le dépistage de la sténose carotidienne, le traitement de la péricardite, de l'insuffisance cardiaque, de la bronchopneumopathie chronique obstructive ou de la péritonite bactérienne spontanée, des changements de paradigmes sont envisageables. Cette revue sélective de la littérature revoit certaines des études apparues cette année.

INTRODUCTION

La multiplicité d'options thérapeutiques pour des situations et présentations cliniques fréquentes ne doit pas empêcher une pratique médicale basée sur des objectifs thérapeutiques clairs, une évidence d'efficacité et un rapport coût-efficacité acceptable. Cette revue sélective de la littérature revoit certaines des études apparues cette année.

Internal medicine in the hospital setting

Management of all pathologies, and in particular that of the most frequent ones, should whenever possible be based on robust evidence and arguments. New studies published this year enable rationalizing of screening in certain clinical situations, more adequate treatment of others, and open the way for novel and apparently very effective treatments. Whether it be the screening of carotid stenosis, the treatment of pericarditis, of heart failure, of chronic obstructive lung disease or spontaneous bacterial peritonitis, paradigm changes are conceivable. This selective review of the literature summarizes certain studies published this year.

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

La spironolactone chez les patients avec une insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (HF-PEF) ne diminue pas la mortalité cardiovasculaire, la mort subite ou le taux d'hospitalisations. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* ou HF-PEF) reste un défi, aucun traitement n'ayant montré jusqu'à présent d'efficacité sur la mortalité de cette affection.

L'efficacité des antagonistes du récepteur de l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée a été largement démontrée dans les études RALES, EPHEBUS et EMPHASIS.¹⁻⁴ Cette année, la première étude multicentrique randomisée, contrôlée, a été publiée, incluant 3445 patients atteints d'HF-PEF, évaluant l'impact sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations d'un traitement de spironolactone versus placebo.⁵ Au premier abord, les résultats sont négatifs, avec une incidence de l'issue clinique primaire (composé de la mortalité cardiovasculaire, de l'arrêt cardiaque avorté ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) de 5,9 dans le groupe spironolactone versus 6,6 événements par 100 personnes/année dans le groupe placebo (HR (hazard ratio): 0,89; IC 95%: 0,77-1,04; p = 0,14).

Toutefois, les patients ont été inclus selon deux critères différents: soit une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédente, soit un BNP (*brain natriuretic peptide*) élevé dans les 60 jours précédents. Or, dans la strate



BNP élevée qui rassemblait en majorité des patients inclus aux Etats-Unis dont le risque de base était plus élevé, la spironolactone réduisait le taux d'événements, au contraire de la strate incluse selon le critère d'hospitalisation, majoritairement incluse en Russie et en Géorgie. Par ailleurs, l'incidence d'événements dans la strate BNP est similaire dans le groupe placebo à celle retrouvée dans les précédentes études sur l'HF-PEF, alors que dans la strate hospitalisation, l'incidence est plus faible. De plus, deux tiers des événements primaires sont des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et quand ces données sont analysées séparément, la spironolactone permet une réduction significative du nombre d'hospitalisations (12% vs 14,2%; HR: 0,83; IC 95%: 0,69-0,99; p = 0,04).

L'étude reste donc négative, mais des résultats encourageants ont été obtenus dans des analyses de sous-groupes. Vu l'absence d'autre traitement médicamenteux démontré efficace, il semble raisonnable, en attendant d'autres études plus robustes, d'envisager l'utilisation de la spironolactone pour les patients pour lesquels le diagnostic d'HF-PEF semble bien posé, et à haut risque.

Chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral d'origine indéterminée, la surveillance rythmique pendant une durée prolongée permet d'augmenter la détection de fibrillation auriculaire (FA).

