

# REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

2 septembre 2020

704

## GASTROENTÉROLOGIE

### COVID-19 ET HÉPATOLOGIE

Hépatite D: efficacité des nouvelles thérapies

NASH: nouvelle terminologie et nouveautés 2020

Early TIPS: revue pratique

Adénomes hépatocellulaires: uptade

Corps étrangers digestifs: prise en charge

Insuffisance pancréatique: insuffisance diagnostique?

Neuroborréliose: étude d'un cas

La médecine de précision: au carrefour des disciplines

Cabinets de groupe: collaboration entre médecine de premier recours et psychiatrie

Asile, santé et discrimination: attention aux mots

Volume 16, 1533-1592

ISSN 1660-9379

**M**   
MÉDECINE & HYGIÈNE

**RMS**

**SMSR**  
SOCIÉTÉ MÉDICALE  
DE LA SUISSE ROMANDE

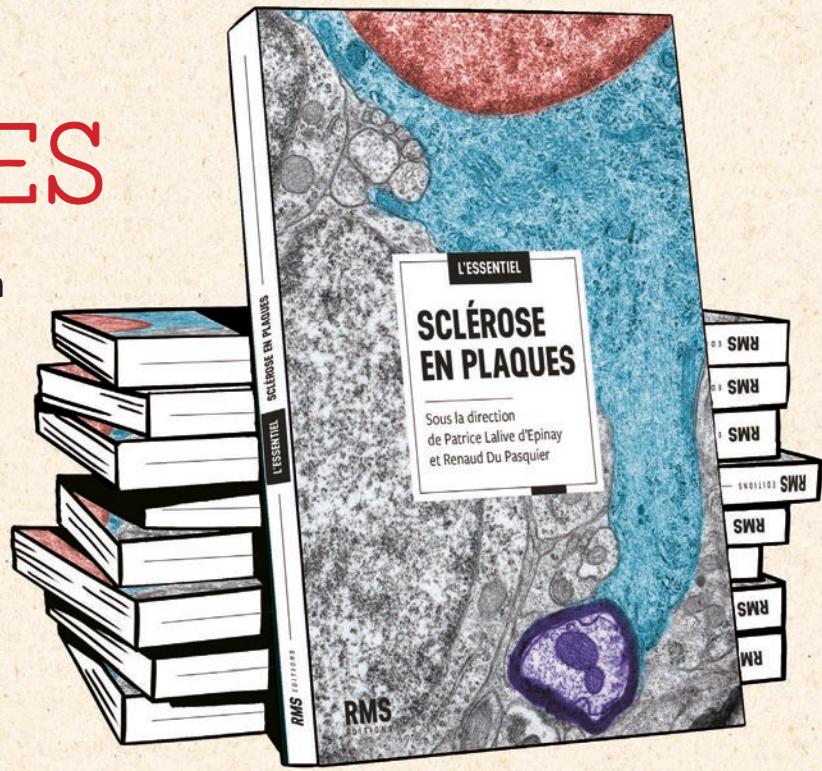


# SCLÉROSE EN PLAQUES

**L'ESSENTIEL** nouvelle collection

Sous la direction de  
Patrice Lalive d'Epinay et  
Renaud Du Pasquier  
avec Gautier Bréville (HUG),  
Agustina Lascano (HUG),  
Caroline Pot (CHUV) et  
Marie Théaudin (CHUV)

110 PAGES  
FORMAT : 11.5 X 18 CM  
ISBN : 9782880494414  
AVRIL 2019



Chaque ouvrage de la nouvelle collection **L'ESSENTIEL** est rédigé par des experts reconnus de Suisse romande, et focalisé sur un thème précis pour en proposer une synthèse rapide et actuelle.

## SCLÉROSE EN PLAQUES

Sous la direction de Patrice Lalive d'Epinay et  
Renaud Du Pasquier, avec Gautier Bréville (HUG),  
Agustina Lascano (HUG), Caroline Pot (CHUV) et  
Marie Théaudin (CHUV)

Grâce aux avancées majeures de la recherche médicale ces vingt dernières années, la sclérose en plaques n'est plus synonyme de fauteuil roulant. Certes, il n'existe toujours pas de biomarqueurs ni de moyens de guérir cette maladie autoimmune du système nerveux central. Mais il est désormais possible de poser rapidement un diagnostic définitif et la mise en place de nouveaux traitements permet de retarder l'entrée dans la phase progressive de la maladie. Dans certains cas ces traitements entraînent une rémission complète sur un très long terme. Dans d'autres cas, la maladie reste toutefois invalidante et provoque des troubles physiques et cognitifs persistants.

Quelles sont les différentes formes cliniques de la maladie et comment les diagnostiquer ? Comment la traite-t-on actuellement ? Comment vivre au quotidien avec une sclérose en plaques ?

L'essentiel fait le point sur les connaissances et traitements de cette maladie qui touche 1,5 individu sur 1000 dans les pays occidentaux.

## COMMANDE

Je commande :  
— ex. de **SCLÉROSE EN PLAQUES**

CHF 15.– / 12 €

Frais de port offerts pour la Suisse.  
Autres pays : 5 €

**En ligne :** boutique.revmed.ch  
**e-mail :** livres@medhyg.ch  
**tél. :** +41 22 702 93 11, **fax :** +41 22 702 93 55  
**ou retourner ce coupon à :**  
Editions Médecine & Hygiène | CP 475 | 1225 Chêne-Bourg  
Vous trouverez également cet ouvrage chez votre librairie.

Timbre/Nom et adresse

---



---

Date et signature

---

Je désire une facture

Je règle par carte bancaire: Visa  Eurocard/Mastercard

Carte N°

Date d'expiration:

---

## ÉDITORIAL

1535 COVID-19 et hépatologie. *F. Negro et D. Moradpour*

## GASTROENTÉROLOGIE

- 1538 Hépatite D: efficacité des nouvelles thérapies. *M. Ongaro, L. Spahr, E. Giostra et F. Negro*
- 1544 NASH: nouvelle terminologie et nouveautés en 2020. *L. Spahr, E. Giostra, F. Negro et N. Goossens*
- 1548 Early TIPS: une revue pratique après 15 ans d'évidence scientifique. *T. Shams, E. Moschouri, A. Denys, D. Moradpour, M. Fraga et F. Artru*
- 1554 Adénomes hépatocellulaires: update 2020. *É. Romailler, S. Schmidt Kobbe, D. Moradpour et C. Sempoux*
- 1560 Prise en charge des corps étrangers digestifs. *P. Mathys, F. D'Angelo, J.-L. Frossard et P. Bichard*
- 1564 Insuffisance pancréatique: insuffisance diagnostique? *V. Dombre, A. Schoepfer, M. Marx, M. Robert, S. Godat et G. David*
- 1537 Résumés des articles
- 1569 QCM d'autoévaluation

## INFECTIOLOGIE

- 1570 Histoire de neuroborréliose: étude d'un cas. *S. Leuzinger, B. Favrat, S. De Vallière, T. Zenjelaj et J.-P. Pavillon*

## MÉDECINE DE PRÉCISION

- 1574 La médecine de précision: au carrefour de la biologie moléculaire, des sciences de l'information et des humanités. *R.-D. Gosselin, C. Redin, É. Ristorcelli, J. L. Raisaro et J. Fellay*

## PSYCHIATRIE

- 1579 Projet « cabinets de groupe »: collaboration entre médecine de premier recours et psychiatrie. *S. Saillant, R. Marion-Veyron, P.-N. Oberhauser, P. Planas, A. Ben Cheikh et K. Tzartzas*

## VULNÉRABILITÉS ET SANTÉ

- 1582 Asile, santé et discrimination: attention aux mots. *P. Wenk-Clément, P. Singy et P. Bodenmann*

## AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

- 1586 Covid: que nous dit (ou pas) la science sur l'efficacité des masques. *J.-Y. Nau*

## POINT DE VUE

- 1588 Coronavirus, Covid-19 et discours complotistes. *J.-Y. Nau*

## INTERVIEW

- 1590 Pourquoi l'accessibilité et la qualité des soins seront sacrifiées sur l'autel de l'illusoire maîtrise des coûts. *A. Chevillot*

## ACTUALITÉ

- 1587 **Carte blanche.** Citron, clé, ballon (bis). *T. Bischoff*
- 1588 **Lu pour vous.** Un nouveau mot dans le vocabulaire de la BPCO: la dysanapsie! *T. Fumeaux*

## BLOC-NOTES

- 1592 Chaos, complotisme, etc. *B. Kiefer*

## Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | [www.revmed.ch](http://www.revmed.ch)

### ÉDITION

Médecine et Hygiène,  
société coopérative;  
[www.medhyg.ch](http://www.medhyg.ch)  
Président du Conseil d'administration:  
Pr Jean-François Balavoine  
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

### RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer  
Rédacteurs en chef adjoints:  
Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara,  
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan  
Rédacteurs: Marina Casselyn,

et Michael Balavoine  
Secrétaires de rédaction:  
Chantal Lavanchy (resp.),  
Joanna Szymanski et Dominique Baud  
Fax rédaction: 022 702 93 55  
E-mail: [redaction@revmed.ch](mailto:redaction@revmed.ch)  
Publicité: Michaela Kirschner (resp.)  
et Jeanine Rampon  
Tél. publicité: 022 702 93 41  
E-mail: [pub@medhyg.ch](mailto:pub@medhyg.ch)  
Responsable web:  
Dr Pierre-Alain Plan  
E-mail: [webmaster@revmed.ch](mailto:webmaster@revmed.ch)  
Prépresse:  
Frédéric Michiels (resp.),  
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS  
(version imprimée + internet + iPad)  
Tél.: 022 702 93 11  
E-mail: [abonnement@revmed.ch](mailto:abonnement@revmed.ch)  
Suisse (CHF):  
individuel: 195.-;  
médecins assistants: 130.-;  
étudiants: 75.-;  
institutionnel: 268.- par an  
(version imprimée)  
Etranger (CHF): individuel: 286.-; médecins assistants et étudiants:  
198.-; institutionnel: 349.- par an  
Institutions (accès électronique)  
en Suisse et à l'étranger: contacter  
[pub@medhyg.ch](mailto:pub@medhyg.ch)

Organe officiel de la Société médicale de la Suisse romande ([www.smsr.ch](http://www.smsr.ch))  
Revue officielle de la Société suisse de médecine interne générale  
La Revue Médicale Suisse bénéficie d'un soutien de la FMH (Fédération des médecins suisses)  
Indexé dans:  
• MEDLINE/PubMed  
• EMBASE/Excerpta Medica  
• EMCare  
• Scopus  
Médecine et Hygiène édite aussi le site de santé grand public: [www.planetesante.ch](http://www.planetesante.ch)

# planète santé

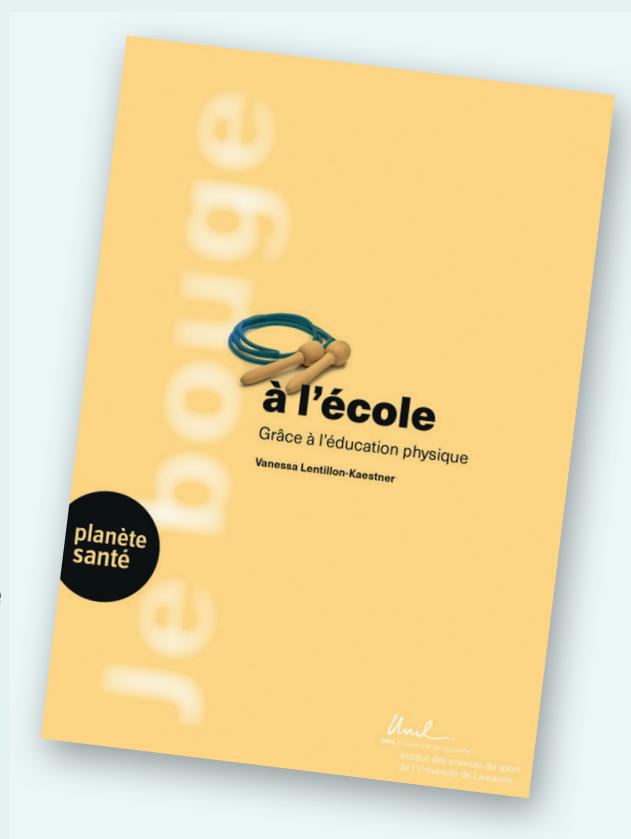
## Information santé grand public

**Je bouge, une collection ISSUL dirigée  
par le Professeur Grégoire Millet**

*Unil*  
UNIL | Université de Lausanne

Institut des sciences du sport  
de l'Université de Lausanne

## Nouvelle collection Je bouge...



## Déjà parus



## Je bouge à l'école

Grâce à l'éducation physique

Bien pensée et enseignée, l'éducation physique peut donner aux jeunes le goût de pratiquer un sport en dehors de l'école et ainsi réduire les comportements sédentaires.

Ce livre qui promeut une meilleure compréhension des enjeux de cette discipline s'adresse aux enseignants, aux chercheurs et aux parents. L'auteure met en avant les comportements, envies et aptitudes des enfants et des adolescents. Ces facteurs varient en fonction de leurs capacités, de leurs goûts et de leur caractère, mais aussi de leur genre qui, à cause de préjugés bien ancrés, peut parfois encore limiter les activités demandées comme proposées.

Vanessa Lentillon-Kaestner est enseignante et chercheuse en éducation physique, et professeure ordinaire à la Haute Ecole Pédagogique du canton de Vaud, dans l'UER Didactiques de l'éducation physique et sportive.

En retournant ce coupon à Planète Santé  
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

Je commande :

- ..... ex. Je bouge à l'école
- ..... ex. Je bouge en altitude
- ..... ex. Je bouge en courant

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-

Autres: 5 euros

### Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail : [livres@planetesante.ch](mailto:livres@planetesante.ch)  
Internet : [boutique.revmed.ch](http://boutique.revmed.ch) / Tél. : +41 22 702 93 11

*Planète Santé* est la marque grand public de Médecine & Hygiène



Articles publiés  
sous la direction de

**FRANCESCO  
NEGRO**

Services de  
gastroentérologie et  
hépatologie et de  
pathologie clinique  
HUG, Genève

**DARIUS  
MORADPOUR**

Service de  
gastroentérologie et  
d'hépatologie  
CHUV, Lausanne

**Bibliographie**

**1**

[www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back](http://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back)

**2**

[www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers](http://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers)

**3**

Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* 2020;15:e0234765.

# COVID-19 et hépatologie

Prs FRANCESCO NEGRO et DARIUS MORADPOUR

La maladie à coronavirus 2019, connue sous l'acronyme COVID-19 (de l'anglais *Coronavirus disease 2019*), est une zoonose de récente transmission à l'homme, causée par un coronavirus, le SARS-CoV-2. Une infection par cet agent pathogène a été rapportée pour la première fois chez un patient de Wuhan, en Chine, le 17 novembre 2019.<sup>1</sup> Transmise essentiellement par contact direct via les gouttelettes respiratoires éjectées lors de la parole, la toux et les éternuements et, moins fréquemment, par le biais d'objets contaminés par ces gouttelettes,<sup>2</sup> le COVID-19 provoque les symptômes typiques des maladies respiratoires aiguës, tels que toux, fièvre, dyspnée et fatigue, souvent accompagnés par une perte de l'odorat ou du goût.<sup>3</sup> Si la résolution de la pneumopathie aiguë est la règle, environ 15 % des patients nécessitent une hospitalisation et 5 % seront admis aux soins intensifs. Le taux de létalité a été estimé – dans la plupart des séries – entre 0,7 et 3 %, avec des valeurs encore plus élevées chez les personnes âgées ou atteintes de plusieurs pathologies.<sup>4</sup> Ces chiffres sont provisoires, car influencés par de multiples biais, et seront certainement revus surtout lorsque des données plus détaillées sur la fraction attribuable aux différentes causes de décès seront disponibles. En tout cas, les chiffres disponibles soulignent bien la gravité de cette maladie, surtout si rapportée aux épidémies de grippe saisonnière. La cause la plus fréquente de mortalité liée au COVID-19 est une détresse respiratoire aiguë, qui peut toucher entre 30 et 50 % des patients admis aux unités de soins intensifs. Chez les survivants, les séquelles somatiques à long terme, même si peu détaillées pour l'instant, semblent redoutables, avec une compromission des fonctions pulmonaires, qui peut demander une période de réhabilitation prolongée.<sup>5</sup>

L'Organisation mondiale de la santé, après une première alerte internationale en date du 9 janvier 2020, a déclaré l'épidémie de COVID-19 une urgence de santé publique de

portée internationale (30 janvier) et ensuite (11 mars) la qualifia de pandémie, la première pandémie liée à un coronavirus et la première depuis la pandémie la plus récente, celle liée au virus de la grippe H1N1 de 2009-2010.<sup>6</sup> Au vu de sa rapide diffusion au niveau global et de l'insuffisance des plans pandémiques dans plusieurs pays, l'impact médical direct et indirect du COVID-19 a été significatif. Direct car, à aujourd'hui, malgré les mesures de confinement et de prévention, parfois draconiennes, on décompte plus de 10000000 de personnes infectées mondialement, avec plus de 500000 décès.<sup>7</sup> Indirect car ces mêmes mesures de confinement ainsi que la réorganisation forcée des systèmes de santé ont amené à une prise en charge parfois suboptimale de plusieurs pathologies.

L'impact négatif du COVID-19 au niveau du domaine de l'hépatologie a été évident. Les patients atteints d'une maladie du foie ne semblent pas être surreprésentés chez les malades de COVID-19, suggérant que le fait d'avoir une hépatopathie n'est pas en soi un facteur de risque facilitant l'infection par le SARS-CoV-2.<sup>8</sup> Cependant, la morbidité et la mortalité associées au COVID-19 sont augmentées par plusieurs pathologies concomitantes et certaines hépatopathies ne font pas exception.<sup>8</sup> Si les hépatites virales ne semblent pas influencer le pronostic du COVID-19, la stéatose associée à une dysfonction métabolique (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) paraît être en lien avec une évolution sévère de la pneumopathie. La MAFLD est fréquemment retrouvée chez les patients atteints d'obésité, de diabète, voire d'hypertension artérielle, tous des facteurs associés à une surmortalité lors d'un COVID-19. Plusieurs études ont montré comment la MAFLD, surtout en cas de fibrose hépatique significative, même en toute absence de comorbidité métabolique, peut influencer le cours du COVID-19.<sup>9</sup> Le lien pathogénique est hypothétique pour l'instant,

**IL EST POSSIBLE  
QUE L'INFLAMMA-  
TION CHRONIQUE  
ASSOCIÉE À LA  
MAFLD FACILITE LE  
DÉVELOPPEMENT  
DE LA TEMPÈTE  
CYTOKINIQUE**

**Bibliographie**

**4**

Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;in press.

**5**

[www.sciencemag.org/news/2020/04/survivors-severe-covid-19-beating-virus-just-beginning](http://www.sciencemag.org/news/2020/04/survivors-severe-covid-19-beating-virus-just-beginning)

**6**

[www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020](http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020)

**7**

[www.worldometers.info/coronavirus/](http://www.worldometers.info/coronavirus/)

**8**

Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv* 2020:2020.2005.2006.2009299.

**9**

Gao F, Zheng KJ, Wang XB, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;in press.

mais il est possible que l'inflammation chronique associée à la MAFLD facilite le développement de la tempête cytokinique caractéristique du COVID-19. Une cirrhose, surtout décompensée et indépendamment de son étiologie, peut aggraver l'évolution du COVID-19, et la mortalité augmentée par l'insuffisance respiratoire chez ces patients a été rapportée à plusieurs reprises. L'impact des mesures de confinement sur les programmes de dépistage des cancers, y compris du carcinome hépatocellulaire, pourrait être significatif et fait actuellement l'objet d'études. Chez les patients ayant reçu une greffe du foie, comme ailleurs, ce sont l'âge et les comorbidités qui jouent un rôle essentiel dans le pronostic.