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une des causes principales de mortalité et morbidité dans le monde. Jusqu'à un tiers des AVC ischémiques restent d'étiologie indéterminée (cryptogéniques) après le bilan recommandé.^{6,7} La FA est une cause fréquente d'événements ischémiques cérébraux dont la prévalence est sous-évaluée du fait de son caractère parfois asymptomatique et intermittent. Le traitement anticoagulant réduit le risque relatif de récurrence d'AVC d'environ 70% et donc mettre en évidence cette arythmie est un enjeu important.⁸⁻¹⁰

L'essai randomisé contrôlé CRYSTAL AF (Cryptogenic Stroke and Underlying AF) s'est intéressé à l'efficacité d'une surveillance longue comparée au suivi habituel pour la détection de FA chez des patients avec un AVC cryptogénique.¹¹ Les patients éligibles étaient âgés de plus de 40 ans et avaient présenté dans les 90 jours précédents un AVC ischémique ou un accident ischémique transitoire (AIT) dont le bilan (ECG, Holter de 24 heures, échocardiographie transœsophagienne, bilan de thrombophilie et imagerie cérébrale) n'avait pas révélé d'étiologie. Dans le groupe contrôle, les patients bénéficiaient d'un suivi habituel, avec un ECG lors des consultations. Dans le deuxième groupe, l'intervention consistait en la pose d'un moniteur cardiaque implantable (ICM) détectant automatiquement les épisodes de FA. L'issue clinique primaire était le temps jusqu'à la détection du premier épisode de FA dans les six mois de suivi. Un total de 447 patients a été randomisé.

Le taux de détections de FA à six mois dans le groupe ICM était de 8,9% (19 patients) comparé à 1,4% (3 patients) dans le groupe contrôle (HR: 6,4; IC 95%: 1,9-21,7; p < 0,001), avec 14 événements sur 19 totalement asymptomatiques chez les patients avec ICM.

Dans un autre essai randomisé contrôlé, l'étude EMBRACE, l'intervention consistait à enregistrer le rythme cardiaque pendant 30 jours avec un dispositif de type Holter chez des patients de plus de 55 ans, ayant présenté un AVC ou AIT cryptogénique dans les six derniers mois.¹² Le taux de détections d'épisodes de FA était cinq fois supérieur dans le groupe surveillé pendant 30 jours par rapport au groupe contrôle que par Holter standard (16,1% vs 3,2%, différence absolue 12,9%; IC 95%: 8-17,6; p > 0,001).¹²

Ces études montrent le bénéfice d'une surveillance plus longue pour la détection des arythmies chez les patients ayant présenté un AVC d'étiologie indéterminée. Les issues secondaires montrent que le taux de récurrences d'AVC est plus bas dans le groupe surveillé de l'étude CRYSTAL-AF et la prescription de l'anticoagulation est deux fois plus fréquente dans les deux études, mais la prudence est de mise car il ne s'agit pas d'issues primaires. Il est donc trop tôt pour un changement de recommandations dans le bilan de l'AVC, mais ces deux études devraient encourager la recherche soutenue d'une arythmie cardiaque.

Il n'y pas d'évidence de bénéfice du dépistage de la sténose carotidienne chez des sujets asymptomatiques. En effet, il n'y pas d'évidence d'un bénéfice du traitement chez ces patients, que ce soit l'endartériectomie carotidienne, la pose de stent carotidien, ou l'intensification du traitement médical.