Est-ce que l'infection par SARS-CoV-2 touche le foie? Des perturbations des tests hépatiques sont fréquemment retrouvées (entre 20 et 80% environ des cas) chez les patients atteints de COVID-19, même s'ils n'étaient pas connus pour avoir une hépatopathie dans le passé. Les altérations biochimiques incluent des élévations des transaminases et/ou des paramètres de cholestase. Le récepteur viral semble être exprimé essentiellement au niveau des cholangiocytes, et les caractéristiques des lésions histopathologiques sont en train d'émerger. Au vu de l'atteinte multi-systémique du COVID-19, il est fort probable que la

pathogenèse des lésions hépatiques soit multifactorielle: l'inflammation systémique, les thromboses des petits vaisseaux, une hypoxie hépatique et une potentielle toxicité médicamenteuse pourraient expliquer les altérations observées, sans nécessité d'une infection directe des hépatocytes par le SARS-CoV-2, qui demeure peu probable.

**IL EST FORT PROBABLE QUE LA PATHOGENÈSE DES LÉSIONS HÉPATIQUES SOIT MULTIFACTORIELLE**

Au vu de ce qui précède, et à l'instar d'autres sociétés scientifiques, l'Association européenne des études du foie (European Association for the Study of the Liver, EASL), en collaboration avec la Société européenne de microbiologie clinique et maladies infectieuses (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID), a publié<sup>10</sup> une prise de position officielle sur la prise en charge des maladies du foie pendant la pandémie. Ces recommandations font l'objet de constantes mises à jour, afin de pouvoir intégrer l'énorme masse de données qui paraît dans la littérature scientifique (à ce jour et depuis janvier, plus de 26 000 travaux). Nous vous référez à ce document écrit par des experts du secteur, qui pourra vous guider dans vos choix quotidiens vis-à-vis d'une pathologie grave, pour plusieurs aspects encore peu connue, avec l'espoir de pouvoir revenir bientôt à notre routine.

#### Bibliographie

10

Boettler T, Marjot T, Newsome PNN, et al. Impact of COVID-19 on patients with liver disease: Updated review of the EASL-ESCMID position paper. *JHEP* Rep 2020;2:100113.

# Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1564-8

## Insuffisance pancréatique: insuffisance diagnostique?

V. Dombre, A. Schoepfer, M. Marx, M. Robert, S. Godat et G. David

**L'** insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est caractérisée par une activité pancréatique enzymatique insuffisante pour maintenir une digestion adéquate des nutriments. Cette mal-digestion peut mener à un état de malnutrition avec de nombreuses conséquences en termes de morbidité. L'IPE est également associée à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation de la mortalité. Elle peut se retrouver dans de nombreuses circonstances et plusieurs études suggèrent que sa prise en charge est insuffisante. Son diagnostic, surtout précoce, peut s'avérer difficile car les symptômes classiques de stéatorrhée ne sont pas toujours présents et il n'existe actuellement pas de test diagnostique de certitude. Il est donc essentiel de savoir reconnaître les situations à risque. Dans cet article, nous passerons en revue les principales causes, méthodes diagnostiques et possibilités thérapeutiques de l'IPE.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1560-3

## Prise en charge des corps étrangers digestifs

P. Mathys, F. D'Angelo, J.-L. Frossard et P. Richard

**L'** ingestion de corps étrangers est un événement fréquent, potentiellement grevée d'une morbi-mortalité et engendrant des coûts importants. Dans la majorité des cas, les corps étrangers suivent le tube digestif sans complication. Une endoscopie est nécessaire dans 10 à 20% des cas et une intervention chirurgicale pour extraction du corps étranger/ complications dans moins de 1% des cas. Dans cet article, nous traitons de la prise en charge des corps étrangers chez l'adulte et passons en revue leur présentation clinique, leurs complications potentielles, ainsi que les délais et modalités de la prise en charge endoscopique basée essentiellement sur les recommandations de la Société européenne d'endoscopie digestive.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1548-53

## Early TIPS: une revue pratique après 15 ans d'évidence scientifique

T. Shams, E. Moschouri, A. Denys, D. Moradpour, M. Fraga et F. Artru

**L'** es patients hospitalisés pour hémorragie digestive sur hypertension portale ont un risque élevé de mortalité (10-20%). La création d'un shunt portosystémique par voie transjugulaire (TIPS) permet de diminuer le gradient de pression entre le système porte et la circulation systémique (gradient portosystémique) réduisant ainsi le risque hémorragique. Chez des patients sélectionnés à haut risque de non-contrôle et/ou de récidive hémorragique, plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'insertion précoce d'un TIPS (early TIPS) dans les 72 heures suivant l'endoscopie diagnostique. Elles observent en majorité une amélioration de la survie à 6 semaines et 1 an et une diminution du non-contrôle ou de la récidive hémorragique. Nous proposons ici une revue des études disponibles et discutons des limites de cette stratégie en termes d'accessibilité à la technique et d'identification des patients nécessitant encore régulièrement une discussion collégiale au cas par cas.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1554-9

## Adénomes hépatocellulaires: update 2020

É. Romailier, S. Schmidt Kobbe, D. Moradpour et C. Sempoux

**L'** es adénomes hépatocellulaires (AH) sont des tumeurs bénignes du foie rares et connues pour affecter principalement les femmes en âge de procréer prenant une contraception orale. Ils peuvent se compliquer d'hémorragie ou de transformation en carcinome hépatocellulaire, en particulier lorsque la taille de la lésion dépasse 5 cm. L'imagerie par résonance magnétique est la technique la plus spécifique pour caractériser les AH de manière non invasive. La découverte de mutations spécifiques témoignant de l'existence de différents phénotypes d'AH a permis l'établissement d'une classification moléculaire qui a modifié la prise en charge de cette pathologie.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1544-7

## NASH: nouvelle terminologie et nouveautés en 2020

L. Spahr, E. Giostra, F. Negro et N. Goossens

**L'** a stéatopathie non alcoolique (NAFLD) comprend un spectre de pathologies allant de la stéatose hépatique non alcoolique à la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) parfois compliquée d'une fibrose hépatique, voire d'une cirrhose. Afin de proposer un diagnostic avec des critères positifs, un panel d'experts a récemment proposé l'utilisation d'une nomenclature alternative, la stéatopathie associée à la dysfonction métabolique (*Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*, MAFLD) dont l'utilisation reste discutée. D'autre part, la NAFLD est en pleine croissance épidémiologique en Suisse comme ailleurs. Les prochaines années vont probablement voir l'approbation de nouvelles thérapeutiques pour la NAFLD/NASH mais, à l'heure actuelle, la prise en charge reste centrée sur les mesures hygiéno-diététiques et le suivi conjoint par le médecin de premier recours et, si nécessaire, par le spécialiste.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1538-43

## Hépatite D: efficacité des nouvelles thérapies

M. Ongaro, L. Spahr, E. Giostra et F. Negro

**L'** hépatite D chronique est une infection causée par le virus de l'hépatite D, un virus défectueux nécessitant l'infection concomitante des hépatocytes par le virus de l'hépatite B. On estime que 15 à 20 millions d'individus dans le monde pourraient être co-infectés chroniquement par ces deux virus. Le seul traitement disponible est l'interféron alfa pégylé dont l'efficacité est encore insatisfaisante avec des effets indésirables fréquents. Des thérapies ciblant le virus de l'hépatite D sont en développement avec des résultats prometteurs. Parmi eux, les inhibiteurs de l'entrée du virus dans l'hépatocyte, de son assemblage ou encore de sa sécrétion. Cet article fait le point sur les thérapies en développement et leur efficacité.

# Hépatite D: efficacité des nouvelles thérapies

Dr MARIE ONGARO<sup>a</sup>, Prs LAURENT SPAHR<sup>a</sup>, EMILIANO GIOSTRA<sup>a</sup> et FRANCESCO NEGRO<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1538-43

**L'hépatite D chronique est une infection causée par le virus de l'hépatite D, un virus défectueux nécessitant l'infection concomitante des hépatocytes par le virus de l'hépatite B. On estime que 15 à 20 millions d'individus dans le monde pourraient être co-infectés chroniquement par ces deux virus. Le seul traitement disponible est l'interféron alfa pegylé dont l'efficacité est encore insatisfaisante avec des effets indésirables fréquents. Des thérapies ciblant le virus de l'hépatite D sont en développement avec des résultats prometteurs. Parmi eux, les inhibiteurs de l'entrée du virus dans l'hépatocyte, de son assemblage ou encore de sa sécrétion. Cet article fait le point sur les thérapies en développement et leur efficacité.**

## Efficacy of new therapies

*Hepatitis D virus causes chronic hepatitis D. The virus is defective, meaning it requires simultaneous presence of hepatitis B virus within the hepatocytes to complete its viral cycle. Globally, 15 to 20 millions people are estimated to be chronically co-infected by hepatitis B and D viruses. Current therapy remains limited to pegylated interferon alfa, which has an unsatisfactory success rate, several contraindications and many side effects. Drugs directly targeting the hepatitis D virus life cycle are being developed with promising results. These drugs target viral entry into hepatocytes, virion assembly or secretion from infected hepatocytes. This article provides an overview of the newly developed therapies and their efficacy.*

## INTRODUCTION

L'hépatite delta est une infection causée par le virus de l'hépatite D (VHD). La forme chronique de l'hépatite D est l'hépatite virale chronique la plus sévère, avec une évolution rapide de la maladie vers une cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Ce virus est défini comme étant défectueux, car il nécessite la machinerie cellulaire de l'hôte et la présence concomitante du virus de l'hépatite B (VHB) dans l'hépatocyte infecté afin de compléter son cycle infectieux. Ces caractéristiques complexifient l'élaboration d'une thérapie ciblée spécifiquement contre le VHD, et à l'heure actuelle, l'unique thérapie recommandée se limite à l'interféron alfa (IFN- $\alpha$ ) pegylé, dont l'efficacité à long terme est insatisfaisante avec de nombreux effets indésirables liés à son activité systémique. Plusieurs molécules sont en développement et ciblent plus spécifiquement les étapes clés du cycle viral. Cet article

fait état des avancées concernant les nouvelles thérapies de l'hépatite D chronique et de leur efficacité.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence mondiale de l'infection chronique par le VHB est estimée à 3,6%, ce qui correspond à 248 millions d'individus infectés.<sup>1</sup> Plusieurs méta-analyses se sont intéressées à la prévalence de la co-infection des hépatites B et D: la dernière estime que 12 millions d'individus, soit 0,16% de la population mondiale, pourraient être infectés par les virus des hépatites B et D.<sup>2</sup> La prévalence de l'hépatite D parmi les individus porteurs d'un antigène de surface du VHB (*Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg)) varie entre 4,5 et 10,6%, avec des chiffres augmentés dans certains sous-groupes, comme les utilisateurs de drogue intraveineuse, les hémodialysés et les travailleurs du sexe.<sup>2,3</sup> Grâce à la vaccination contre le VHB, la prévalence de l'hépatite D a fortement diminué dans les pays occidentaux, mais elle reste élevée dans les pays de l'Europe de l'Est, en Afrique centrale, en Amérique du Sud et en Mongolie, pays où la prévalence de l'hépatite D chez les porteurs du VHB est la plus élevée au monde et estimée à 36,9%.<sup>2</sup>

## HISTOIRE NATURELLE

Le VHD nécessite la présence du VHB pour compléter son cycle viral chez l'hôte. Les modes de transmission sont similaires à ceux de l'hépatite B, c'est-à-dire principalement de manières parentérale (drogues injectées, hémodialyse, transfusion) et sexuelle. On distingue deux patterns d'infection: soit il s'agit d'une co-infection par les deux virus (infection simultanée), soit d'une surinfection par le VHD lors d'une infection chronique par le VHB. Dans le premier cas, on observe une élimination spontanée des deux pathogènes chez 95% des individus infectés, après une hépatite aiguë B-D. Lors d'une surinfection, on observe d'abord une hépatite D aiguë, suivie par une infection chronique des deux virus chez environ 80% des cas.<sup>4</sup>

L'hépatite D chronique est la forme d'hépatite virale chronique la plus sévère, avec un risque de cirrhose et de décès multiplié par trois et deux respectivement, comparée à la mono-infection par le VHB.<sup>5</sup> Contrairement aux virus des hépatites B et C dont le rôle oncogène est clairement établi, la participation du VHD au développement du carcinome hépatocellulaire est débattue. Toutefois, une récente méta-analyse, qui inclut 93 études de 36 pays différents avec 98 289 patients, a mis en évidence une augmentation significative du risque de

<sup>a</sup> Services de gastroentérologie et hépatologie et de pathologie clinique, HUG, 1211 Genève 14  
francesco.negro@hcuge.ch | marie.ongaro@hcuge.ch  
laurent.spahr@hcuge.ch | emiliano.giostra@hcuge.ch

C: 1 ml d'Iberogast contient: iberidis amarae recentis extractum ethanolicum liquidum (6:1) 0,15 ml; extractum ethanolicum liquida (3:1) 0,1 ml; cardui mariae 0,1 ml; chelidoni herbae 0,1 ml; menthae piperitae 0,05 ml; ad solutionem pro 1 ml coresp. ethanolicum 31% V/V. **I:** Troubles gastro-intestinaux fonctionnels (dyspepsie et colon irritable). **P/M/A:** Agiter le flacon avant l'emploi. **Adultes/adolescents des 12 ans et plus:** 20 gouttes 3 fois par jour avant ou pendant les repas dans un peu d'eau. **O:** Hypersensibilité à l'un des composants du produit. Grossesse, allaitement. **Pr/ce:** Hépatopathies. Autres médicaments pouvant avoir des effets négatifs sur le foie ou les valeurs hépatiques. Sur ordonnance médicale chez les enfants de 6 à 12 ans. **IA:** Aucune connue. **E:** Très rare: Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, défense respiratoire ou troubles circulatoires), cas isolés de lésions hépatiques, insuffisance hépatique aigüe, hépatite et effets négatifs sur les valeurs des transaminases ou de la bilirubine). **Liste D:** Pour des informations détaillées: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

**Bibliographie:** 1 Meizer J et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. Am J Gastroenterol 2004;19(3):271-9. 3 Pillichewicz AN, et al. STW 5 (Iberogast) - a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenscr 2013;163(3-4): 21-5. 4 Ottlinger B, et al. STW 5 (Iberogast®) - a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(3):271-9. 5 Marin F, Mallertheimer P. Functional Gastrointestinal Disorders: Complex treatments for Complex Pathophysiological Mechanisms, Dig Dis 2017;35:1-4. 6 Liu C-Y, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil. 2004;16:759-64. 7 [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

# Iberogast®

en cas de **dyspepsie** et de **colon irritable**

- bien toléré<sup>1,2</sup>
- convient à un traitement prolongé<sup>4,5</sup>

- spasmolytique<sup>3</sup>
- prokinétique<sup>3</sup>
- en cas de douleurs épigastriques<sup>5,6,7</sup>



20 ml, 50 ml, 100 ml  
remboursé par les caisses

le seul médicament pour les deux indications<sup>7</sup>

Titulaire de l'autorisation:



Bayer (Schweiz) AG  
8045 Zürich

Commercialisation:

Permamed SA  
4106 Therwil

permamed  
l'entreprise pharmaceutique indépendante



carcinome hépatocellulaire chez les patients infectés par les virus des hépatites B et D comparés à la mono-infection par le VHB.<sup>6</sup> Ces éléments soulèvent l'importance de développer une thérapie ciblant le VHD.

## CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES DU VIRUS DE L'HÉPATITE D

Le VHD est un petit virus de 35 à 37 nm qui est composé de deux éléments: une enveloppe et une ribonucléoprotéine (RNP). L'enveloppe contient les antigènes de surface du VHB (HBsAg), alors que la RNP est formée du génome viral propre au VHD, un acide ribonucléique (ARN) simple brin circulaire de 1679 nucléotides, complexé avec les deux isoformes de la protéine du VHD, une courte (*Small Antigen – Hepatitis Delta Virus (S-HDAg)*) et une longue (*Large Antigen – Hepatitis Delta Virus (L-HDAg)*). Le génome viral contient l'information génétique pour la synthèse de cette seule protéine virale, dénuée d'activité enzymatique.<sup>7-10</sup> La machinerie cellulaire est

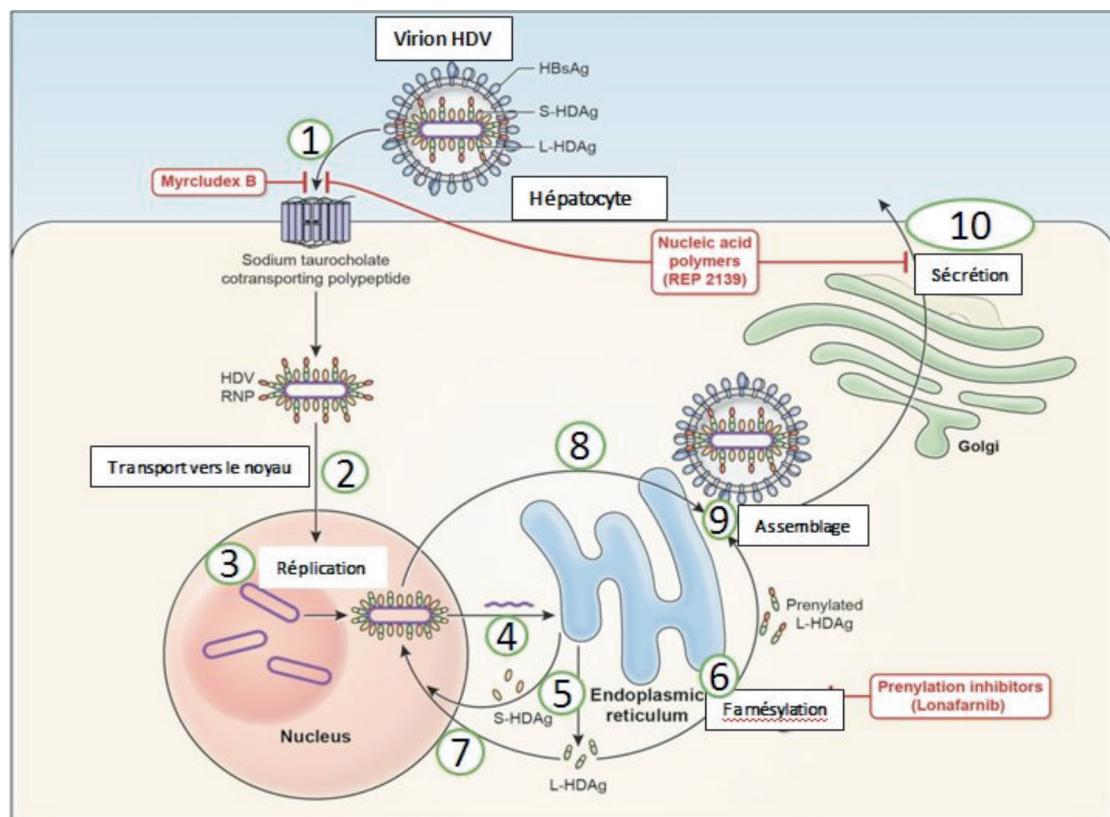
nécessaire pour toutes les étapes de la réplication, mais le VHD se réplique dans l'hépatocyte indépendamment de la présence du VHB. Cependant, la production d'une particule virale avec un potentiel infectieux est dépendante de la co-infection par le VHB puisque le VHD emprunte les protéines de surface HBsAg pour l'assemblage de l'enveloppe entourant ses virions. Cette étape est nécessaire à sa libération hors de l'hépatocyte et à son adhésion au futur hépatocyte à infecter.<sup>5</sup>

Les thérapies en développement sont ciblées sur les étapes clés du cycle viral détaillées ci-dessous. Elles agissent sur l'attachement du virus à l'hépatocyte (bulévirtide), sur l'assemblage du virus en interférant avec l'étape de farnésylation (lonafarnib) et sur sa sécrétion hors de l'hépatocyte (polymères d'acides nucléiques).

Concernant le cycle viral (figure 1), l'attachement du VHD à l'hépatocyte se fait par une liaison spécifique au récepteur *Sodium Taurochlorate Cotransporting Polypeptide* (NTCP).<sup>11</sup> La RNP est relarguée dans le cytoplasme puis transportée vers le

**FIG 1** Cycle viral et cibles thérapeutiques

- 1) Liaison spécifique de l'antigène HBs au récepteur NTCP.
  - 2) Libération de la ribonucléoprotéine (RNP) dans le cytoplasme de l'hépatocyte et transport vers le noyau.
  - 3) Réplication virale et synthèse de l'antigénome par la polymérase à ARN cellulaire.
  - 4) Transport de l'antigénome vers le réticulum endoplasmique.
  - 5) Traduction de l'antigénome en L-HDAg (via l'enzyme ADAR1) et du génome en S-HDAg.
  - 6) Modification post-traductionnelle du domaine C-terminal de L-HDAg par une farnésylation.
  - 7) Assemblage de L-HDAg avec le génome viral.
  - 8) Transport de la RNP vers le cytoplasme.
  - 9) Assemblage de la RNP avec les protéines d'enveloppe virale par une interaction entre l'antigène HBs et les L-HDAg farnésylés.
  - 10) Sécrétion du virus.
- Myrcludex B: inhibiteur d'entrée cellulaire; NAP (polymères d'acides nucléiques): inhibiteurs de la sécrétion d'AgHBs; Lonafarnib: inhibiteur de l'assemblage et d'entrée cellulaire.
- VHD: virus de l'hépatite D; HBsAg: Hepatitis B Surface Antigen – antigène de surface du VHB; L-HDAg: Large Antigen – Hepatitis Delta Virus; NTCP: Sodium Taurochlorate Cotransporting Polypeptide; RNP: ribonucléoprotéine; S-HDAg: Small Antigen – Hepatitis Delta Virus.



(Adaptée de réf.<sup>40</sup>).

noyau. Ici, l'ARN polymérase de l'hépatocyte est utilisé afin de transcrire, à partir du génome viral, un ARN messager qui servira à la synthèse d'abord de l'isoforme courte de l'HDAg. L'ARN polymérase cellulaire va également utiliser le génome viral pour produire des antigénomes, nécessaires à la synthèse d'une nouvelle génération de génomes, mais également à la genèse d'une version modifiée de l'ARN messager, amenant à la synthèse de l'isoforme longue de l'HDAg. Cette isoforme subit une modification post-traductionnelle, la farnésylation, étape indispensable qui permettra son interaction avec l'HBsAg emprunté du VHB co-infectant. Les deux isoformes de l'HDAg s'associent au génome en formant la RNP mentionnée ci-dessus, et l'interaction successive de l'isoforme longue de l'HDAg avec l'HBsAg permettra l'assemblage des particules virales infectieuses, ensuite relâchées hors de l'hépatocyte.<sup>9-17</sup>

## TRAITEMENTS ACTUELS

La seule option disponible pour le traitement de l'hépatite D chronique repose sur l'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) pégylé en monothérapie pendant 48 semaines.<sup>18</sup> Ce traitement est souvent mal toléré, avec les effets indésirables connus, liés à son activité systémique et se manifestant par une asthénie majeure, un syndrome pseudo-grippal, des atteintes hématologiques et une augmentation du risque infectieux. De plus, les études montrent une efficacité modérée avec une réponse virologique (ARN du VHD non détecté dans le sérum 24 semaines après la fin du traitement) de 15 à 40%,<sup>19-20</sup> avec des rechutes tardives observées chez plus de 50% des patients initialement répondeurs.<sup>21</sup> Une augmentation de la dose ou de la durée du traitement n'a pas montré une efficacité accrue.<sup>22</sup> Les analogues nucléotidiques traditionnellement utilisés pour le traitement de l'hépatite B ne montrent pas d'efficacité en monothérapie sur le VHD et leur combinaison avec l'IFN- $\alpha$  pégylé n'améliore pas le taux de réponse virologique.<sup>23,24</sup> En résumé, la seule option thérapeutique est relativement peu efficace avec des effets secondaires importants, ce qui renforce la nécessité de développer une thérapie plus efficace et plus ciblée.

## NOUVELLES THÉRAPIES ET LEUR EFFICACITÉ

### Interféron lambda pégylé

L'interféron lambda (IFN- $\lambda$ ) a une activité antivirale ciblée sur le foie en raison de l'expression de son récepteur au niveau hépatocytaire et de manière limitée au niveau des cellules hématopoïétiques et du système nerveux central. Par opposition au traitement classique par l'IFN- $\alpha$ , cette caractéristique aurait l'avantage de réduire les effets indésirables. Une première étude chez les patients mono-infectés par le VHB avait montré des résultats intéressants, avec une réponse virologique précoce plus importante dans le groupe traité par IFN- $\lambda$ , mais une réponse globale à long terme plus importante dans le bras traité par l'IFN- $\alpha$  pégylé, avec des effets indésirables majeurs similaires dans les deux bras.<sup>25</sup>

Deux études se sont intéressées à l'efficacité de l'IFN- $\lambda$  chez les patients infectés par les virus de l'hépatite D, avec des résultats encourageants. L'étude LIMT HDV a testé l'IFN- $\lambda$  en monothérapie où l'on a observé un taux de réponse virolo-

gique soutenue de 36% à 24 semaines dès l'arrêt du traitement, et avec des effets indésirables généralement de grade 1 (principalement symptômes grippaux et élévation de la bilirubine sans décompensation hépatique associée).<sup>26</sup> La seconde étude (LIFT HDV) a associé l'IFN- $\lambda$  au lonafarnib combiné au ritonavir, permettant d'atteindre une charge virale non détectée chez plus de 50% des patients traités et une baisse d'au moins 2 log de la charge virale chez 95% des sujets. Les auteurs ont observé des effets indésirables fréquents, principalement digestifs et hématologiques.<sup>27</sup>

### Inhibiteurs de l'entrée: bulévirtide

Le bulévirtide est une molécule administrée en sous-cutané et dont l'action est d'empêcher l'entrée des virus des hépatites B et D dans l'hépatocyte en bloquant le récepteur NTCP. Une étude de phase Ib/IIa, incluant 24 patients chroniquement infectés par le VHD, a démontré une baisse de la viremie de l'hépatite D après 24 semaines de traitement. L'effet antiviral était plus marqué dans le groupe traité par une combinaison de bulévirtide et d'IFN- $\alpha$  pégylé avec un ARN du VHD non détecté chez 5 patients sur 7 comparés à 2 patients sur 7 dans les bras de traitement par bulévirtide ou IFN- $\alpha$  pégylé donnés en monothérapie.<sup>28</sup> Une autre étude a mis en évidence une réponse virale soutenue de 40% lorsque cette même association de traitement a été prolongée à 48 semaines.<sup>29</sup>

L'efficacité du bulévirtide sur la baisse de l'ARN du VHD a également été testée en association avec le ténofovir, un analogue nucléotidique ayant une activité antivirale contre le VHB. Les auteurs ont constaté une efficacité dose-dépendante avec une baisse d'au moins 2 log observée chez 76% des patients traités à la plus haute dose de bulévirtide mais avec une rechute systématique à l'arrêt du traitement.<sup>30</sup> Une étude de phase 3 est en cours afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement prolongé à 144 semaines.

### Inhibiteurs d'assemblage viral: lonafarnib

Le lonafarnib est un inhibiteur de la farnésylation, l'étape post-traductionnelle de l'isoforme longue de l'HDAg permettant l'ajout d'un groupe farnésyl sur son extrémité C-terminale.<sup>16</sup> Cette étape est essentielle à l'interaction entre L-HDAg et HBsAg.<sup>17</sup> En inhibant cette étape, l'assemblage du virion et sa sécrétion hors de l'hépatocyte sont impossibles et le virus perd son potentiel infectieux.

Un premier essai clinique a montré une diminution dose-dépendante de l'ARN viral circulant avec une diminution moyenne -1,54 log UI/ml après 28 jours de traitement dans le groupe avec la dose la plus élevée. Cependant, la rechute est systématique à l'arrêt du traitement et les effets indésirables, principalement digestifs, sont fréquents, mais d'intensité faible à modérée.<sup>31</sup> En raison d'effets secondaires importants, un essai (LOWR-1) a évalué l'efficacité et les effets indésirables du lonafarnib associé au ritonavir, un inhibiteur du cytochrome P4503A4. Cette combinaison permet d'administrer le lonafarnib à une posologie plus faible et d'atteindre des taux sériques de lonafarnib suffisants pour être efficace. Les résultats sont encourageants car ils montrent un effet identique sur la baisse de la charge virale du VHD et une diminution des effets indésirables.<sup>32</sup> Plusieurs essais ont évalué les meilleures

dosages et combinaisons médicamenteuses (LOWR-2/3/4). Le régime comprenant une combinaison de lonaferib avec ritonavir et IFN- $\alpha$  pégylé semble donner les meilleurs résultats avec une baisse moyenne de la virémie de 5,57 log UI/ml et un taux de négativation de l'ARN du VHD de 60%. Toutefois, les effets indésirables, principalement gastro-intestinaux, demeurent fréquents. Une stratégie de majoration progressive de la thérapie est proposée par les auteurs pour diminuer ces effets indésirables.<sup>33-35</sup>

### Inhibiteurs de la sécrétion de l'HBsAg: polymères d'acides nucléiques

Bien que le mécanisme d'action des polymères d'acides nucléiques (*Nucleic Acid Polymers* (NAP)) ne soit pas entièrement compris, il semblerait que ces molécules aient une action antivirale importante en inhibant l'entrée du virus dans l'hépatocyte et la sécrétion de l'HBsAg.<sup>36-38</sup> Un essai de phase 2 non randomisé, incluant 12 patients, avait pour objectif primaire de tester la sécurité du traitement par un polymère d'acide nucléique (REP 2139) combiné à l'IFN- $\alpha$  pégylé. Cet essai a confirmé la sécurité de ce traitement, mais également son efficacité à moyen terme, puisque 7 patients sur les 12 enrôlés avaient un ARN indétectable 12 mois après l'arrêt du traitement ainsi qu'une séroconversion de HBsAg à anti-HBs chez 5 des 12 patients.<sup>39</sup> Plusieurs essais sont attendus pour confirmer ces résultats prometteurs sur un collectif plus large.

### CONCLUSION

L'hépatite D chronique est l'hépatite virale chronique la plus sévère avec une évolution rapide vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Le seul médicament disponible à l'heure actuelle est l'IFN- $\alpha$  pégylé, dont l'efficacité limitée et les effets secondaires importants sont bien connus. Ces

aspects soulèvent l'importance de poursuivre la recherche vers un traitement plus ciblé et mieux toléré. Les nouvelles thérapies en développement ont l'avantage d'être ciblées sur le cycle viral du VHD. Il s'agit de: 1) un inhibiteur de l'entrée dans l'hépatocyte, le bulévirtide, dont les premiers résultats sont prometteurs avec peu d'effets indésirables rapportés; 2) un inhibiteur de l'assemblage qui interfère avec l'étape posttraductionnelle de farnésylation de l'HDAg, le lonaferib, dont les résultats d'efficacité sont intéressants, même si accompagnés par des effets indésirables fréquents; 3) des inhibiteurs de la sécrétion de l'HBsAg, les polymères d'acides nucléiques, dont les premiers résultats montrent notamment une séroconversion de HBsAg à anti-HBs, mais testés sur un petit collectif de patients; 4) l'IFN- $\lambda$ , avec un profil de sécurité amélioré par rapport à l'IFN- $\alpha$ . Plusieurs essais sont en cours afin d'évaluer l'efficacité des thérapies de manière combinée ou sur le plus long terme avec l'objectif optimal d'éradiquer l'infection au VHD.

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

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hépatite D chronique est une infection causée par le virus de l'hépatite D. C'est la forme d'hépatite chronique la plus sévère
- Le traitement par interféron- $\alpha$  pégylé est l'unique option thérapeutique disponible, avec cependant des effets indésirables fréquents, plusieurs contre-indications et un faible taux de succès
- Des thérapies ciblant différentes étapes du cycle cellulaire sont en développement avec des résultats encourageants. Elles ciblent l'entrée du virus dans l'hépatocyte, son assemblage et sa sécrétion hors de l'hépatocyte

1 Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-55.

2 Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;S0168-827820302208.

3 Chen H-Y, Shen D-T, Ji D-Z, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68:512-21.

4 \*\*Negro F. Hepatitis D Virus Coinfection and Superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a021550.

5 Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016;64:S102-16.

6 Alfaiate D, Clément S, Gomes D, et al. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol* 2020;S0168-8278(20)30129-X.

7 Wang KS, Choo Q-L, Weiner AJ, et al. Structure, sequence and expression of

the hepatitis delta viral genome. *Nature* 1986;323:508-14.

8 Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos A de O, et al. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J* 2017;14:177.

9 \*Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on Hepatitis Delta Virus replication. *Antiviral Res* 2020;179:104812.

10 Weiner AJ, Choo QL, Wang K-S, et al. A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p248 and p278. *J Virol* 1988;62:6.

11 Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife* 2012;1:e00049.

12 Modahl LE, Macnaughton B, Zhu N, et al. RNA-Dependent Replication and Transcription of Hepatitis Delta Virus RNA Involve Distinct Cellular RNA Polymerases. *Mol Cell Biol* 2000;20:6030-9.

13 Chang J, Nie X, Chang HE, et al. Transcription of Hepatitis Delta Virus RNA by RNA Polymerase II. *J Virol* 2008;82:11118-27.

14 Li YJ, Macnaughton T, Gao L, et al. RNA-Templated Replication of Hepatitis Delta Virus: Genomic and Antigenomic RNAs Associate with Different Nuclear Bodies. *J Virol* 2006;80:6478-86.

15 Casey JL. Control of ADAR1 editing of hepatitis delta virus RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012;353:123-43.

16 Casey PJ. The hepatitis delta virus large antigen is farnesylated both in vitro and in animal cells. *J Biol Chem* 1996;271:4569-72.

17 Hwang SB, Lai MM. Isoprenylation mediates direct protein-protein interactions between hepatitis large delta antigen and hepatitis B virus surface antigen. *J Virol* 1993;67:7659-62.

18 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

19 Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-20.

20 Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H, Treatment Options for Hepatitis Delta Virus Infection. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:31-8.

21 Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87-97.

22 Heller T, Rotman Y, Koh C, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:93-104.

23 Wedemeyer H, Erhardt A, Gürel S, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis Delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.

24 Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:275-86.

25 Chan HLY, Ahn SH, Chang T-T, et al. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized phase 2b study (LIRA-B). *J Hepatol* 2016;64:1011-9.

26 Etzion O, Hamid SS, Lurie Y, et al. End of study results from LIMT HDV study:

36% durable virologic response at 24 weeks post-treatment with pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 2019;70(Suppl):e32.

27 Koh C, Da BL, Surana P, et al. A phase 2 study of Lonafarnib, Ritonavir and peginterferon lambda for 24 weeks: interim end-of-treatment results from the LIFT HDV study. *Hepatology* 2019;L08.

28 \*Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490-8.

29 Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, et al. Interim results of a multicentre, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with peg-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol* 2019;70(Suppl):e81.

- 30 Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol* 2018;68:S3.
- 31 \*Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1167-74.
- 32 Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018;67:1224-36.
- 33 Yurdaydin C, Idilman R, Keskin O, et al. A phase 2 dose-optimization study of lonafarnib with ritonavir for the treatment of chronic delta hepatitis – end of treatment results from the LOWR HDV-2 study. *J Hepatol* 2017;66:S33-4.
- 34 Koh C, Surana P, Han T, et al. A phase 2 study exploring once daily dosing of ritonavir boosted lonafarnib for the treatment of chronic delta hepatitis – end of study results from the LOWR HDV-3 study. *J Hepatol* 2017;66:S101-2.
- 35 Wedemeyer H, Port K, Deterding K, et al. A phase 2 dose-escalation study of lonafarnib plus ritonavir in patients with chronic hepatitis D: final results from the lonafarnib with ritonavir in HDV-4 (LOWR HDV-4) study. *J Hepatol* 2017;66:S24.
- 36 Matsumura T, Hu Z, Kato T, et al. Amphiphatic DNA polymers inhibit hepatitis C virus infection by blocking viral entry. *Gastroenterology* 2009;137:673-81.
- 37 Beilstein F, Blanchet M, Vaillant A, et al. Nucleic acid polymers are active against Hepatitis Delta Virus infection in vitro. *J Virol* 2018;92:e01416-17.
- 38 Vaillant A. Nucleic acid polymers:

Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res* 2016;133:32-40.

39 \*Bazinet M, Pânteia V, Cebotarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:877-89.

40 Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterology Rep* 2019;7:231-45.

\* à lire

\*\* à lire absolument

## Real World Evidence

# Effectiveness and safety of adalimumab biosimilar ABP 501 in Crohn's disease: an observational study



Davide Giuseppe Ribaldone<sup>1</sup>, Gian Paolo Caviglia<sup>1</sup>, Rinaldo Pellicano<sup>2</sup>, Marta Verner<sup>3</sup>, Giorgio Maria Saracco<sup>1</sup>, Mario Morino<sup>4</sup> and Marco Astegiano<sup>5</sup>. Departments of<sup>1</sup> Medical Sciences and<sup>4</sup> Surgical Sciences. University of Turin. Turin, Italy.<sup>2</sup> Unit of Gastroenterology. Molinette Hospital. Turin, Italy.<sup>3</sup> First Department of Internal Medicine. IRCCS Policlinico San Matteo. University of Pavia. Pavia, Italy.<sup>5</sup> Department of General and Specialist Medicine. Gastroenterologia-U. Città della Salute e della Scienza di Torino. Turin, Italy



REV ESP ENFERM DIG 2020;112(3):195-200; DOI: 10.17235/reed.2020.6693/2019  
[www.dx.doi.org/10.17235/reed.2020.6693/2019](http://www.dx.doi.org/10.17235/reed.2020.6693/2019)

Scannez le code QR et lisez l'étude!

## Elements clés de l'étude

- Etude observationnelle, indépendante du fabricant (Amgen), menée sur 87 patients
- Première étude publiée sur l'utilisation d'AMGEVITA® dans la maladie de Crohn
- Confirmation de l'efficacité et de l'innocuité chez les patients naïfs et chez ceux ayant changé de traitement (patients switch)

L'étude ayant été menée dans l'UE, certaines informations, indications ou dosages mentionnés dans l'étude peuvent différer de l'autorisation de mise sur le marché suisse. AMGEVITA® (Adalimumab), Catégorie de remise B. Pour de plus amples informations, veuillez consulter l'information professionnelle sur: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).



Titulaire de l'autorisation:

Amgen Switzerland AG

Suurstoffi 22, CH-6343 Rotkreuz

© 2020 AMGEN. Rotkreuz, Switzerland.

Tous droits réservés.

CH-AMB-0520-00004

# NASH: nouvelle terminologie et nouveautés en 2020

Prs LAURENT SPAHR<sup>a</sup>, EMILIANO GIOSTRA<sup>a</sup>, FRANCESCO NEGRO<sup>a</sup> et Dr NICOLAS GOOSSENS<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1544-7

**La stéatopathie non alcoolique (NAFLD) comprend un spectre de pathologies allant de la stéatose hépatique non alcoolique à la stéatohépatite non alcoolique (NASH) parfois compliquée d'une fibrose hépatique, voire d'une cirrhose.** Afin de proposer un diagnostic avec des critères positifs, un panel d'experts a récemment proposé l'utilisation d'une nomenclature alternative, la stéatopathie associée à la dysfonction métabolique (*Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*, MAFLD) dont l'utilisation reste discutée. D'autre part, la NAFLD est en pleine croissance épidémiologique en Suisse comme ailleurs. Les prochaines années vont probablement voir l'approbation de nouvelles thérapeutiques pour la NAFLD/NASH mais, à l'heure actuelle, la prise en charge reste centrée sur les mesures hygiéno-diététiques et le suivi conjoint par le médecin de premier recours et, si nécessaire, par le spécialiste.

## NASH: new terminology and what else is new in 2020

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes a spectrum of hepatic pathology ranging from non-alcoholic fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) occasionally complicated with hepatic fibrosis or even cirrhosis. In order to propose a diagnosis with positive criteria, a panel of experts recently proposed the use of an alternative nomenclature, metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) whose use remains debated. In addition, in Switzerland and elsewhere, there is strong epidemiological growth of NAFLD. The next years will probably see the approval of new therapies for NAFLD/NASH but, at present, management remains focused on lifestyle interventions and joint monitoring by the primary care physician and, when necessary, the specialist.*

## INTRODUCTION

La stéatopathie non alcoolique (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) comprend un spectre de pathologies hépatiques allant de la stéatose hépatique non alcoolique à la stéatohépatite non alcoolique (*Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH) parfois compliquée d'une fibrose hépatique, voire d'une cirrhose. Plusieurs revues récentes,<sup>1,2</sup> y compris dans cette revue, ayant déjà traité de la prise en charge de cette pathologie émergente, notre but ici est de discuter les nouveautés dans la définition, l'épidémiologie et la prise en charge des patients atteints de NAFLD, et d'offrir une vision sur les perspectives futures qui s'offrent pour le clinicien et les patients sur les prochaines années.