Faut-il dépister la sténose carotidienne asymptomatique? Une méta-analyse récemment publiée répond indirectement à cette question.¹³ La sténose carotidienne serrée (70 à 99%) touche 0,5 à 1% de la population générale et comporte un risque d'AVC ipsilatéral de 5% à cinq ans.^{13,14} Chez les patients symptomatiques, l'endartériectomie (EAC) réduit le risque absolu de récurrence de 16% à cinq ans (p < 0,001) pour les sténoses supérieures à 70% en comparaison avec le traitement conservateur.¹⁵ Le stenting carotidien (CAS) est proposé comme alternative dans des centres expérimentés et pour des patients sélectionnés.¹⁶ Chez les patients avec sténose asymptomatique, le bénéfice de l'EAC est controversé. Une méta-analyse de trois études randomisées contrôlées des années 90 (ACAS, VACS et ACST) comparant l'intervention au traitement médicamenteux montre une diminution de 3,5% (IC 95%: -5,1 à -1,8) du risque de décès, d'AVC périopératoire ou d'AVC ultérieur et une diminution de 4,1% (IC 95%: -5,4 à -2,7) du risque d'AVC ipsilatéral non périopératoire.¹⁷⁻²⁰ Néanmoins, ces études comportent plusieurs limitations: traitement médicamenteux sous-optimal (absence de statine ou de traitement antihypertenseur agressif) et non standardisé, sélection des patients.

A cela s'ajoutent les complications opératoires. La méta-analyse rapporte un taux de décès ou d'AVC à 30 jours post-EAC de 3,3% (IC 95%: 2,7-3,9) vs de 1,9% (IC 95%: 1,2-2,6) dans le groupe avec traitement médicamenteux seul. Ce taux s'élève à 6% dans des centres à faible volume et à 7,1% en cas de multiples comorbidités. Le stenting carotidien est grevé d'un taux d'une morbi-mortalité plus élevé que l'endartériectomie (OR: 1,54; IC 95%: 1,25-1,89;



$p < 0,001$).²¹ Au total, la fréquence de ces complications s'élève à 7,9%.¹³

La méthode de détection des sténoses adaptée au dépistage est l'écho-doppler, avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92% comparé à l'angiographie pour les lésions de plus de 60%.¹³ Son utilisation dans une population à faible prévalence de sténose conduirait à un nombre élevé de faux positifs. De plus, la tendance est à une diminution du risque d'AVC sur sténoses ces dernières années, notamment grâce à l'optimisation de la prévention médicamenteuse. Son incidence est estimée à 1% par an, comparable aux chiffres rapportés après EAC.¹³

Faute de pouvoir identifier des patients particulièrement à risque d'AVC sur sténose carotidienne, et en l'absence de définition de l'âge au-delà duquel il n'y a pas de bénéfice d'une intervention, la *U.S. Preventive Services Task Force* souligne un rapport risque et coût-bénéfice en défaveur du dépistage de la sténose carotidienne asymptomatique et déconseille son usage.²²

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (HF-REF), l'utilisation d'une nouvelle molécule, le LCZ696, un inhibiteur de la néprilysine, associée au valsartan, diminue la mortalité et le taux de réadmissions de manière supérieure à l'énalapril.

La néprilysine est une protéase qui dégrade notamment le BNP. L'utilisation d'un inhibiteur de la néprilysine seul n'est pas efficace, car ses effets sont contrebalancés par une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), alors que son association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IECA) est limitée par un risque d'angioedème sévère, sans qu'elle soit clairement supérieure à un IECA seul.²³⁻²⁵

Dans une étude récente, un inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril, a été associé à un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine, le valsartan (le LCZ696 combine ces deux molécules), et comparé à un traitement standard d'IECA.²⁶ Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée en double aveugle, incluant des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HF-REF) de classe II à IV selon la NYHA (New York Heart Association), avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 40\%$. Le groupe intervention était traité par LCZ696 et IECA et le groupe contrôle l'était par placebo et IECA.^{27,28} Une pé-

riode de *run-in* était prévue pour introduire un IECA chez tous les patients éligibles pour l'étude.

L'issue clinique primaire était un composite de mortalité cardiovasculaire et de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'étude a été arrêtée prématurément, conformément aux règles préétablies, sur la base d'un bénéfice jugé suffisant. La période médiane d'observation s'est étalée sur 27 mois, et on note une diminution de l'incidence de survenue de l'issue primaire (21,8% groupe sacubitril, 26,5% groupe énalapril, HR: 0,8; IC 95%: 0,73-0,87; $p < 0,001$) (tableau 1). La mortalité toute cause était également diminuée (HR: 0,8; IC 95%: 0,71-0,89; $p < 0,001$). Les auteurs notent également un effet sur la qualité de vie.

Cette étude robuste nécessite confirmation, mais il est intéressant de noter que l'effet secondaire majeur qui était craint, c'est-à-dire l'angioedème, n'était pas plus fréquent dans le groupe LCZ696.

L'utilisation de colchicine en plus d'un traitement conventionnel d'anti-inflammatoire non stéroïdien diminue le taux de récurrences de péricardite. La colchicine devrait être envisagée comme première ligne de traitement pour la péricardite aiguë ou récidivante.

La péricardite aiguë est une pathologie fréquente, concernant environ 5% des patients consultant aux urgences pour des douleurs thoraciques.²⁹ L'étiologie est virale ou idiopathique dans plus de 80% des cas.³⁰

L'étude COPE (COLchicine for acute PERicarditis) en 2005 a démontré une diminution de moitié du taux de récurrences de péricardite en associant un traitement de colchicine au traitement conventionnel par aspirine.³¹ Après un premier épisode de péricardite aiguë, le taux de récurrences avoisine les 15 à 30%.²⁹ En 2005, l'étude CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) a permis de démontrer l'effet bénéfique de la colchicine sur la prévention secondaire des récurrences de péricardite lors d'un premier épisode de récurrence.³² L'étude CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis) confirme les résultats de l'étude CORE.³³ En 2013 est parue l'étude ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis), démontrant l'efficacité et la sécurité de la colchicine dans le traitement d'un premier épisode de péricardite aiguë.³⁴ L'étude comparait un traitement d'AINS et de colchicine versus AINS et placebo. La péricardite persistante ou récurrente était retrouvée chez vingt patients (16,7%) dans le groupe colchicine, versus 45 pa-

Tableau 1. Issues cliniques chez des patients avec insuffisance cardiaque avec l'utilisation de valsartan-sacubitril.

Le tableau montre l'incidence de survenue de certains événements étudiés (la combinaison décès de cause cardiovasculaire et première hospitalisation pour décompensation cardiaque constitue l'issue primaire de l'étude).

Adapté de réf.²⁶

| | Valsartan-sacubitril (%) | Enalapril (%) | Hazard ratio (IC 95%) | Valeur p |
|---|--------------------------|---------------|-----------------------|----------|
| Décès cardiovasculaire ou première hospitalisation pour décompensation cardiaque (= outcome primaire) | 21,8 | 26,5 | 0,8 (0,73-0,87) | < 0,001 |
| Décès cardiovasculaire | 13,3 | 16,5 | 0,8 (0,71-0,89) | < 0,001 |
| Première hospitalisation pour décompensation cardiaque | 12,8 | 15,6 | 0,79 (0,71-0,89) | < 0,001 |
| Décès de toute cause | 17 | 19,8 | 0,84 (0,76-0,93) | < 0,001 |



tients (37,5%) dans le groupe placebo (tableau 2).

Cette année, l'étude CORP-2, randomisée, multicentrique, en double aveugle, avait pour but d'étudier l'efficacité et la sécurité de la colchicine pour traiter les récives multiples de péricardite.³⁵ L'inclusion était de 240 patients avec au minimum deux épisodes de récive de péricardite (virale, idiopathique, après traumatisme cardiaque, ou liée à une connectivite). La colchicine, à des doses de 0,5 mg 2 x/j pendant six mois, doses diminuées en fonction du poids et des effets indésirables, a été comparée au placebo. Chaque patient bénéficiait également du traitement conventionnel (aspirine ou AINS). La durée moyenne du suivi était de vingt mois. Sur cette période, le taux de récives a été de 21,6% dans le groupe colchicine versus 42,5% dans le groupe placebo, indépendamment de l'AINS utilisé. Le taux d'effets secondaires (principalement gastro-intestinaux) était similaire dans les deux groupes. Cette étude confirme donc le bénéfice de la colchicine dans le traitement des récives multiples de péricardite.