<sup>a</sup> Service de gastroentérologie et hépatologie, Centre des affections hépato-biliaires et pancréatique, HUG, 1211 Genève 14  
laurent.spahr@hcuge.ch | emiliano.giostra@hcuge.ch  
francesco.negro@hcuge.ch | nicolas.goossens@hcuge.ch

## MAFLD OU NAFLD: AFFAIRE DE DÉFINITION

À l'heure actuelle, la définition de la NAFLD telle que rapportée dans la plupart des recommandations et publications récentes est basée sur la présence d'une stéatose (gouttelettes lipidiques) dans plus de 5% des hépatocytes en l'absence de consommation d'alcool importante et d'autres causes connues de maladie du foie.<sup>3</sup> Toutefois, l'absence de traitement pharmacologique disponible, la très haute prévalence de cette pathologie associée avec la sédentarité, le surpoids et la résistance à l'insuline ont mis en exergue le besoin de développer des critères «positifs» pour le diagnostic plutôt que de se baser sur des critères «négatifs» tels que l'absence de consommation alcoolique à risque ou l'absence d'autres pathologies hépatiques. Par ailleurs, le manque de critères «positifs» pour cette pathologie est également perçu comme un frein pour le développement et l'inclusion de patients dans les études cliniques pour cette pathologie et n'est plus vraiment compatible avec les dernières données physiopathologiques, qui soulignent que la coexistence avec d'autres pathologies hépatiques est possible, voire fréquente.

Dans ce contexte, un panel d'experts a proposé l'utilisation d'une nomenclature alternative, la stéatopathie associée à la dysfonction métabolique (*Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*, MAFLD).<sup>4,5</sup> Les critères proposés pour un diagnostic positif de MAFLD sont basés sur des preuves histologiques (biopsie), d'imagerie ou de biomarqueurs sanguins d'accumulation de graisse dans le foie (stéatose hépatique) en plus de l'un des trois critères suivants, à savoir le surpoids/ l'obésité, la présence d'un diabète de type 2 (DT2), ou la preuve d'une dérégulation métabolique (**figure 1A**). Cette dernière est définie par la présence d'au moins deux facteurs de risque métaboliques comme spécifié dans la **figure 1A**.

Une autre problématique est le diagnostic de la cirrhose liée à la NAFLD/MAFLD, car chez certains patients atteints de cirrhose due à une NAFLD, la stéatose peut être absente. Cependant, ces patients doivent être considérés comme faisant partie du spectre des MAFLD parce qu'ils présentent les mêmes facteurs de risque de maladie hépatique que les patients atteints de cirrhose typique liée aux MAFLD et donc probablement les mêmes facteurs de dysfonctionnement métabolique. Très probablement, ces patients sont simplement diagnostiqués à un stade ultérieur, lorsque les signes histologiques typiques de stéatose, d'inflammation et de lésions hépatocytaires ont disparu. Il est donc proposé que les patients atteints de cirrhose avec des niveaux de stéatose faibles ou indétectables et qui répondent aux critères de diagnostic proposés pour la MAFLD soient considérés comme souffrant d'une cirrhose liée à la MAFLD, et d'éviter l'utilisation du terme «cirrhose cryptogénique» qui prête à confusion.

Un autre changement de paradigme proposé pour le diagnostic de MAFLD est que l'exclusion d'autres étiologies d'hépatopathie, telles que les hépatites virales, une consommation excessive d'alcool et d'autres causes, n'est plus nécessaire pour porter le diagnostic de MAFLD (figure 1B). En effet, vu l'augmentation de la prévalence de MAFLD, elle coexiste souvent avec d'autres causes de maladies hépatiques et il semble arbitraire de ne pas prendre en compte des causes multiples.

Bien qu'il soit probable que la MAFLD reflète plus précisément les facteurs de risque associés au développement d'une pathologie hépatique, il faut toutefois noter que cette nouvelle nomenclature reste un avis d'expert et a été contestée par certains auteurs. Ces auteurs soulignent que le changement de nomenclature pourrait entraîner une confusion chez les non-spécialistes et les patients et également affecter le développement des biomarqueurs et des nouvelles thérapies. Dans l'ensemble, ces critiques suggèrent que ce changement de nomenclature est trop précoce et doit être davantage discuté.<sup>6</sup> Seul l'avenir nous dira finalement si la communauté scientifique adoptera pleinement cette nouvelle terminologie.

## ÉPIDÉMIOLOGIE: UNE PATHOLOGIE EN PLEINE CROISSANCE

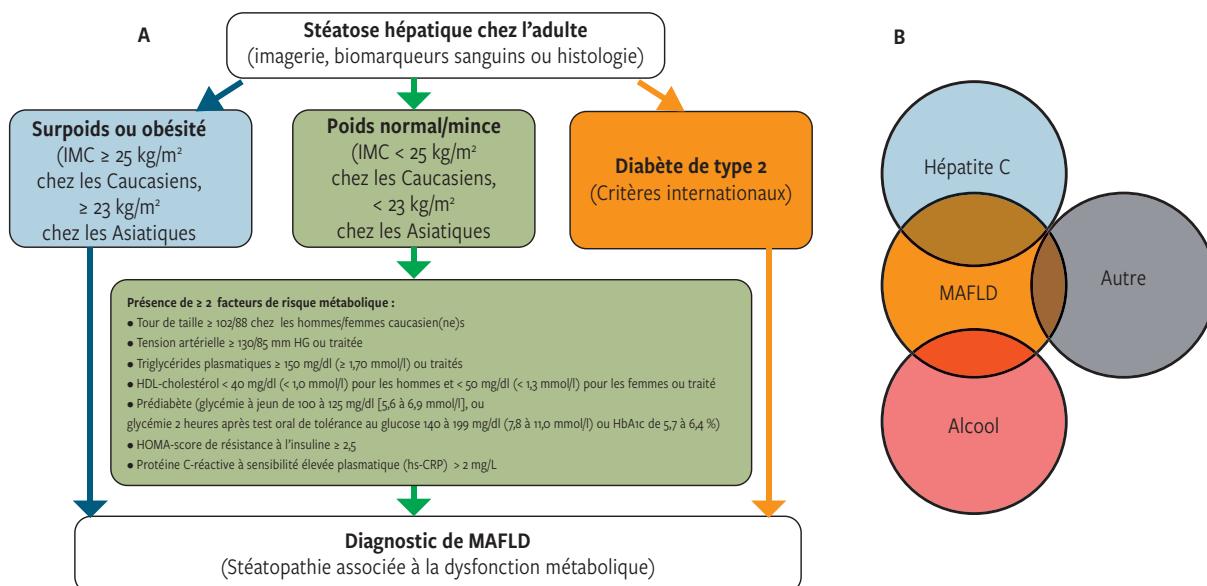
La NAFLD est la pathologie hépatique la plus fréquente mondialement, avec une prévalence globale estimée à 25%, particulièrement élevée au Moyen-Orient et en Amérique du Sud, et plus faible en Afrique.<sup>7</sup> Des données récentes ont

affiné ces observations et permis de mieux se rendre compte de l'évolution de cette pathologie lors des dernières décennies. Par exemple, dans la cohorte populationnelle *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) aux États-Unis, sur une période de 30 ans, des chercheurs ont trouvé que la prévalence de NAFLD n'a cessé de croître, passant de 20% en 1998-2004 à 31,9% en 2013-2016, alors que celle des autres maladies hépatiques était stable (maladie alcoolique du foie et hépatite B) ou avait diminué (hépatite C) entre 1988 et 2016.<sup>8</sup> Cette augmentation de la prévalence de la NAFLD était associée à une hausse des taux d'obésité (prévalence de 22% en 1988-1994 et de 38,9% en 2013-2016) et du DT2 (7,2% en 1988-1994 et 13,5% en 2013-2016). Vu la forte association entre le DT2 et la NAFLD ainsi que la progression de cette dernière, une revue systématique récente a récemment mieux permis de caractériser l'association intriquée entre ces deux pathologies.<sup>9</sup> Parmi 80 études de 20 pays incluant 49 419 participants, la prévalence mondiale de la NAFLD chez les patients atteints de DT2 était de 55% alors que la prévalence de la NASH atteignait 37%. Bien qu'il puisse y avoir des biais dans ces études, ce qui frappe encore plus était la prévalence élevée de la fibrose avancée (c'est-à-dire la fibrose F3 ou la cirrhose) de 17% chez les patients diabétiques. Ceci pose la question du dépistage de la NAFLD, particulièrement dans ses formes avancées, chez les sujets diabétiques ou avec syndrome métabolique comme proposé par les recommandations jointes des Sociétés européennes d'hépatologie, de diabétologie et de l'obésité.<sup>3</sup> Bien qu'il y ait une prise de conscience récente pour ce dépistage, en particulier chez les sujets diabétiques, les modalités exactes et la population spécifique à dépister restent à définir.

FIG 1

Définition de la MAFLD

A. Algorithme pour le diagnostic de la MAFLD. B. Contrairement à la définition de la NAFLD qui exclut les autres causes d'hépatopathie, la MAFLD peut exister concomitamment à une autre cause de maladie hépatique telle que l'hépatite C, l'hépatopathie liée à l'alcool ou d'autres étiologies. HOMA-score calculé à l'aide de la valeur plasmatique de l'insuline et la glycémie (par exemple, <https://sas1.unibas.ch/11calculators-HOMA.php>). HbA1c: hémoglobine glyquée; HOMA-score: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; hs-CRP: High-Sensitivity C-Reactive Protein; IMC: indice de masse corporelle; HDL: lipoprotéines de haute densité; MAFLD: Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease – stéatopathie associée à la dysfonction métabolique; NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – stéatopathie non alcoolique.



(Adaptée et traduite de réf.<sup>5</sup>).

Vu l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du DT2, des travaux de modélisation, basés sur des modèles de Markov, ont tenté de prédire la progression de la NAFLD dans différentes régions du monde. Par exemple, en Chine, ces modèles ont prédit une augmentation de la prévalence de la NAFLD de 18 et 22% entre 2016 et 2030 alors qu'aux États-Unis les prévalences estimées étaient de 26 et 28% respectivement.<sup>10</sup> Un travail similaire a été effectué en Suisse, basé sur des estimations de l'évolution de la prévalence de l'obésité dans ce pays. Dans ce travail, nous avons estimé une faible progression de la prévalence de NAFLD entre 2018 et 2030, à savoir de 22 à 24%.<sup>11</sup> Toutefois, l'augmentation des patients avec une cirrhose compensée ou décompensée associée à la NAFLD atteindrait 40% entre 2018 et 2030 et les décès NAFLD hépatiques passeraient de 580 en 2018 à 820 en 2030. Bien que les prévisions issues de modèles doivent être interprétées avec prudence, cela suggère qu'en Suisse comme ailleurs, l'augmentation inexorable de la prévalence de l'obésité, combinée à une population vieillissante, entraînera une augmentation du nombre de cas de maladie hépatique avancée et de mortalité liée à la NAFLD et à la NASH lors de la prochaine décennie et que seules des politiques de santé publique solides pourront infléchir cette croissance.

## NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA NAFLD

Vu la complexité de la physiopathologie de la NAFLD/NASH, impliquant la résistance à l'insuline, la lipotoxicité, la dysimmunité, l'inflammation, le microbiote et de nombreux autres organes ou systèmes, il n'est pas étonnant que les stratégies thérapeutiques testées soient variées, mais souvent soldées d'un échec.

Bien que les *mesures hygiéno-diététiques* soient souvent proposées en première intention chez les sujets NAFLD, leur efficacité a été précisée ces dernières années. Par exemple, dans une étude interventionnelle incluant 293 sujets avec NASH prouvés histologiquement, les mesures hygiéno-diététiques intenses (régime hypocalorique, exercice physique, thérapie comportementale) pendant 52 semaines ont permis une résolution de la NASH chez 58% des sujets perdant plus de 5% de leur poids corporel et une amélioration de la fibrose hépatique chez 45% des patients perdant plus de 10% de leur poids corporel.<sup>12</sup> Toutefois, seuls 20 et 9% des sujets dans cette étude interventionnelle ont perdu respectivement plus de 5 et 10% de leur poids corporel, soulignant la complexité de la mise en œuvre des mesures hygiéno-diététiques chez ces patients. Une étude plus récente a toutefois mis en exergue les avantages du régime méditerranéen sur l'amélioration de la stéatose hépatique chez des sujets obèses ou avec dyslipidémie.<sup>13</sup> En effet dans cette étude randomisée comparant sur 18 mois un régime pauvre en graisses avec un régime méditerranéen pauvre en hydrates de carbone chez 278 sujets, le régime méditerranéen était associé à une plus grande diminution de la graisse hépatique et à une amélioration des paramètres de risque cardiométabolique, même après ajustement pour les changements du tissu adipeux viscéral.<sup>13</sup> Ces données suggèrent que l'effet bénéfique d'un régime méditerranéen par rapport au régime pauvre en graisses

est principalement médié par une diminution de la graisse hépatique. Une autre étude réjouissante récemment publiée a démontré les effets bénéfiques d'un régime pauvre en sucre chez des adolescents avec NAFLD.<sup>14</sup> En effet, cette étude randomisée chez 40 garçons adolescents avec NAFLD a démontré qu'un régime pauvre en sucre pendant 8 semaines était associé à une diminution de la graisse hépatique ainsi que des taux sériques d'alanine aminotransférase. Ces résultats encourageants démontrent qu'une intervention ciblée, même courte, dans des groupes à risque pourrait mener à des bénéfices hépatiques mesurables.

Un énorme effort de l'industrie pharmaceutique pour développer des *thérapies médicamenteuses* pour la NAFLD/NASH est en train d'aboutir avec la publication des premières études de phase 3 dans cette pathologie. À noter que ces études incluent le plus souvent des patients avec une hépatopathie progressive, c'est-à-dire avec une NASH histologiquement démontrée et une fibrose hépatique au minimum débutante. Certains résultats sont décevants, comme le Selonsertib, un inhibiteur sélectif de l'*Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1* (ASK1), qui n'a pas démontré d'effet antifibrotique chez les patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose compensée liée à la NASH.<sup>15</sup> En revanche, une étude de phase 3 de l'acide obéticholique, un agoniste du *Farnesoid X Receptor* (FXR), a démontré une amélioration de la fibrose hépatique chez 23% des sujets traités par l'acide obéticholique 25 mg et 12% pour le groupe placebo suggérant un effet bénéfique significatif sur la fibrose hépatique.<sup>16</sup> Toutefois, la proportion de sujets avec résolution de la NASH n'était pas significativement améliorée et l'acide obéticholique était associé à un prurit généralement léger à modéré chez 51% des sujets à la dose de 25 mg (19% dans le groupe placebo). Dans ce contexte, aucun médicament n'est encore approuvé pour la NASH et de nombreuses études cliniques de phases 2 et 3, ciblant de multiples cibles moléculaires, sont en cours.

En plus des mesures hygiéno-diététiques et possiblement un jour de la disponibilité d'un traitement médicamenteux, la *chirurgie bariatrique* a démontré une efficacité claire pour des patients obèses avec NAFLD/NASH bien sélectionnés. Des études précédentes avaient déjà démontré, dans une cohorte de 109 sujets avec obésité morbide et NASH, que la chirurgie bariatrique était associée à la disparition de la NASH chez près de 85% des patients après 1 an de suivi.<sup>17</sup> Une étude prospective du même groupe de Lille, récemment publiée, a démontré des résultats favorables avec un suivi de 5 ans après la chirurgie bariatrique.<sup>18</sup> Chez les 180 sujets avec une obésité sévère ayant subi une chirurgie bariatrique, 76 et 68% d'entre eux ont eu une biopsie de suivi à 1 et 5 ans après la chirurgie. Les auteurs ont démontré une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose chez 84% des sujets biopsiés à 5 ans et une amélioration de la fibrose hépatique chez 70% des sujets.<sup>18</sup> Ces données démontrent que chez des patients avec une indication à la chirurgie bariatrique et une NASH, cette chirurgie offre d'excellents résultats au niveau hépatique. Il est toutefois important de noter que les patients cirrhotiques, candidats à une chirurgie bariatrique, doivent être évalués de façon multidisciplinaire dans des centres experts, car ils sont à plus haut risque de complications postopératoires.

## CONCLUSION

La NAFLD est une pathologie prévalente en pleine expansion épidémiologique. Malheureusement, aucun médicament n'a encore été approuvé pour prendre en charge cette pathologie bien que des études de phases 2 et 3 aient déjà abouti ou sont en cours. Quelle que soit la nomenclature utilisée, le rôle du médecin de premier recours restera la clé dans la prise en charge des cofacteurs et des mesures hygiéno-diététiques chez ces patients complexes.

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

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Certains auteurs suggèrent une nouvelle nomenclature pour la stéatopathie associée à la dysfonction métabolique: la stéatopathie associée à la dysfonction métabolique (*Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*, MAFLD)
- En Suisse comme ailleurs, l'épidémiologie de la stéatopathie non alcoolique (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) est en progression
- Les sujets diabétiques sont particulièrement à risque de développer des formes avancées de NAFLD
- Des études de phases 2 et 3 sont en cours pour identifier un traitement médicamenteux de la NASH, bien qu'aucun médicament ne soit pour l'instant approuvé pour cette indication

- 1 Barigou M, Favre L, Fraga M, Artru F. Nouvelles tendances des stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD). *Rev Med Suisse* 2020;16:586-91.
- 2 Gariani K, Jornayaz FR. La NASH : une complication moins connue mais importante du diabète. *Rev Med Suisse* 2020;16:1197-9.
- 3 European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402. doi. org/10.1016/j.jhep.2015.11.004
- 4 Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1. doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312
- 5 \*Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9. doi.

- 6 Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal A, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2020;epub ahead of print. doi.org/10.1002/hep.31420
- 7 \*Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84. doi. org/10.1002/hep.28431
- 8 Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut* 2020;69:564-8;epub ahead of print. doi.org/10.1136/gut-tjnl-2019-318813
- 9 Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801. doi. org/10.1016/j.jhep.2019.06.021
- 10 Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018;69:896-904. doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036
- 11 Goossens N, Bellentani S, Cerny A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden – Switzerland 2018-2030. *Swiss Medical Weekly* 2019;149:w20152. doi. org/10.4414/smw.2019.20152
- 12 \*Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-15. doi. org/10.1053/j.gastro.2015.04.005
- 13 Gepner Y, Shelef I, Komy O, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol* 2019;71:379-88. doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.013
- 14 Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, et al. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:256-65. doi.org/10.1001/jama.2018.20579
- 15 Harrison SA, Wong VW-S, Okanoue T, et al. Selonertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol* 2020;73:26-39. doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.027
- 16 Younossi ZM, Ratiu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-96. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7
- 17 Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-88; quiz e15-16. doi. org/10.1053/j.gastro.2015.04.014
- 18 Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology* 2020;epub ahead of print. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.006

\* à lire

\*\* à lire absolument

# Early TIPS: une revue pratique après 15 ans d'évidence scientifique

Drs TAMANA SHAMS<sup>a</sup>, ELENI MOSCHOURI<sup>a</sup>, Prs ALBAN DENYS<sup>b</sup>, DARIUS MORADPOUR<sup>a</sup>, Drs MONTSERRAT FRAGA<sup>a</sup> et FLORENT ARTRU<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1548-53

**Les patients hospitalisés pour hémorragie digestive sur hypertension portale ont un risque élevé de mortalité (10-20%). La création d'un shunt portosystémique par voie transjugulaire (TIPS) permet de diminuer le gradient de pression entre le système porte et la circulation systémique (gradient portosystémique) réduisant ainsi le risque hémorragique. Chez des patients sélectionnés à haut risque de non-contrôle et/ou de récidive hémorragique, plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'insertion précoce d'un TIPS (early TIPS) dans les 72 heures suivant l'endoscopie diagnostique. Elles observent en majorité une amélioration de la survie à 6 semaines et 1 an et une diminution du non-contrôle ou de la récidive hémorragique. Nous proposons ici une revue des études disponibles et discutons des limites de cette stratégie en termes d'accessibilité à la technique et d'identification des patients nécessitant encore régulièrement une discussion collégiale au cas par cas.**

## Early TIPS: a practical review after 15 years of scientific evidence

*Gastrointestinal bleeding related to portal hypertension of cirrhosis is associated with a significant mortality risk (10-20%). The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) reduces the hepatic venous pressure gradient. Several studies have evaluated early TIPS insertion (within 72h from diagnostic endoscopy) with the aim of improving outcomes in selected patients at high risk of failure to control bleeding and/or rebleeding. The majority reported an improvement of 6-week and 1-year survival rates and a decrease in failure to control bleeding and rebleeding. Here, we review the available data and discuss the limits of early TIPS in terms of patient identification and access to the procedure.*

## INTRODUCTION

L'hypertension portale (HTP) est l'une des conséquences les plus sévères de la cirrhose exposant à un risque élevé de complications à court et moyen termes.<sup>1</sup> Elle est définie par l'augmentation ( $\geq 5$  mm Hg) du gradient entre la veine porte et les veines hépatiques (gradient portosystémique). Lorsque l'HTP est sévère (gradient  $\geq 10$  mm Hg), elle est responsable du développement de varices principalement œsophagiennes ou gastriques exposant au risque d'hémorragie digestive et à une mortalité élevée.<sup>2,3</sup> Depuis 20 ans, la prise en charge de

l'hémorragie digestive sur HTP s'est améliorée grâce à l'introduction précoce d'un traitement vasoactif (terlipressine, somatostatine, octréotide), l'initiation d'une antibioprophylaxie et la standardisation des procédures d'hémostase endoscopique ainsi que de la prise en charge en soins intensifs. Alors que la mortalité à 6 semaines était de 40% dans les années 90, elle est actuellement estimée entre 10 et 20%.<sup>4,5</sup> Les causes principales de décès précoce au décours d'un épisode d'hémorragie digestive sur HTP sont le non-contrôle hémorragique ou la récidive hémorragique précoce, la survenue d'infection et le développement d'une insuffisance hépatique.<sup>4,6</sup> En l'absence de contrôle hémorragique, la création d'un shunt portosystémique par voie transjugulaire (TIPS) (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) – dit alors «de sauvetage» – peut être proposé. Le pronostic du patient après TIPS de sauvetage est mauvais avec une mortalité autour de 50% à 6 semaines.<sup>7,8</sup>

Dans le cadre d'une hémorragie digestive sur HTP, les facteurs de risque associés aux complications et à une mortalité élevée sont la présence d'une hémorragie active lors de l'endoscopie, un score de Child-Pugh B ou C, un score *Model for End-stage Liver Disease* (MELD)  $\geq 12$  (a fortiori  $\geq 19$ ) et la sévérité du gradient portosystémique.<sup>9-11</sup> Dans cette population à haut risque, il a été démontré un bénéfice de la mise en place précoce, dans les 72 heures suivant l'admission, d'un TIPS appelé alors «early TIPS» alors que l'hémorragie digestive est contrôlée. L'objectif de cet article est de détailler la procédure, les résultats, les patients éligibles et les limites du early TIPS en contexte d'hémorragie digestive sur HTP d'origine cirrhotique.

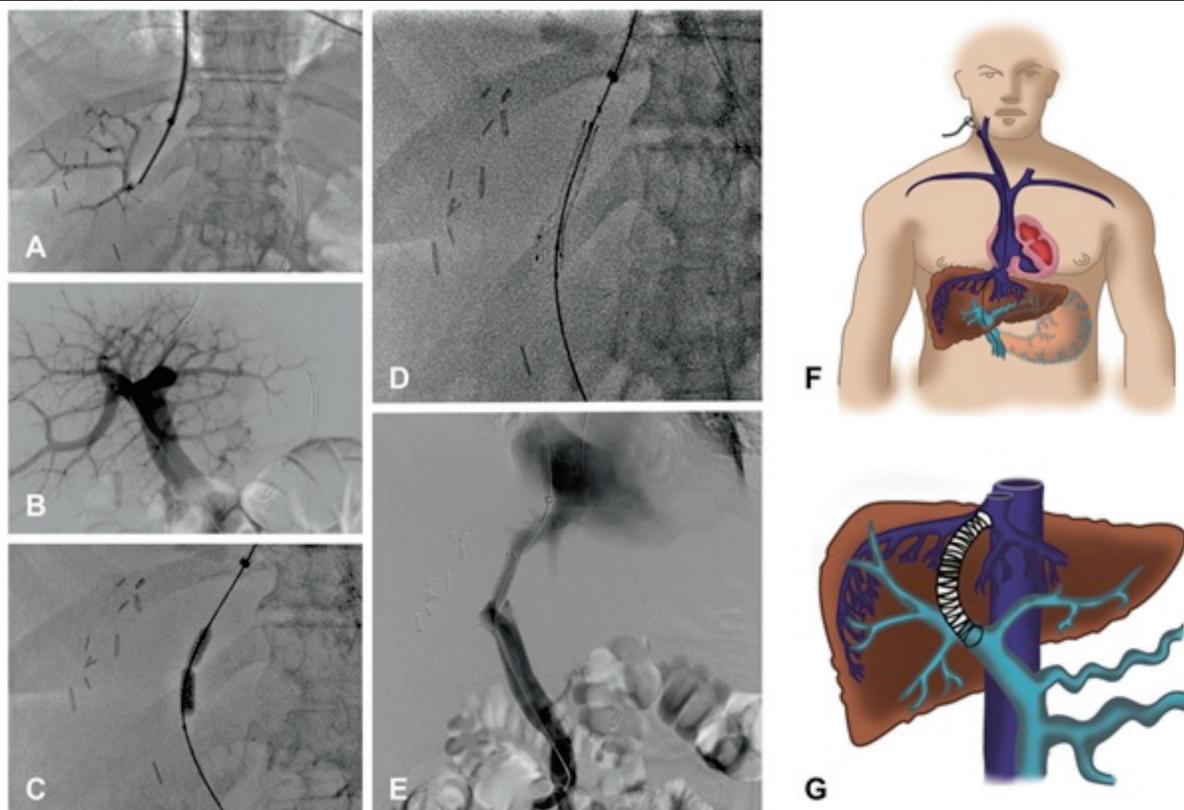
## ASPECTS TECHNIQUES DE L'INSERTION D'UN SHUNT PORTOSYSTÉMIQUE INTRAHÉPATIQUE TRANSJUGULAIRE

L'insertion du TIPS est le plus souvent effectuée par les radiologues interventionnels (et/ou gastroentérologues et hépatologues/chirurgiens selon l'expertise locale). La technique consiste à créer une anastomose entre la veine hépatique (VH) droite et la branche droite de la veine porte à travers le parenchyme hépatique. Le cathétérisme s'effectue à partir de la veine jugulaire interne droite, puis le trajet intrahépatique entre la VH droite et la branche portale droite est obtenu en utilisant une aiguille creuse (figure 1). La dilatation du trajet par un ballonnet permet l'insertion d'un ou plusieurs stents dilatés, le plus souvent, entre 8 et 10 mm.<sup>12,13</sup> Un contrôle des pressions est ensuite réalisé avec l'objectif d'obtenir un gradient portosystémique  $\leq 12$  mm Hg.<sup>2</sup> En cas de persistance d'une pression élevée, une dilatation supplémentaire du trajet du stent peut s'avérer nécessaire.<sup>14</sup> Les stents utilisés sont dits «couverts», car leur partie intrahépatique est recouverte de

<sup>a</sup>Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Service de radiodiagnostic et d'imagerie interventionnelle, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne  
tamana.shams@chuv.ch | eleni.moschouri@chuv.ch | alban.denys@chuv.ch  
darius.moradpour@chuv.ch | montserrat.fraga@chuv.ch  
florent.artru@chuv.ch

**FIG 1** Étapes de la mise en place d'un TIPS

Acquisitions radiologiques et représentations schématiques des étapes de la mise en place d'un TIPS chez un patient aux antécédents d'hépatectomie (présence de clips chirurgicaux). (A) Ponction par une aiguille creuse de la branche portale droite via la veine hépatique (VH) et opacification permettant de confirmer le positionnement portal de l'aiguille. (B) Portographie après mise en place du guide souple dans le système porte. (C) Dilatation du trajet intrahépatique au ballonnet. (D) Au sein du trajet dilaté, mise en place de la prothèse couverte entre la branche portale droite et la VH. (E) Portographie en fin de procédure permettant de contrôler le positionnement de la prothèse et le flux au sein de celle-ci. (F) Représentation schématique de la mise en place du guide souple dans le système porte. (G) Représentation schématique d'un TIPS couvert positionné entre la branche portale droite et la VH en fin de procédure.



polytétrafluoroéthylène (PTFE). Ils sont non thrombo-géniques et, comparés aux stents nus, ils diminuent le développement pseudo-intimal ainsi que le risque d'occlusion et de dysfonction. Ce risque est passé de 44% au cours du suivi avec les stents nus à 15% avec les stents couverts et celui de rechute clinique de 29 à 10%.<sup>14</sup> La perméabilité du stent est ensuite contrôlée par ultrasonographie à 1 et 6 mois, puis tous les 6 mois.

Les complications de la procédure sont la perforation capsulaire avec ou sans hémopéritoine, l'hématome intraparenchymateux, l'hémobilie, la migration ou l'infection du stent. Ces complications sont devenues rares. En revanche, les développements d'une encéphalopathie hépatique (EH) (entre 15 et 50% des patients),<sup>14</sup> d'une insuffisance cardiaque post-TIPS (autour de 10%)<sup>15</sup> et d'une insuffisance hépatique<sup>14</sup> sont parmi les complications les plus fréquentes et sont discutés dans des paragraphes dédiés dans cet article.

## DÉFINITION DU EARLY TIPS ET REVUE DES DONNÉES DISPONIBLES

À la différence du TIPS de sauvetage, le early TIPS (appelé aussi parfois TIPS préemptif) consiste en une insertion précoce

d'un TIPS après traitement standard (comprenant traitement vasoactif et antibioprophylaxie) et contrôle endoscopique de l'hémorragie sur HTP d'origine cirrhotique. Le but du early TIPS est d'améliorer l'histoire naturelle des patients les plus à risque de non-contrôle hémorragique ou de récidive hémorragique comme cela avait été suggéré par des études chirurgicales de décompression portale en urgence dans ce contexte.<sup>16,17</sup>

La première étude évaluant la mise en place d'un early TIPS a été publiée en 2004.<sup>18</sup> Cinquante-deux patients à haut risque ont été inclus. Ils étaient identifiés par un gradient portosystémique  $\geq 20$  mm Hg puis randomisés en deux bras, dont un prévoyait l'insertion d'un early TIPS dans les 24 heures suivant l'admission. Dans le groupe early TIPS, il était rapporté une diminution de la mortalité à 1 an (38 vs 65%,  $p = 0,01$ ) avec une tendance à 6 semaines (19 vs 38%) et moins d'échecs de traitement dans la première semaine (non-contrôle et/ou récidive hémorragique précoce, 12 vs 50%,  $p = 0,0001$ ). Il n'était pas rapporté de majoration d'EH *de novo* au cours du suivi dans le groupe early TIPS.<sup>18</sup>

Dans un second essai randomisé et contrôlé, du fait d'un accès restreint à la mesure du gradient portosystémique, les patients à haut risque ont été définis par des critères plus aisément identifiables: cirrhose Child-Pugh B avec hémorragie

active à l'endoscopie ou cirrhose Child-Pugh C. Les patients présentant une hépatopathie trop sévère à risque important de décompensation n'ont pas été inclus (Child-Pugh C > 13). Dans cette étude, les patients présentant une hémorragie sur rupture de varices œsophagiennes étaient randomisés en deux groupes dont un prévoyait la mise en place d'un early TIPS dans les 72 heures suivant l'endoscopie initiale. Soixante-trois patients ont été inclus prospectivement. Dans le groupe early TIPS, on notait une amélioration de la survie à 6 semaines (97 vs 67%; p = 0,001) et à 1 an (86 vs 61%; p < 0,001) en comparaison au groupe contrôle. Le risque de récidive hémorragique à 1 an était de 3% dans le groupe early TIPS versus 50% dans le groupe contrôle (p = 0,001). Sur le plan des événements indésirables, il n'était pas rapporté d'augmentation du risque d'EH post-TIPS.<sup>12</sup>

Depuis cet essai, six études ont évalué la stratégie d'un early TIPS chez des patients à haut risque de non-contrôle ou de récidive hémorragique (tableau 1). Seule une étude n'a pas confirmé de bénéfice de survie de cette stratégie à 1 an.<sup>19</sup> À noter que dans cette étude, la pathologie des patients était plus sévère, avec environ 80% présentant une cirrhose Child-Pugh C et des patients inclus avec un stade Child-Pugh > C13. En revanche, toutes les études retrouvaient une diminution du risque de non-contrôle ou de récidive hémorragique au cours du suivi. Aucune de ces études ne rapporte une majoration du risque d'EH (nombre d'épisodes ou sévérité) lié au early TIPS.

Il est actuellement admis qu'un early TIPS doit être proposé pour les patients éligibles Child-Pugh C ( $\leq 13$ ) car un bénéfice de survie a été démontré dans cette population. Pour les patients Child-Pugh B avec hémorragie active, les résultats européens et asiatiques sont contradictoires en termes de bénéfice de survie, 2 études européennes ne retrouvent pas de bénéfice de survie,<sup>20,21</sup> mais s'accordent cependant pour une diminution du risque de non-contrôle ou de récidive hémorragique ainsi que du risque de développement ou d'aggravation d'ascite justifiant de proposer le early TIPS aussi dans cette population. Les recommandations européennes de 2015 rapportent qu'un early TIPS doit être envisagé lors d'une hémorragie sur rupture de varices œsophagiennes ou gastro-œsophagiennes sur HTP cirrhotique chez les patients Child-Pugh C ( $\leq 13$ ) ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie.<sup>22</sup>

### QUID DES PATIENTS AUX LIMITES?

Les patients non considérés à haut risque d'échec de contrôle hémorragique, de resaignement et de mortalité (Child-Pugh A ou B sans hémorragie active) n'ont, par définition, pas été inclus dans la plupart des études prospectives en dehors des deux études chinoises.<sup>23,24</sup> Dans ces études, il n'était pas observé de bénéfice en termes d'incidence cumulée de mortalité, qui est faible dans ces groupes, à 6 semaines et 12 mois en

TABLEAU 1

#### Récapitulatif des études évaluant le early TIPS dans l'hémorragie digestive sur hypertension portale d'origine cirrhotique

Nous n'avons intentionnellement pas inclus l'étude de Njei et coll.<sup>33</sup> du fait de la méthodologie plus faible avec probabilité significative de biais d'inclusion. EH: encéphalopathie hépatique; HVPG: hepatic venous pressure gradient (gradient porto-systémique); TIPS: transjugular intrahepatic shunt (shunt intrahépatique par voie transjugulaire).

Études	Méthodologie	Patients (n)	Amélioration mortalité à 6 semaines	Amélioration mortalité à 1 an	Diminution risque de non-contrôle ou de récidive hémorragique	Absence de majoration du risque d'EH
Monescillo A, et coll. <sup>18</sup>	Prospective, randomisée, contrôlée HVPG $\geq 20$ mm Hg	116	Oui	Oui	Oui	Oui
Garcia-Pagan JC, et coll. <sup>12</sup>	Prospective, randomisée, contrôlée Child-Pugh C $\leq 13$ ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie	63	Oui	Oui	Oui	Oui
Garcia-Pagan JC, et coll. <sup>26</sup>	Rétrospective, observationnelle Child-Pugh C $\leq 13$ ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie	75	Pas investiguée	Oui	Oui	Oui
Rudler M, et coll. <sup>19</sup>	Prospective, contrôlée Child-Pugh C $\leq 13$ ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie	62	Non	Non	Oui	Oui
Thabut D, et coll. <sup>21</sup>	Prospective, observationnelle Évaluation de l'accessibilité et des résultats du TIPS Child-Pugh C $\leq 13$ ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie	964 (22 patients ont bénéficié d'un early TIPS)	Pas investiguée	Oui	Pas investiguée	Pas investiguée
Hernandez-Gea V, et coll. <sup>20</sup>	Observationnelle, randomisée Child-Pugh C $\leq 13$ ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie	671	Oui	Oui	Oui	Oui
Lv Y, et coll. <sup>23</sup>	Prospective, randomisée, contrôlée Child-Pugh C $\leq 13$ ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie	129	Oui	Oui	Oui	Oui
Lv Y, et coll. <sup>24</sup>	Observationnelle, rétrospective Population à haut risque définie selon plusieurs critères	1425	Oui	Oui	Oui	Oui

cas d'insertion de early TIPS pour les patients Child-Pugh A et ceux Child-Pugh B sans hémorragie active. Il était rapporté en revanche, dans ces populations, une diminution du non-contrôle hémorragique ou de la récidive hémorragique. En l'état actuel des connaissances, les patients non à haut risque ne devraient pas être évalués systématiquement pour la mise en place d'un early TIPS.

D'un autre côté, l'insertion d'un TIPS peut se compliquer d'une insuffisance hépatique sévère. L'inclusion de patients Child-Pugh C > 13 expliquerait en partie l'absence de bénéfice de survie rapportée dans l'étude de Rudler et coll.<sup>19</sup> De fait, en l'absence de résultats d'une étude dédiée, un early TIPS chez les patients Child-Pugh C > 13 ne peut être actuellement recommandé.

## ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE POST-TIPS

L'EH est la complication la plus fréquente après la mise en place d'un TIPS et survient chez 15-50% des patients.<sup>14</sup> Les facteurs de risque identifiés sont les antécédents d'EH, l'âge ≥ 65 ans, le score de Child-Pugh ≥ 10 et un gradient porto-systémique bas en fin de procédure (< 12 mm Hg).<sup>2,25</sup> Aucune des études citées précédemment n'a rapporté de risque accru d'EH dans le groupe early TIPS.<sup>23,24,26</sup> Cette complication reste cependant fréquente et nécessite parfois une hospitalisation aux soins intensifs et la recalibration et/ou l'occlusion de la prothèse. Les places de l'association lactitol (ou lactulose) et rifaximine<sup>27</sup> et/ou l'utilisation de TIPS de plus petit calibre (ou sous-dilatés à 6 ou 8 mm plutôt qu'à 10 mm) pour diminuer le risque d'EH doivent être confirmées.<sup>28,29</sup>

Une insuffisance cardiaque post-TIPS pourrait être observée chez environ 10% des patients.<sup>30</sup> Avant mise en place d'un TIPS, une étude de la fonction cardiaque, par échocardiographie et parfois cathétérisme cardiaque droit, est donc requise.<sup>14</sup> Toutes les études citées dans cette revue ont exclu les patients présentant une pathologie cardiaque significative. Malgré cela, dans l'étude de Rudler et coll.,<sup>19</sup> il était rapporté une incidence importante de décompensation cardiaque post-TIPS (25,8%) dont 50% des patients présentaient une forme sévère. Cette incidence élevée pourrait en partie être expliquée par le stress myocardique et le remplissage vasculaire nécessaire au cours de l'épisode hémorragique. Récemment, plusieurs facteurs prédictifs de décompensation post-TIPS ont été identifiés parmi lesquels un intervalle QT corrigé (QTc) prolongé, des taux sériques de BNP (brain natriuretic peptide) et pro-BNP élevés, et des signes échographiques de dysfonction diastolique.<sup>15</sup> La recherche systématique de tels marqueurs pourrait diminuer le risque de décompensation post-TIPS.

## HÉMORRAGIE DIGESTIVE SUR VARICES NON CESOPHAGIENNES

La mise en place d'un early TIPS a initialement été proposée dans le cadre seul du traitement de la rupture de varices œsophagiennes.<sup>12,19,26</sup> Les dernières études ont aussi inclus un nombre significatif de patients présentant des varices œso-

gastriques (entre 5 et 40%).<sup>23,24</sup> Il n'a pas été rapporté de différence de résultats liée à leur localisation œsogastrique. De fait, les recommandations européennes et américaines proposent d'envisager la mise en place d'un early TIPS chez ces patients aussi. En revanche, n'ayant pas été inclus dans les études, ces deux sociétés savantes ne statuent pas sur cette stratégie chez les patients présentant une hémorragie sur varice gastrique isolée ou varice ectopique.<sup>22,31</sup>

## CATÉGORIES DE PATIENTS SOUVENT EXCLUES DES ÉTUDES

Un certain nombre de patients ont été exclus des études ou inclus en faible nombre. De fait le bénéfice présenté dans les résultats des études ne peut être généralisé à ces populations: c'est le cas par exemple des patients présentant une hépatite alcoolique sévère, un foie de choc/ischémique, un choc septique, les patients âgés (> 70 ans), les patients avec thrombose portale ou avec carcinome hépatocellulaire, les patients avec insuffisance rénale avancée. Dans ces populations, même si elle est envisageable, l'indication d'un early TIPS doit être d'autant plus prudente et le fruit d'une discussion collégiale multidisciplinaire et avec le patient (figure 2).