En conclusion, ces études montrent le bénéfice de l'utilisation de la colchicine à petites doses en adjonction au traitement conventionnel d'AINS dans le traitement de la péricardite aiguë, de la récive de péricardite, et des récives multiples de péricardite. D'autres études sont attendues afin d'évaluer la durée optimale du traitement.

PATHOLOGIES GASTRO-INTESTINALES

Chez les patients présentant une cirrhose et après un premier épisode de péritonite bactérienne spontanée, l'utilisation de bêtabloquants non sélectifs (BBNS) augmente l'instabilité hémodynamique, la durée d'hospitalisation, le risque de développer un syndrome hépatorénal et une insuffisance rénale. Il convient donc de les utiliser avec prudence.

La cirrhose est une cause majeure de mortalité en Europe, attribuée à 1,8% des décès.³⁶ L'hémorragie sur varice œsophagienne représente la complication la plus

létale, dont la cause directe est l'hypertension portale. L'utilisation de BBNS diminue le gradient de pression portale en réduisant le débit cardiaque et la vasoconstriction splanchnique.³⁷ Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de BBNS pour les préventions primaire et secondaire des hémorragies sur varices.^{38,39} Alors que les effets bénéfiques des BBNS vont bien au-delà des modifications hémodynamiques,^{40,41} il apparaît qu'à des stades avancés de cirrhose avec ascite réfractaire, ces mêmes traitements peuvent être délétères.^{42,43}

Une étude rétrospective a tenté de déterminer à quel stade précis les BBNS deviennent délétères.⁴⁴ Un total de 607 patients avec une cirrhose a été étudié, avec analyse de paramètres tels que l'étiologie de la cirrhose, la présence de varices œsophagiennes, et celle d'épisodes de péritonite bactérienne spontanée (PBS). Chez les patients sans PBS, l'utilisation de BBNS augmentait la survie sans greffe hépatique (HR: 0,75; IC 95%: 0,581-0,968; p = 0,27) et réduisait le nombre de jours d'hospitalisation. Toutefois, dès le premier épisode de PBS, les BBNS étaient associés à une instabilité hémodynamique, une diminution de la survie sans greffe (HR: 1,58; IC 95%: 1,098-2,274; p = 0,014), une augmentation des jours d'hospitalisation, l'apparition d'un syndrome hépatorénal (24% vs 11%; p = 0,027) et d'insuffisance rénale (20% vs 8%; p = 0,021).

Bien que des études prospectives soient nécessaires pour clarifier ces observations, il apparaît que chez les patients présentant une cirrhose et après un premier épisode de PBS, l'utilisation de BBNS est potentiellement délétère et il convient donc de les utiliser avec prudence.

PATHOLOGIES PULMONAIRES

Chez les patients hospitalisés pour exacerbation d'une pneumopathie chronique, un programme de réhabilitation précoce ne diminue pas le taux de réadmissions à une année et augmente potentiellement la mortalité.

La réhabilitation pulmonaire est bénéfique chez les patients souffrant de maladies pulmonaires chroniques.⁴⁵

Tableau 2. Diverses études concernant l'utilisation de la colchicine dans la péricardite

| Etudes, années | Situations et issues cliniques, nombre de patients | Résultats |
|---|---|---|
| COPE (COlchicine for acute PEricarditis), 2005 ³¹ | Colchicine pour un premier épisode de péricardite, 120 patients | 10% groupe colchicine vs 32,3% groupe aspirine, NNT = 5 |
| ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis), 2013 ³⁴ | Colchicine pour un premier épisode de péricardite, 240 patients | <ul style="list-style-type: none"> Issue primaire: péricardite persistante ou récive: 16,7% groupe colchicine, 37,5% groupe placebo, NNT pour prévenir une récive: 4 Récive: 9,2% groupe colchicine, 20,8% groupe placebo, diminution du risque relatif, 0,56; IC 95%: 0,13-0,99; p = 0,02; NNT = 9 |
| CORE (COlchicine for Recurrent Pericarditis), 2005 ³² | Traitement de la première récive de péricardite, 84 patients | Récive 24% groupe colchicine vs 50,6% groupe aspirine, NNT = 4 |
| CORP (COlchicine for Recurrent Pericarditis), 2011 ³¹ | Prévention secondaire de la récive de péricardite, 120 patients | Récive 24% groupe colchicine, 55% groupe placebo, NNT = 3 (IC 95%: 2-7) |
| CORP-2 (COlchicine for Recurrent Pericarditis-2), 2014 ³³ | Traitement de multiples récives de péricardite, 240 patients | <ul style="list-style-type: none"> Récive 21,6% groupe colchicine, 42,5% groupe placebo, indépendamment de l'AINS utilisé. NNT = 5 Diminution des symptômes à 72 heures et du taux d'hospitalisations pour une péricardite |



Les sociétés d'experts recommandent de la réaliser précocement après une exacerbation, en insistant sur l'absence vraisemblable de nocivité d'une réhabilitation.^{46,47}

Une étude récente, randomisée contrôlée, a étudié l'implémentation d'une réhabilitation précoce. Ont été recrutés des patients atteints de pneumopathie chronique symptomatiques à l'état stable (BPCO dans 82% des cas), et hospitalisés en raison d'une exacerbation. La réhabilitation était débutée deux jours après l'admission. Le groupe contrôle a bénéficié des soins habituels.⁴⁸

Aucune différence n'a été mise en évidence concernant le nombre de nouvelles hospitalisations à douze mois, ce qui constituait l'issue clinique primaire (62% groupe intervention vs 58% groupe contrôle; HR: 1; IC 95%: 0,86-1,43). L'étude a montré, dans le groupe ayant bénéficié de la réhabilitation précoce, une tendance non significative vers une diminution des durées de séjour, et une amélioration des performances physiques. En revanche, la mortalité s'est trouvée augmentée de manière significative dans le groupe interventionnel (OR: 1,74; IC 95%: 1,05-2,88). Notons que les patients de ce groupe avaient une pneumopathie plus avancée, traduite par la valeur du VEMS (volume expiratoire maximum seconde). Les auteurs ne mentionnent toutefois pas cet aspect pour expliquer la surmortalité observée, et évoquent plutôt le hasard, ou une modification du comportement après la réhabilitation précoce. Ils reconnaissent que l'on ne peut plus considérer qu'une réhabilitation, dès le deuxième jour de l'hospitalisation, soit dénuée d'effets délétères. D'autres études seront nécessaires pour mieux clarifier ce constat.

L'utilisation d'opiacés à faible dose est probablement efficace et sûre pour réduire la symptomatologie chez les patients avec une BPCO. L'utilisation de benzodiazépines dans cette population augmente la mortalité.

La dyspnée est le symptôme cardinal des patients souffrant d'une BPCO et représente un meilleur prédicteur de la mortalité que le déclin de la fonction pulmonaire.⁴⁹ Les opiacés sont efficaces dans le traitement de ces dyspnées chroniques réfractaires alors que le rôle des benzodiazépines (BZD) est moins clair,⁵⁰ mais l'utilisation de ces

deux classes de médicaments reste délicate puisqu'elles sont toutes deux grevées d'effets secondaires.⁵¹