## ESPACE-TEMPS

Une des discussions importantes autour du early TIPS est le délai de l'intervention. Dans l'étude princeps, Monescillo et coll. proposaient l'insertion du early TIPS moins de 24 heures après l'admission.<sup>18</sup> Le délai retenu après la publication de Garcia-Pagan et coll. était de 72 heures après l'endoscopie initiale si l'insertion n'a pas été possible dans les 24 heures, suggérant une potentielle supériorité d'une insertion «très précoce» du TIPS.<sup>12</sup> Dans la majorité des études rapportées ici, le early TIPS était placé dans les 24 à 48 heures suivant l'endoscopie initiale. Cependant, le délai (plus long) de 72 heures facilite l'identification des patients éligibles, la réalisation d'un bilan pré-TIPS et l'organisation du geste en particulier si le patient est hospitalisé dans un centre ne pratiquant pas cette intervention. Il n'existe pas de données vis-à-vis de l'intérêt d'un TIPS décalé entre le 3<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour. Une étude prospective randomisée contrôlée a évalué l'insertion d'un TIPS (médiane d'insertion après hémorragie: 6 jours) en prophylaxie secondaire de la rupture de varices gastriques et/ou œsophagiennes.<sup>32</sup> Cette étude retrouvait une diminution du risque de resaignement sans amélioration de la survie à 1 an. La précocité d'insertion du TIPS semble donc être importante dans l'amélioration de la survie observée dans les études.

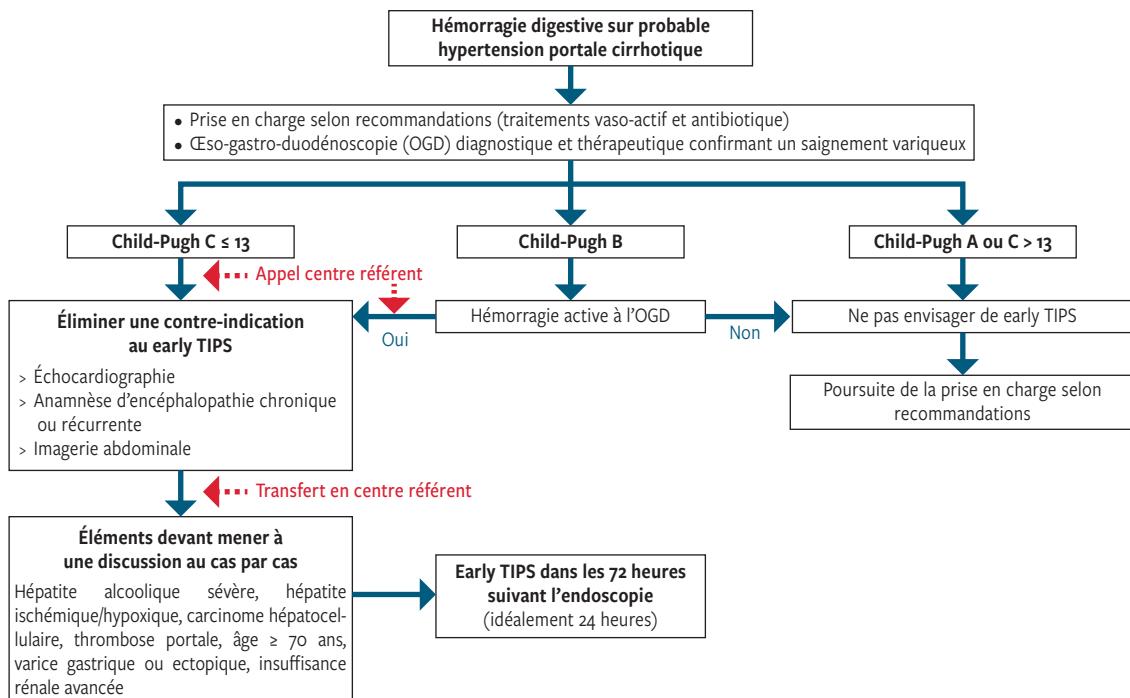
## EARLY TIPS EN PRATIQUE

La figure 2 illustre une proposition d'algorithme de prise en charge vers l'insertion d'un early TIPS lors d'un épisode d'hémorragie digestive sur saignement variqueux dans le contexte d'une cirrhose avec HTP. L'identification précoce des patients à haut risque permet d'orienter rapidement la prise en charge vers un early TIPS après exclusion des contre-indications: 1) cardiaque par échographie transthoracique

FIG 2

## Proposition de prise en charge de l'hémorragie digestive sur hypertension portale cirrhotique

L'attitude proposée si le patient n'est pas hospitalisé dans un centre référent avec accès au TIPS est indiquée en rouge.



(nécessitant parfois un cathétérisme cardiaque droit de complément); 2) d'encéphalopathie hépatique (anamnèse) et 3) anatomique (ultrason et/ou imagerie en coupe). Une discussion collégiale multidisciplinaire doit avoir lieu au cas par cas si le patient fait partie d'un groupe pour lequel il existe moins d'évidences. Lorsque le patient est pris en charge dans un centre ne pratiquant pas cette intervention, un contact, le plus précoce possible, doit être pris autour de la réalisation de l'endoscopie diagnostique et thérapeutique. Idéalement, ces procédures doivent être anticipées entre les centres périphériques et le centre référent. On note qu'actuellement parmi les patients éligibles à un early TIPS, seuls environ 10% des patients bénéficient de la procédure.<sup>20,21</sup> L'accès est encore plus faible dans les centres non académiques. Il est de fait indispensable d'organiser, le plus en amont possible, la filière de soins de ces malades par le biais d'une collaboration étroite entre les centres académiques et non académiques.

## CONCLUSION

En cas d'hémorragie variqueuse sur HTP cirrhotique, la mise en place précoce d'un TIPS, dans les 72 heures suivant l'endoscopie initiale, permet d'améliorer la survie et de diminuer le risque de non-contrôle et de récidive hémorragique chez les patients Child-Pugh C ≤ 13. Chez les patients Child-Pugh B avec hémorragie active, le bénéfice de survie est encore incertain, mais du fait d'une diminution du risque de non-contrôle hémorragique, de récidive hémorragique et de décompensation ascitique, il est recommandé de proposer un early TIPS dans

cette population aussi. L'accès à la procédure doit certainement encore être amélioré par la mise en place d'une filière de soins spécifique au sein même et vers les centres référents.

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

**Remerciements:** Les auteurs remercient hdelete.ch pour les illustrations F et G de la figure 1.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La mise en place d'un early TIPS doit être évaluée lors de toute hémorragie digestive sur hypertension portale (HTP) d'origine cirrhotique chez les patients Child-Pugh C ≤ 13 ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie
- Chez ces patients, une recherche systématique de contre-indication au early TIPS doit être proposée avec la réalisation d'une échographie transthoracique, d'une imagerie hépatique et la recherche d'une encéphalopathie hépatique chronique
- Afin de faire bénéficier le plus grand nombre de patients éligibles, l'accès à la procédure de early TIPS doit encore être amélioré par la mise en place d'une filière de soins spécifique au sein même et vers les centres référents

- 1 \*D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
- 2 Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-303.
- 3 Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24.
- 4 \*Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-9.
- 5 Vuachet D, Cervoni JP, Vuitton L, et al. Improved survival of cirrhotic patients with variceal bleeding over the decade 2000-2010. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:59-67.
- 6 D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
- 7 Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-7.
- 8 Maimone S, Saffioti F, Filomia R, et al. Predictors of Re-bleeding and Mortality Among Patients with Refractory Variceal Bleeding Undergoing Salvage Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Dig Dis Sci* 2019;64:1335-45.
- 9 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular

- intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
- 10 Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014;146:412-19.
- 11 Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626-31.
- 12 \*\*Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-9.
- 13 Trebicka J, Bastgen D, Byrtus J, et al. Smaller-diameter covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents are associated with increased survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2793-9 e1.
- 14 Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013;59:1081-93.
- 15 Billey C, Bille S, Robic MA, et al. A prospective study identifying predictive factors of cardiac decompensation after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: the Toulouse algorithm. *Hepatology* 2019;70:1928-41.
- 16 Orloff MJ, Bell RH, Jr. Long-term survival after emergency portacaval shunting for bleeding varices in patients with alcoholic cirrhosis. *Am J Surg* 1986;151:176-83.
- 17 Orloff MJ. Emergency shunt for variceal bleeding. *J Am Coll Surg* 1995;181:386-8.
- 18 Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793-801.
- 19 Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1074-80.
- 20 Hernandez-Gea V, Procopet B, Giraldez A, et al. Preemptive-TIPS improves outcome in high-risk variceal bleeding: an observational study. *Hepatology* 2019;69:282-93.
- 21 Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol* 2017;68:73-81.
- 22 \*\*de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
- 23 Lv Y, Yang Z, Liu L, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:587-98.
- 24 Lv Y, Zuo L, Zhu X, et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. *Gut* 2019;68:1297-310.
- 25 Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-75.
- 26 Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45-50.
- 27 Bureau C, Jezequel C, Archambault I. Rifaximin for the prevention of hepatic encephalopathy in patients treated by TIPS: a multicenter randomized placebo-controlled trial [abstract]. *Hepatology* 2019;70(Suppl.1):10A.
- 28 Wang Q, Lv Y, Bai M, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017;67:508-16.
- 29 Schepis F, Vizzutti F, Garcia-Tsao G, et al. Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1153-62.
- 30 Baiges A, Garcia-Pagan JC. Predicting heart failure after TIPS: still more questions than answers. *Hepatology* 2019;70:1889-91.
- 31 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
- 32 Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy plus beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016;63:581-9.
- 33 Njei B, McCarthy TR, Laine L. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:852-8.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# Adénomes hépatocellulaires: update 2020

Drs ÉLODIE ROMAILLER<sup>a</sup>, SABINE SCHMIDT KOBBE<sup>b</sup>, Prs DARIUS MORADPOUR<sup>a</sup> et CHRISTINE SEMPOUX<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1554-9

**Les adénomes hépatocellulaires (AH) sont des tumeurs bénignes du foie rares et connues pour affecter principalement les femmes en âge de procréer prenant une contraception orale. Ils peuvent se compliquer d'hémorragie ou de transformation en carcinome hépatocellulaire, en particulier lorsque la taille de la lésion dépasse 5 cm. L'imagerie par résonance magnétique est la technique la plus spécifique pour caractériser les AH de manière non invasive. La découverte de mutations spécifiques témoignant de l'existence de différents phénotypes d'AH a permis l'établissement d'une classification moléculaire qui a modifié la prise en charge de cette pathologie.**

## Hepatocellular adenoma: update 2020

*Hepatocellular adenomas (HA) are rare benign liver tumors known to affect mainly women of reproductive age taking oral contraception. They can be complicated by hemorrhage or malignant transformation to hepatocellular carcinoma, especially when the size of the lesion exceeds 5 cm. Magnetic resonance imaging is the most specific tool for the non-invasive characterization of HA. The discovery of mutations underlying different specific HA phenotypes has allowed the establishment of a molecular classification that modified the management of this pathology.*

## INTRODUCTION

Les adénomes hépatocellulaires (AH) sont des tumeurs bénignes du foie dont la prévalence est évaluée entre 0,001 et 0,004%. C'est donc une pathologie 10 fois moins fréquente que l'hyperplasie nodulaire focale.<sup>1</sup> Il s'agit de tumeurs bien délimitées, uniques ou multiples, de taille variable allant de quelques millimètres à 30 cm, pouvant contenir des zones de nécrose ou d'hémorragie. Histologiquement, les AH correspondent à une prolifération d'hépatocytes assemblés de manière trabéculaire et formant un nodule relativement mal délimité et non encapsulé se développant le plus souvent sur un foie sain ou parfois sur une maladie hépatique chronique sous-jacente, comme la stéatohépatite non alcoolique. Dans de rares cas, les AH peuvent être difficiles à distinguer du carcinome hépatocellulaire (CHC) très bien différencié.<sup>2</sup>

## Facteurs favorisants

Les AH touchent le plus souvent les femmes entre 20 et 50 ans avec un ratio femmes-hommes de 10:1. L'incidence des

AH est augmentée de 30 à 40 fois chez les utilisatrices de contraceptifs oraux au long cours.<sup>1</sup> La corrélation entre les œstrogènes et le développement d'AH est dose-dépendante et la régression des lésions d'AH après cessation d'un traitement d'œstrogènes n'est pas rare. Les androgènes à utilisation médicale comme le danazol semblent également avoir un rôle et l'incidence des AH augmente chez les hommes, en lien avec l'utilisation de substances anabolisantes dans cette population.<sup>1,3</sup> L'obésité est également associée à une plus grande prévalence des AH, de même que certaines maladies vasculaires du foie et de rares syndromes génétiques, tels que le diabète de type MODY3 ou les glycogénoses.<sup>1-5</sup>

## Présentation initiale

La majorité des AH est asymptomatique et les lésions sont le plus souvent découvertes de façon fortuite à l'imagerie. Chez les patients symptomatiques, la plainte principale consiste en des douleurs abdominales. Les tests hépatiques peuvent être perturbés.<sup>3,4</sup>

## Complications

Les AH peuvent se compliquer d'hémorragie et de transformation maligne.<sup>1</sup> La plupart des cas d'hémorragie concernent les lésions de  $\geq 5$  cm et peuvent représenter une urgence médicale.<sup>6</sup> Les AH développés chez les femmes sont le plus souvent bénins alors que l'incidence de transformation maligne est significativement plus élevée chez les hommes. La malignité a aussi été associée à certains contextes cliniques comme les maladies vasculaires<sup>7</sup> et à une taille supérieure à 5 cm.<sup>8-10</sup>

## CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE

Il existe une classification moléculaire des AH associée à l'existence de caractéristiques morphologiques spécifiques et corrélée au risque de complications (tableau 1). Cette classification permet notamment l'identification des AH étant plus à risque de transformation maligne. Notons une large prédominance féminine dans tous les sous-types.<sup>2,11-13</sup>

## AH avec inactivation du gène *HNF1A* (HHCA)

Un tiers des AH appartiennent à ce sous-groupe, défini par l'inactivation du gène *hepatocyte nuclear factor 1α* (*HNF1A*) qui code pour un facteur de transcription impliqué dans la différenciation hépatocytaire et le contrôle du métabolisme du glucose et des lipides.<sup>5,13</sup> Les mutations du gène *HNF1A* sont le plus souvent somatiques, même si l'on retrouve parfois des

<sup>a</sup>Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Institut universitaire de pathologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne  
elodie.romailler@chuv.ch | sabine.schmidt@chuv.ch  
darius.moradpour@chuv.ch | christine.sempoux@chuv.ch

**TABLEAU 1** Classification des adénomes hépatocellulaires

↑: augmenté(e); ASS1: argininosuccinate synthase 1; BHCA: β-catenin activated hepatocellular adenoma (AH avec activation de la voie de la β-caténine); CRP: C-reactive protein (protéine C réactive); *CTNNB1*: gène codant pour la β-caténine; GS: glutamine synthétase; HHCA: HNF-1α-inactivated hepatocellular adenoma (AH avec inactivation du gène *HNF1A*); HNF-1α: hepatocyte nuclear factor 1α; IHCA: inflammatory hepatocellular adenoma (AH inflammatoire); LFABP: liver fatty acid-binding protein; MODY3: maturity onset diabetes of the young type 3; SAA: serum amyloid A; shHCA: sonic hedgehog hepatocellular adenoma (AH sonic hedgehog); UHCA: unclassified hepatocellular adenoma (AH non classé).

Une partie des IHCA présente une activation de la voie de la β-caténine (βIHCA); b Les mutations de l'exon 3 résultent en une forte activation de la voie de la β-caténine et un risque élevé de transformation maligne.

Classification	HHCA	IHCA <sup>a</sup>	βHCA <sup>b</sup>	shHCA	UHCA
Définition moléculaire	Inactivation HNF-1α (mutations <i>HNF1A</i> )	Activation de la voie JAK-STAT (mutations <i>IL6ST</i> , <i>STAT3</i> , <i>FRK</i> , <i>GNAS</i> , <i>JAK1</i> )	Activation de la voie β-caténine (mutations <i>CTNNB1</i> )	Activation de la voie sonic hedgehog (fusion <i>INBHE-GLI1</i> )	
Fréquence relative	30-35%	35-40%	10-15%	5%	5%
Immunohistochimie	LFABP absent	SAA↑, CRP↑	GS↑ β-caténine (nucl)↑	ASS1↑	
Histologie	Stéatose	Dilatation sinusoïdale, inflammation	Atypies cellulaires, formations pseudo-glandulaires (exon 3)	Zones d'hémorragie	
Facteurs de risque	Mutation <i>HNF1A</i> germinale (MODY3)	Obésité, alcool, glycogénoses	Anabolisants, maladie vasculaire du foie	Obésité	
Contexte clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Femmes</li> <li>Tumeur(s) unique, multiples ou adénomatose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Femmes</li> <li>Syndrome inflammatoire</li> <li>Tumeur(s) unique, multiples ou adénomatose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hommes</li> <li>Contextes cliniques particuliers</li> <li>Transformation maligne</li> <li>Tumeur unique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Femmes</li> <li>Saignement</li> </ul>	
Risque de transformation maligne	Faible	Faible si pas de mutation additionnelle <i>CTNNB1</i> exon 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Élevé si mutation <i>CTNNB1</i> exon 3</li> <li>Faible si mutation <i>CTNNB1</i> exons 7 et 8</li> </ul>	Inconnu	
Utilité de l'IRM pour le diagnostic différentiel	Élevée	Élevée	Limitée	Inconnue	

mutations germinales notamment chez les patients avec un diabète de type MODY3.<sup>1,13</sup>

Morphologiquement, les AH inactivés pour ce gène sont caractérisés par une stéatose macrovacuolaire prédominante, l'absence d'anomalies cytologiques et d'infiltrat inflammatoire (figure 1A).<sup>1,4,11</sup>

Ces AH présentent une absence d'expression de gènes contrôlés par *HNF1A*, comme *FABP1* qui code pour la protéine de liaison aux acides gras du foie (liver fatty acid-binding protein (LFABP)), impliquée dans le transport des acides gras dans le cytoplasme, menant à l'accumulation de lipides et à la formation de stéatose dans les hépatocytes tumoraux.<sup>5</sup> L'absence de cette protéine est donc caractéristique de ce sous-type d'AH en contraste avec la forte expression de cette protéine dans les hépatocytes non tumoraux (figure 1B).<sup>1,12,13</sup>

### AH inflammatoires (IHCA)

Ils correspondent à environ 35 à 40% des AH et sont le plus souvent observés chez les patients obèses et avec un syndrome métabolique, ainsi que chez les patients avec consommation éthylique à risque.<sup>10,12</sup> Un groupe hétérogène de mutations aboutit à leur formation, comme les mutations de gp130 (*IL6ST*), *FRK*, *STAT3*, *GNAS* et *JAK1*, qui résultent toutes en l'activation de la voie de signalisation JAK-STAT entraînant une surexpression de protéines inflammatoires dans ces adénomes.<sup>1,10,13</sup>

Morphologiquement, ils se caractérisent par la présence de pseudo-espaces portes avec infiltrats inflammatoires ainsi

que des plages de dilatations sinusoïdales<sup>4,5</sup> (figure 1C) qui expliquent leur risque hémorragique plus important que celui du groupe précédent. En immunohistochimie, les hépatocytes tumoraux expriment l'amyloïde sérique A (serum amyloid A (SAA)) et la protéine C réactive (C-reactive protein (CRP)), deux protéines de la phase aiguë de l'inflammation induites par l'activation de la voie JAK-STAT (figure 1D).<sup>1,5,12,13</sup>

Un syndrome inflammatoire biologique, de la fièvre ou une anémie sont parfois retrouvés chez les patients, et les marqueurs inflammatoires sériques peuvent baisser après la résection de ce type d'AH.<sup>1,4,5</sup>

### AH avec activation de la voie de la β-caténine (BHCA)

Cette catégorie d'AH est prédominante chez les hommes et représente 10 à 15% de l'ensemble des AH. Ils sont caractérisés par des mutations du gène *CTNNB1* codant pour la β-caténine qui peuvent se situer dans l'exon 3 ou dans les exons 7 et 8.<sup>14</sup> Les AH avec mutation de l'exon 3 de *CTNNB1* ont un risque augmenté de transformation maligne en CHC.<sup>14,15</sup> Morphologiquement, ces AH présentent souvent plus d'atypies cytonucléaires que les autres AH, avec parfois des formations pseudo-glandulaires (figure 1E).