La sécurité des opiacés et des BZD dans la BPCO sévère a été étudiée dans une cohorte prospective de patients de plus de 45 ans débutant une oxygénothérapie au long cours.⁵² Le seul critère d'exclusion était le diagnostic d'un cancer du poumon. Parmi les 2249 patients inclus, 24% utilisaient des BZD, 23% des opiacés et 9% les deux au moment de l'inclusion. Comparés aux non-utilisateurs, les patients sous BZD ou opiacés étaient plus volontiers des femmes avec des indices de performance plus bas, une PaCO₂ plus élevée, des admissions passées et l'utilisation de glucocorticoïdes plus fréquente. Durant le suivi, les patients, utilisateurs au moment de l'inclusion, le restaient (100%) et environ 20% des non-utilisateurs étaient exposés soit aux BZD (21%), soit aux opiacés (23%).

Le traitement par BZD ou opiacés n'était pas associé à une augmentation du taux d'admissions (HR: 0,98 pour les deux traitements, IC 95%: 0,87-1,1 et 0,86-1,1), mais on note une augmentation dose dépendante de la mortalité chez les patients utilisant des BZD (HR: 1,21; IC 95%: 1,05-1,39). Chez les utilisateurs d'opiacés, une association linéaire entre la dose et la mortalité a été retrouvée, avec l'absence d'augmentation de mortalité lorsque la dose ne dépassait pas l'équivalent de 30 mg de morphine orale par jour (HR: 1,03; IC 95%: 0,84-1,26).

Les auteurs concluent que le traitement par opiacés à petites doses chez les patients BPCO oxygène-dépendants n'est pas associé à une augmentation des admissions hospitalières ou de la mortalité, quelles que soient la capnie, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou l'absence d'utilisation antérieure d'opiacés.

Cette étude démontre la sécurité des opiacés chez les patients BPCO sévères, mais ces résultats devront faire l'objet d'études randomisées contrôlées avant d'être validés. ■

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

Bibliographie

- 1 Zannad F. Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. N):98-102.
- 2 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- 3 Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEUS trial: Eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79-87.
- 4 Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- 5 Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92.
- 6 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-245.
- 7 Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-40.
- 8 Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
- 9 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- 10 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- 11 ** Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86.
- 12 ** Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
- 13 Jonas DE, Feltner C, Amick HR, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: A systematic



- review and meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2014;161:336-46.
- 14** Longstreth WT, Shemanski L, Lefkowitz D, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis defined by ultrasound and the risk of subsequent stroke in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1998;29:2371-6.
- 15** Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
- 16** Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
- 17** Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-8.
- 18** Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-4.
- 19** den Hartog AG, Halliday AW, Hayter E, et al. Risk of stroke from new carotid artery occlusion in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-I. *Stroke* 2013;44:1652-9.
- 20** Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
- 21** Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: A comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687-92.
- 22** LeFevre ML. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:356-62.
- 23** Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: The role of neutral endopeptidase. *Nephron Physiol* 2006;103:149-56.
- 24** Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-11.
- 25** Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
- 26** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- 27** The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- 28** The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- 29** Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004;363:717-27.
- 30** Permyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: A prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985;56:623-30.
- 31** Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012-6.
- 32** Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: Results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987-91.
- 33** Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-14.
- 34** Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-8.
- 35** * Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2014;383:2232-7.
- 36** Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
- 37** * Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:643-53.
- 38** de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.
- 39** Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38.
- 40** Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911-21.
- 41** Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189-93.
- 42** Serste T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017-22.
- 43** Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: Haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012;61:967-9.
- 44** * Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Non-selective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680-90 e1.
- 45** Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003793.
- 46** Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013;68(Suppl. 2):ii1-30.
- 47** Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
- 48** Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: Randomised controlled trial. *BMJ* 2014;349:g4315.
- 49** Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
- 50** Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
- 51** Young J, Donahue M, Farquhar M, Simpson C, Rucker G. Using opioids to treat dyspnea in advanced COPD: Attitudes and experiences of family physicians and respiratory therapists. *Can Fam Physician* 2012;58:e401-7.
- 52** Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: National prospective study. *BMJ* 2014;348:g445.

* à lire

** à lire absolument