Dans ce sous-type d'AH, on observe une surexpression du gène *GLUL* codant pour la glutamine synthétase (GS).<sup>13</sup> Cela entraîne une surexpression le plus souvent diffuse de la GS dans les hépatocytes lésionnels (figure 1F) qui montrent aussi, mais de façon beaucoup plus focale, une translocation nucléaire de la β-caténine.<sup>12</sup> La détection immunohistochimique de la GS est donc un marqueur beaucoup plus sensible

que celle de la  $\beta$ -caténine. En cas de mutations dans les exons 7 et 8, l'expression de la GS est aussi anormale mais de façon moins évidente, et le risque de CHC est très faible.<sup>14</sup>

#### AH mixtes inflammatoires/avec activation de la voie de la $\beta$ -caténine ( $\beta$ IHCa)

Certains AH inflammatoires peuvent présenter une mutation additionnelle du gène *CTNNB1*,<sup>16</sup> qui doit donc être systématiquement recherchée en commençant par l'analyse immunohistochimique de la GS. Là encore, afin d'établir le risque de transformation maligne, il faut définir si la mutation se trouve dans l'exon 3 (haut risque) ou dans les exons 7 et 8 (bas risque).

#### AH *sonic hedgehog* (shHCA)

Un nouveau sous-groupe d'AH a récemment été mis en évidence, survenant exclusivement chez des femmes, associé à l'obésité et à un risque plus élevé de saignement, tant sur le plan histologique que clinique.<sup>10</sup> L'anomalie moléculaire sous-

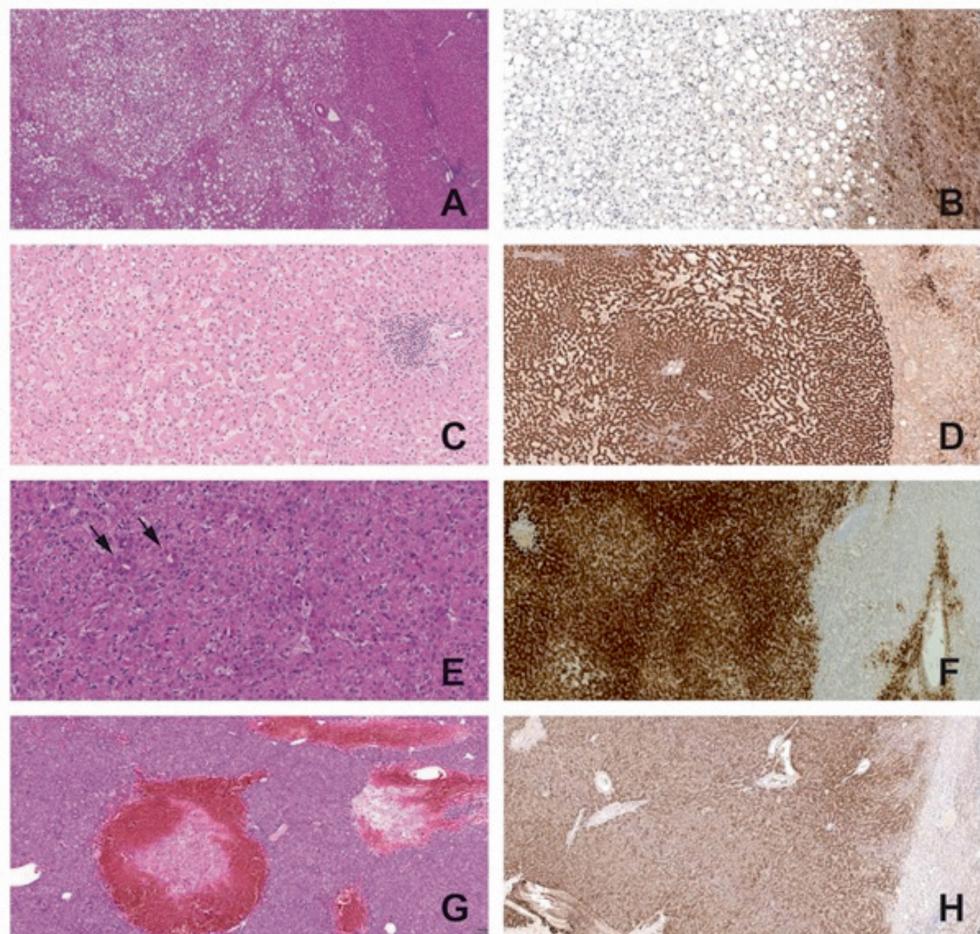
jacente est la fusion de la sous-unité inhibine  $\beta$  E (*INHBE*), un gène hautement exprimé dans le foie, et de *GLI1* family zinc finger (*GLI1*), le facteur de transcription clé de la voie de signalisation *sonic hedgehog*, menant à son activation incontrôlée. À l'exception des aspects hémorragiques, l'histologie de ces AH est assez peu spécifique et ils ont longtemps été considérés comme des AH inclassés avant la découverte des anomalies sous-jacentes (**figure 1G**). Dans ce sous-groupe, la surexpression de 6 gènes a été mise en évidence (*PTGDS*, *HHIP*, *FRCLA*, *PTCH1*, *GPR97* et *TNNC1*) ainsi qu'une surexpression, comparée au foie non tumoral adjacent, de l'argininosuccinate synthase 1 (ASS1) en immunohistochimie<sup>17</sup> (**figure 1H**).

#### AH non classés (UHCA)

Moins de 5% des AH restent inclassés à l'heure actuelle. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, basé sur le fait que ces AH ne possèdent aucune des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques ou moléculaires spécifiques précédemment décrites.<sup>13</sup>

**FIG 1** Aspects histologiques et immunohistochimiques des adénomes hépatocellulaires

A: adénome inactif pour *HNF1A* avec stéatose macrovacuolaire; B: absence complète d'expression de LFABP, en contraste avec le foie non tumoral à droite; C: adénome inflammatoire avec dilatations vasculaires et foyers d'inflammation; D: montrant une forte expression de la CRP, en contraste avec le foie non tumoral à droite; E: adénome avec activation de la voie de la  $\beta$ -caténine présentant quelques atypies cytonucléaires et pseudo-glandes (flèches); F: avec une expression forte et diffuse de la GS en contraste avec son expression uniquement périveineuse centrilobulaire normale dans le foie non tumoral à droite; G: adénome de sous-type *sonic hedgehog* caractérisé par de nombreux foyers hémorragiques; H: avec une expression plus intense de argininosuccinate synthase 1 que dans le foie non tumoral à droite.



## IMAGERIE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix, idéalement effectuée à l'aide du produit de contraste hépatospécifique gadolinium-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Healthcare, Berlin, Allemagne). Grâce à la captation hépatique intracellulaire et canalaire, qui est observée 20 minutes après l'injection intraveineuse et qui est aussi appelée «phase hépatobiliaire», Primovist est l'agent de contraste de choix pour différencier les lésions d'origine hépatocytaire des non hépatocytaires. De plus, il s'est révélé utile pour différencier les sous-types d'adénomes malgré un chevauchement persistant de la sémiologie.<sup>18,19</sup>

Les AH inactivés pour HNF-1 $\alpha$  sont caractérisés par la présence d'une stéatose marquée et un faible hypersignal, voire isosignal, par rapport au foie adjacent visible sur les séquences pondérées en T2 (figure 2A-E). Le rehaussement après l'injection intraveineuse de gadolinium est minime, ce qui témoigne de leur faible vascularisation.<sup>20</sup> En phase hépatobiliaire, ils sont hypointenses par rapport au parenchyme hépatique adjacent, puisque aucune rétention intracellulaire du Primovist n'est observée à 20 minutes.<sup>18,19</sup>

Les AH inflammatoires sont très hyperintenses en T2 et peuvent également contenir de la graisse, comme les précé-

dents (figure 2F-H). Étant aussi hypervasculaires que les hyperplasies nodulaires focales, ils sont intensément rehaussés en phase artérielle après l'injection intraveineuse de gadolinium.<sup>20</sup> En phase hépatobiliaire, la plupart des AH inflammatoires sont hypointenses.<sup>18,19</sup>

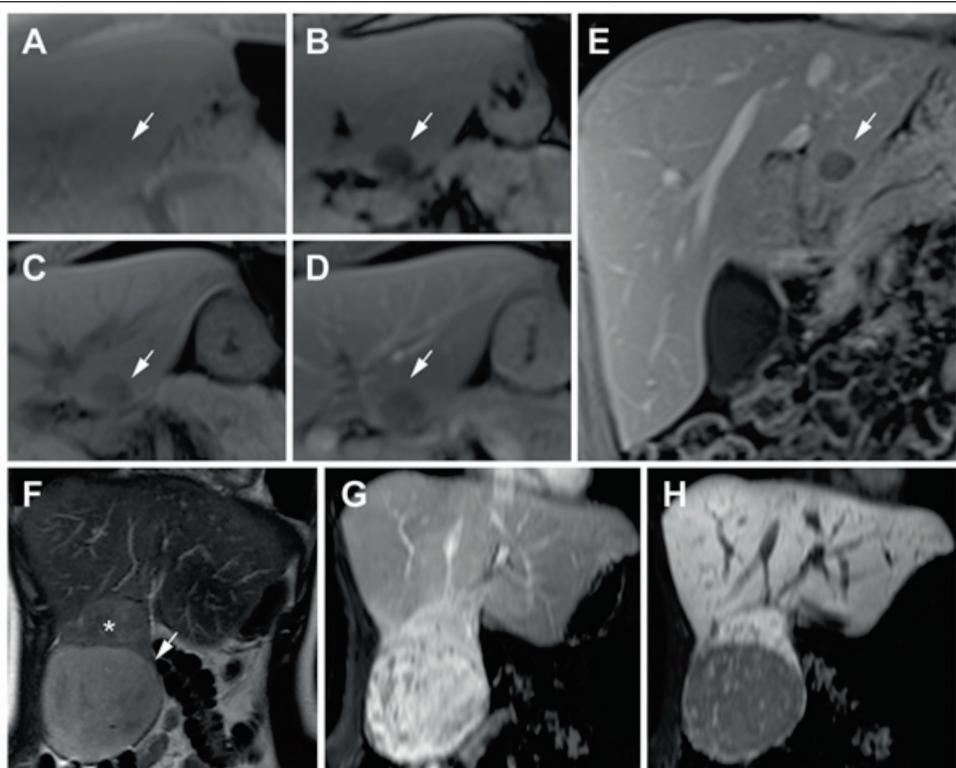
Les autres sous-types d'adénomes sont moins caractéristiques à l'imagerie et ne peuvent être diagnostiqués avec certitude. En général, les AH avec mutation de CTNNB1 ne contiennent pas de graisse, sont discrètement hyperintenses sur les séquences pondérées en T2 et démontrent une prise de contraste intense en phase artérielle après l'injection intraveineuse de gadolinium. Néanmoins, contrairement aux AH inflammatoires, cet hypersignal peut être suivi d'un hypersignal, dit *wash-out*, en phase veineuse tardive.<sup>20,21</sup> De plus, deux publications ont décrit une rétention du Primovist en phase hépatocellulaire, donc un hypersignal par rapport au parenchyme hépatique adjacent.<sup>18,19</sup>

## IMPLICATION CLINIQUE DE LA CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE

La classification histologique et moléculaire permet tout d'abord de poser un diagnostic précis qui va déterminer la suite de la prise en charge, en particulier pour les AH développés

**FIG 2** Aspects radiologiques des adénomes hépatocellulaires

A-E: adénome hépatocellulaire (AH) inactif pour HNF-1 $\alpha$ . Cet AH est riche en graisse, comme en témoigne la chute du signal visible en comparant l'image axiale IRM en phase (A) avec celle en phase opposée (B). Il est hypointense en phase native (C) et ne démontre aucune prise de contraste significative en phase portale (D) après l'injection intraveineuse de produit de contraste non hépatospécifique. De même, sur l'image coronale acquise en phase injectée tardive, cet AH reste hypointense (E); F-G: AH inflammatoire (F, flèche) et hyperplasie nodulaire focale (HNF; F, étoile). L'image IRM coronale pondérée en T2 (F) démontre un hypersignal plus intense de l'adénome que celui de l'HNF. Sur l'image coronale acquise en phase artérielle (G), les deux lésions s'impreguent intensément du Primovist, mais l'adénome est plus hétérogène. En phase hépatobiliaire réalisée à 20 minutes après l'injection du produit de contraste hépatospécifique (H), l'adénome ne démontre aucune rétention intracellulaire de Primovist, alors que l'HNF reste même plus rehaussé que le parenchyme hépatique adjacent.



hors contexte classique, rendant le diagnostic radiologique plus difficile, comme en présence d'une maladie vasculaire du foie sous-jacente.<sup>13</sup>

L'identification des AH avec activation de la voie de la  $\beta$ -caténine et des AH mixtes, inflammatoires avec activation de la voie de la  $\beta$ -caténine, connus pour être à plus haut risque de transformation maligne, principalement en cas de mutation dans l'exon 3, est primordiale car elle est indicative de la nécessité d'une résection/ablation.<sup>13</sup>

La complication hémorragique est également liée au sous-groupe moléculaire, plus fréquemment observée dans les AH *sonic hedgehog*, même en cas de taille inférieure à 5 cm. Elle a aussi été rapportée plus fréquemment dans les AH inflammatoires et avec mutation dans les exons 7 et 8 du gène *CTNNB1*,<sup>10</sup> mais reste à démontrer formellement.

Les AH avec inactivation du gène *HNF1A* sont habituellement considérés comme ceux avec le moins de risque de complications.

## PRISE EN CHARGE

Les cas d'AH doivent systématiquement être discutés en colloque multidisciplinaire, comprenant un gastroentérologue et hépatologue, un chirurgien hépatobiliaire, des radiologues diagnostiques et interventionnels ainsi qu'un pathologiste spécialisé du foie (**figure 3**). La décision de prise en charge est notamment basée sur le sexe, la taille et l'évolution de la lésion ainsi que sur son diagnostic histomoléculaire précis. Dans certains contextes cliniques, l'expertise d'un généticien peut être requise. La chirurgie doit être pratiquée dans un centre hautement spécialisé.

Selon les recommandations internationales, tous les AH diagnostiqués chez l'homme doivent être réséqués ou ablatés, et ce, indépendamment de la taille de la lésion, au vu du risque élevé de transformation maligne.<sup>14</sup> Il en est de même pour les AH avec activation de la voie de la  $\beta$ -caténine (exon 3) et pour tous les AH qui augmentent de taille.<sup>1</sup>

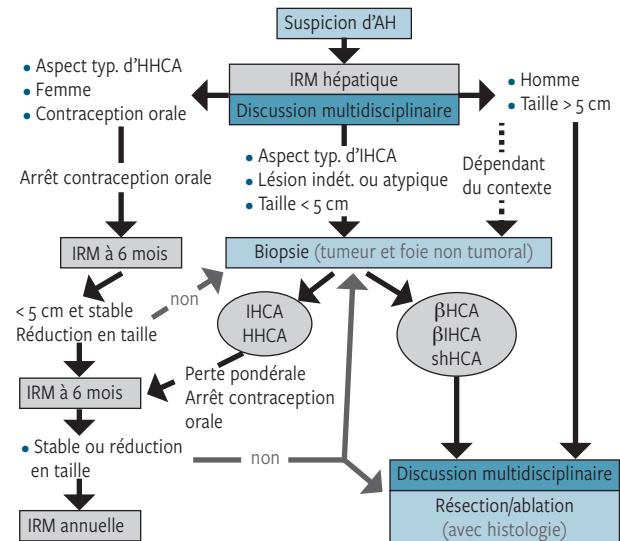
Chez les femmes, un changement d'habitudes, incluant l'arrêt des contraceptifs oraux et la perte de poids en cas d'obésité, est recommandé.<sup>1,15</sup> Un contrôle par IRM doit être effectué à 6 mois et, en cas de persistance d'un AH de  $\geq 5$  cm ou d'une augmentation de taille de la lésion de  $\geq 20\%$  malgré les mesures précédemment indiquées, une résection est recommandée en raison du risque hémorragique, indépendamment du sous-type moléculaire ou histologique.<sup>14</sup> La poursuite de l'arrêt des contraceptifs oraux reste indiquée en post-opératoire, même après la résection complète de la lésion.<sup>4</sup> Les AH de  $< 5$  cm des sous-types inactivés pour le gène *HNF1A* ou inflammatoires peuvent être laissés en place. Ils devront toutefois être surveillés par imagerie tous les 6 mois. Les lésions stables après 12 mois peuvent être surveillées annuellement. L'ultrason étant moins coûteux, il est préféré pour les lésions bien visualisables avec cette modalité d'imagerie.<sup>1</sup>

En cas d'hémorragie avec instabilité hémodynamique, il convient de transférer le patient dans un centre comprenant

**FIG 3**

## Algorithme de prise en charge des adénomes hépatocellulaires

ASS1: arginosuccinate synthase 1;  $\beta$ HCA:  $\beta$ -catenin activated hepatocellular adenoma (AH avec activation de la voie de la  $\beta$ -caténine);  $\beta$ HICA: AH inflammatoire avec activation de la voie de la  $\beta$ -caténine; HHCA: HNF-1 $\alpha$ -inactivated hepatocellular adenoma (AH avec inactivation du gène HNF1A); IHCA: inflammatory hepatocellular adenoma (AH inflammatoire); shHCA: sonic hedgehog hepatocellular adenoma (AH sonic hedgehog).



un service de radiologie interventionnelle pouvant procéder à l'embolisation de la lésion. La tumeur résiduelle sera ensuite réséquée chirurgicalement.<sup>1,22</sup>

## CAS PARTICULIERS

## Adénomatose

La présence de  $\geq 10$  lésions définit l'entité nosologique spécifique appelée «adénomateuse». <sup>23,24</sup> Les lésions multiples sont plus fréquentes chez les utilisatrices de contraceptifs oraux ou les patients avec syndrome métabolique. Elles sont plus rares chez les hommes.

Dans l'adénomatose, on retrouve plus fréquemment des AH avec inactivation du gène *HNF1A* ou, moins fréquemment, des AH inflammatoires, mais différents sous-types peuvent être trouvés chez le même patient.<sup>23,24</sup> Une association a aussi été rapportée avec l'hyperplasie nodulaire focale, notamment en cas de maladie vasculaire du foie sous-jacente.

Le risque de complications et de transformation maligne n'est pas différent chez les patients avec lésions multiples et uniques et reste guidé par la taille du plus grand nodule, qu'il est donc recommandé de biopsier. En cas de nodules d'aspect différent en imagerie, une biopsie peut aussi être indiquée dans celui le plus inquiétant à l'IRM. Une résection hépatique peut être considérée si tous les nodules se situent dans le même lobe hépatique. Si tel n'est pas le cas, la résection du nodule le plus volumineux est l'option conseillée.<sup>1</sup> L'indication à la transplantation hépatique est exceptionnelle. Les patientes atteintes d'adénomatose doivent être suivies annuellement par IRM hépatique.<sup>24</sup>

## Femmes enceintes

Les femmes enceintes requièrent une attention particulière en raison du risque de croissance et d'hémorragie de l'AH lié à l'imprégnation hormonale. Les données sur le comportement des AH durant la grossesse sont limitées. Une étude prospective a montré que 53% des lésions restent stables en taille, 22% régressent et 25% augmentent.<sup>25</sup> La connaissance du sous-type peut être intéressante puisque certains sont plus à risque d'hémorragie.

Il n'y a pas de rationnel de décourager une grossesse chez les femmes ayant un AH de < 5 cm sans saignement intratumoral.<sup>4,25</sup> Il est en revanche raisonnable d'envisager une résection/ablation pour les AH de grande taille avant la décision d'une grossesse. Il convient d'effectuer un suivi échographique régulier pour les AH en place, toutes les 6 à 12 semaines, afin de contrôler leur taille. En cas d'augmentation de volume de la lésion, une embolisation peut être envisagée bien que la chirurgie semble être une meilleure option avant 24 semaines d'aménorrhée, afin d'éviter d'exposer le fœtus aux rayons ionisants.<sup>1</sup>

## CONCLUSION

La classification moléculaire des AH a contribué à comprendre les voies oncogéniques impliquées dans la tumorigénèse hépatique. Alors que, jusqu'à présent, seule la taille de l'AH, définie comme ≥ 5 cm, était communément admise comme étant corrélée au risque d'hémorragies et de transformation maligne, nous savons maintenant que le sous-type moléculaire est prédictif de ces complications. Dans tous les cas, la prise en charge d'un AH doit être discutée en colloque multidisciplinaire.

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

**Remerciements:** Les auteurs remercient les collègues suivants pour la collaboration multidisciplinaire fructueuse dans la prise en charge des adénomes hépatocellulaires au CHUV: Drs Eleni Moschouri, Florent Artru et Montserrat Fraga pour la gastroentérologie et l'hépatologie; Drs Émilie Uldry et Emmanuel Melloul ainsi que les Prs Nérmin Halkic et Nicolas Demartines pour la chirurgie viscérale; Drs Arnaud Hocquelet et Rafael Duran ainsi que les Prs Clarisse Dromain et Alban Denys pour la radiologie; Drs Bettina Bisig et Edoardo Missaglia pour la pathologie moléculaire.

Les auteurs remercient également les Prs Paulette Bioulac-Sage et Charles Balabaud (INSERM, UMR 1053, Bordeaux, France) pour la relecture critique de cet article et le généreux partage de leur savoir.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge des adénomes hépatocellulaires (AH) doit être décidée en colloque multidisciplinaire
- Il convient de réséquer systématiquement tous les AH diagnostiqués chez l'homme, indépendamment de la taille de la lésion, ainsi que les adénomes avec mutation de la  $\beta$ -caténine au niveau de l'exon 3
- Chez les femmes, l'arrêt des contraceptifs oraux et la perte de poids en cas d'obésité sont recommandés dans un premier temps. En cas de persistance d'une lésion de ≥ 5 cm ou d'une augmentation de sa taille de ≥ 20% après 6 mois, l'adénome doit être réséqué
- La poursuite de l'arrêt des contraceptifs oraux reste indiquée en postopératoire, même après la résection complète de la lésion
- Les AH inflammatoires peuvent acquérir secondairement une mutation activatrice de la voie de la  $\beta$ -caténine
- Le risque hémorragique est plus important dans certains sous-types tandis que la transformation maligne, décrite dans tous les sous-types, est plus fréquente en cas d'activation de la voie de la  $\beta$ -caténine

1 \*\*European Association for the Study

of the Liver Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65:386-98.

2 WHO Classification of Tumours. Digestive system tumours. 5e éd. 2019. p. 224-8.

3 \*Bioulac-Sage P, Sempoux C, Frulio N, et al. Snapshot summary of diagnosis and management of hepatocellular adenoma subtypes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:12-9.

4 Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:737-49.

5 \*Nault JC, Paradis V, Cherqui D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017;67:1074-83.

6 Dokmak S, Aussilhou B, Rasoaherinomenjanahary F, et al. Hemorrhage of hepatocellular adenoma: a complication that can be treated by conservative management without surgery. *HPB* 2018;20:1198-205.

7 Sempoux C, Paradis V, Komuta M, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepa-*

tol

malignancy. *Liver Int* 2019;39:158-67.

20 Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. Hepatocellular adenomas: Accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182-91.

21 Vilgrain V, Paradis V, Van Wettere M, et al. Benign and malignant hepatocellular lesions in patients with vascular liver diseases. *Abdom Radiol* 2018;43:1968-77.

22 Blanc JF, Frulio N, Chiche L, et al. Hepatocellular adenoma management: Call for shared guidelines and multidisciplinary approach. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:180-7.

23 Frulio N, Chiche L, Bioulac-Sage P, Balabaud C. Hepatocellular adenomatosis: What should the term stand for? *Clin Res Hepatol and Gastroenterol* 2014;38:132-6.

24 Barbier L, Nault J-C, Dujardin F, et al. Natural history of liver adenomatosis: A long-term observational study. *J Hepatol* 2019;71:1184-92.

25 Gaspersz MP, Klompenhouwer AJ, Broker MEE, et al. Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy: A prospective study. *J Hepatol* 2020;72:119-24.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# Prise en charge des corps étrangers digestifs

Drs PHILIPPE MATHYS<sup>a</sup>, FABRIZIA D'ANGELO<sup>a</sup>, Pr JEAN-LOUIS FROSSARD<sup>a</sup> et Dr PHILIPPE BICHARD<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1560-3

**L'ingestion de corps étrangers est un événement fréquent, potentiellement grevée d'une morbi-mortalité et engendrant des coûts importants. Dans la majorité des cas, les corps étrangers suivent le tube digestif sans complication. Une endoscopie est nécessaire dans 10 à 20% des cas et une intervention chirurgicale pour extraction du corps étranger/complications dans moins de 1% des cas. Dans cet article, nous traitons de la prise en charge des corps étrangers chez l'adulte et passons en revue leur présentation clinique, leurs complications potentielles, ainsi que les délais et modalités de la prise en charge endoscopique basée essentiellement sur les recommandations de la Société européenne d'endoscopie digestive.**

## Management of foreign bodies ingestion

*Foreign bodies ingestion is a common event, with a potential morbidity and mortality. In the majority of cases, the foreign bodies pass through the digestive tract without any complication. An endoscopy for removal of the foreign body is necessary in 10 to 20% of cases and a surgical intervention is required in <1% of cases. In this article, we describe the clinical presentation, the potential complications, as well as the timing and endoscopic technics of foreign bodies retrieval, essentially based on the European Society of Gastrointestinal Endoscopy recommendations.*

## INTRODUCTION

L'ingestion de corps étrangers (ICE) peut être divisée en 2 groupes: l'impaction alimentaire œsophagienne et l'ICE, que nous traitons dans le présent article. L'ICE est un événement fréquent dans la pratique clinique et peut être isolée ou répétée. Elle est accidentelle dans la grande majorité des cas (98%) mais peut être intentionnelle, avec une grande variété dans le type et la quantité des objets ingérés. Cela engendre des coûts élevés (aux États-Unis > 6 milliards dollars/an).<sup>1</sup>

La majorité des cas d'ICE concerne les enfants, particulièrement entre 6 mois et 6 ans.<sup>2,3</sup> Chez les adultes, l'ICE concerne plus fréquemment les patients âgés, les porteurs de prothèses dentaires, les patients avec des comorbidités psychiatriques, un retard de développement ou une consommation chronique d'alcool, ainsi que les prisonniers.<sup>4</sup>

Une fois ingérés, la majorité des objets est excrétée spontanément (80-90%) s'ils ont atteint l'estomac, avec un transit

moyen de 4 à 6 jours, mais qui peut atteindre 4 semaines. Une endoscopie œsogastroduodénale (OGD) est nécessaire dans 10 à 20% des cas et une intervention chirurgicale pour extraction du corps étranger/complications dans moins de 1% des cas.<sup>4</sup>

On retrouve divers types de complications tels que: aspiration trachéo-bronchique, impaction, obstruction, perforation, fistules aorto-œsophagiennes et trachéo-œsophagiennes, ulcère ou abcès. En effet, le tube digestif est constitué de rétrécissements physiologiques et/ou pathologiques et d'angulations, qui sont des zones charnières où les corps étrangers peuvent s'impacter. Le passage le plus étroit, qui est le site d'impaction le plus fréquent, est le sphincter œsophagien inférieur.<sup>4</sup> Le duodénum, l'iléon, l'appendice et les zones diverticulaires du côlon sigmoïde sont les zones à risque de perforation.<sup>5</sup> La mortalité reste cependant très faible.

Les corps étrangers peuvent être classés selon leurs taille, bords, forme et contenu/composition. Les facteurs de risque de complication sont essentiellement la durée pendant laquelle le corps étranger est ingéré, ses caractéristiques (taille, forme et type) et surtout sa localisation, en particulier intra-œsophagienne.

## ÉVALUATION INITIALE

L'ICE est souvent identifiée au moment où elle a lieu, mais elle peut être retardée chez des patients atteints de pathologies psychiatriques ou de troubles cognitifs. Les symptômes principaux sont une dysphagie, une odynophagie et des douleurs thoraciques ou abdominales. Cependant, la localisation précise de la zone d'inconfort n'est pas toujours corrélée à la zone d'impaction.<sup>4</sup> On peut également retrouver des symptômes respiratoires, conséquences d'une aspiration avec une obstruction complète ou d'une compression de la trachée par un corps étranger intra-œsophagien. Un examen clinique soigneux est donc essentiel afin de détecter des complications possibles telles qu'une obstruction ou une perforation (tuméfaction et/ou crépitements cervicaux en cas de perforation œsophagienne avec pneumomédiastin; fièvre, péritonite lors de perforation intestinale).

Une imagerie est requise afin de déterminer la localisation et la nature (taille, composition, forme et nombre) des corps étrangers qui permettra de guider la prise en charge, tout en tenant compte du fait que certains d'entre eux ne sont pas toujours identifiables sur la radiographie standard (os de poulet ou arêtes de poisson, bois, plastique, verre, objets métalliques fins). Un CT-scan thoraco-abdominal doit être

<sup>a</sup> Service de gastroentérologie et hépatologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14  
philippe.mathys@hcuge.ch | fabrizia.dangelo@hcuge.ch  
jean-louis.frossard@hcuge.ch | philippe.bichard@hcuge.ch

effectué lors de suspicion de perforation ou d'autre complication pouvant nécessiter une intervention chirurgicale<sup>4</sup> ou si cela est susceptible de changer la prise en charge, par exemple pour déterminer la localisation précise du corps étranger.

### PRISE EN CHARGE SUIVANT LE DEGRÉ D'URGENCE

La présentation clinique et celle des complications peuvent varier en raison de l'hétérogénéité des corps étrangers et des patients. Une fois le diagnostic posé, la première étape de la prise en charge par le gastroentérologue consiste à déterminer si une OGD est nécessaire et dans quel délai. Cela dépend essentiellement de l'état clinique du patient, de la durée d'ingestion de l'objet, de sa nature et de sa localisation. Ce sont donc les risques d'aspiration, d'obstruction et de perforation qui vont déterminer le timing de l'endoscopie.

Selon les recommandations de la Société européenne d'endoscopie digestive (European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)), une OGD urgente dans les 2 à 6 heures est fortement recommandée en cas d'obstruction œsophagienne complète (hypersalivation, aphagie), d'ingestion d'objets pointus/tranchants ou de batteries/piles dans l'œsophage en raison d'un risque augmenté d'aspiration trachéo-bronchique et/ou de complications de type perforation<sup>4</sup> ou lésions toxiques de l'œsophage pouvant causer une nécrose de liquéfaction et une perforation transmurale.<sup>4</sup>

L'OGD peut être différée et réalisée dans les 24 heures en cas de corps étrangers dans l'œsophage ne remplissant pas les critères précédents ou s'ils sont déjà passés dans l'estomac, présentent des extrémités pointues/tranchantes, sont longs/larges ( $> 5-6$  cm, respectivement  $> 2,5$  cm), et sont des aimants ou des batteries/piles.<sup>4</sup> En effet, des objets trop larges ou trop longs ont peu de chances de passer le pylore, respectivement les angles duodénaux.<sup>6,7</sup> La présence d'un aimant associé à du matériel métallique non détecté ou de plusieurs aimants expose au risque d'attraction entre les objets avec interposition de paroi digestive et donc de complications,<sup>7,8</sup> ce qui motive leur extraction par endoscopie s'ils sont accessibles.<sup>6</sup> En cas d'ingestion d'objets pointus, le risque de complication peut atteindre 35% (figures 1 et 2).<sup>4</sup> Ainsi, une intervention précoce est associée à un risque réduit de complications tandis qu'une OGD réalisée au-delà de 24 heures diminue la probabilité de succès d'une extraction et est associée à un risque augmenté de complications.<sup>6</sup> L'OGD peut être différée (dans les 72 heures) pour des objets dans l'estomac à bords émoussés et de taille moyenne.<sup>4</sup>

En cas d'échec d'extraction des corps étrangers à bouts pointus/tranchants ou des batteries, l'ESGE suggère une hospitalisation et une observation avec une radiographie une fois par jour lorsqu'il s'agit d'objets pointus/tranchants ou une radiographie tous les 3 à 4 jours s'il s'agit de batteries déjà au-delà du duodénum, pour s'assurer de leur progression et excréition. Lorsqu'il s'agit de corps étrangers à risque au-delà du ligament de Treitz avec un échec de progression dans les 3 jours, il faut envisager une intervention chirurgicale.<sup>4</sup>

Une prise en charge ambulatoire peut également être proposée et l'ESGE suggère une approche au cas par cas suivant la

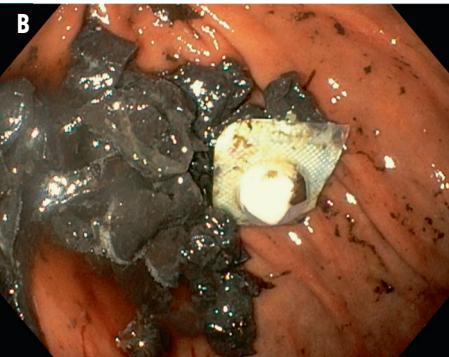
taille et le type de corps étranger. Ainsi, un traitement conservateur est approprié chez des patients asymptomatiques et avec des corps étrangers émoussés déjà situés dans l'estomac, de  $< 2$  à  $2,5$  cm de diamètre et de  $< 5$  à  $6$  cm de longueur. En effet, des objets plus larges ou plus longs auront tendance à ne pas passer le pylore ou la valve iléo-caécale, respectivement les angles duodénaux.<sup>7-10</sup> Si le patient reste asymptomatique, une radiographie hebdomadaire pour le suivi de la progression de l'objet suffit.<sup>4</sup> Une instruction des patients est également nécessaire. Une alimentation régulière sans nécessité de changer de régime peut être poursuivie. Le patient doit stopper les traitements pouvant ralentir le transit et observer ses selles régulièrement. Les patients doivent également être informés de l'impératif de consulter immédiatement en cas de signes de perforation (fièvre, tachycardie, péritonite, crépitement

**FIG 1** Impaction d'une épingle au-dessus du pylore



**FIG 2** Ingestion d'un blister de médicament

A. Ulcères en miroir œsophagiens postenclavement; B. Migration secondaire du blister dans l'estomac.



sous-cutané, tuméfaction du cou ou de la poitrine) ou d'obstruction (nausées/vomissements, douleurs abdominales, absence de selles/gaz) et que tant que l'élimination du corps étranger n'est pas confirmée, cela est une contre-indication à une éventuelle imagerie par résonance magnétique (IRM).

En cas d'échec de progression au-delà de l'estomac après 3 à 4 semaines, une extraction endoscopique doit être réalisée.<sup>4</sup>

Nous proposons un algorithme de prise en charge issu des recommandations internes des HUG (figure 3).

### INGESTION RÉCIDIVANTE VOLONTAIRE

L'ingestion volontaire d'objets survient le plus souvent chez les patients psychiatriques (troubles psychotiques ou de la personnalité, antécédents de maltraitance infantile), les personnes atteintes d'un retard mental, les prisonniers et les patients souffrant d'une dépendance éthylique ou à des substances illicites.<sup>11</sup>

L'ingestion récidivante de corps étrangers touche la population psychiatrique atteinte d'un tableau d'automutilation ou de troubles de la personnalité avec hallucinations. Les raisons pour l'ingestion des corps étrangers chez les patients institutionnalisés ou incarcérés incluent la mutilation, la tentative de suicide mais également la manipulation et la tentative d'évasion. Les procédures endoscopiques de récupération sont à ce jour considérées comme sûres, avec un faible taux de complications, mais impliquent une anesthésie générale, avec des risques associés et des coûts conséquents. Une étude rétrospective américaine publiée en 2010<sup>12</sup> mettait l'accent sur la difficulté de prise en charge de ces patients avec ingestions récidivantes nécessitant d'impliquer plusieurs spécialistes et occasionnant des séjours hospitaliers prolongés, avec un impact financier non négligeable, estimé à 2 millions de dollars en 8 ans. Les auteurs concluaient qu'une prise en charge conservatrice était à privilégier si possible, avec une

surveillance extrahospitalière. Dans notre institution (HUG), des guidelines de fonctionnement internes, discutées de façon multidisciplinaire et approuvées par la direction médicale, ont été établies, limitant les gestes endoscopiques à 3 par année en cas d'ingestion volontaire de corps étrangers. Globalement, pour ce groupe de patients, il s'agit d'optimiser une prise en charge multidisciplinaire visant à limiter et prévenir au possible les épisodes d'ingestion.

### BODY PACKING

Le terme *body packing* indique le trafic de drogues, le plus souvent la cocaïne ou l'héroïne, avalées ou insérées dans le rectum dans des emballages en plastique (préservatifs ou ballons). Les paquets peuvent être visualisés radiologiquement. Leur rupture ou endommagement peut mener à une intoxication fatale. Pour cette raison, le traitement conservateur est recommandé avec suivi radiologique journalier, et la récupération endoscopique est à proscrire. L'utilisation de charbon actif pour diminuer l'absorption de la drogue ou une irrigation colique avec une solution de polyéthylène glycol peuvent être effectuées mais le niveau de preuve dans la littérature est faible. La paraffine ou les laxatifs à base d'huiles minérales sont à éviter au vu de leur capacité à dégrader le latex et donc de causer une fuite de la drogue. Le patient devra être adressé au chirurgien viscéral en cas de suspicion de rupture d'un paquet, d'absence de progression ou de signes d'obstruction.<sup>4,6</sup>

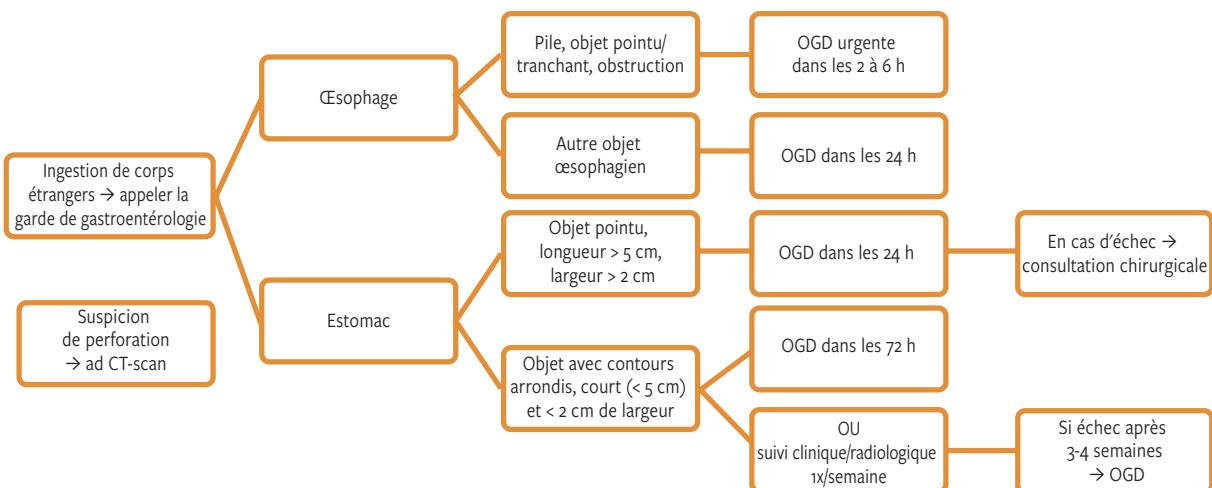
### CORPS ÉTRANGERS (COLO)RECTAUX

Les corps étrangers colorectaux sont le résultat d'une insertion volontaire rétrograde, la plupart du temps dans le contexte de pratiques sexuelles, maladies psychiatriques ou trafic de drogues. Une revue systématique portant sur 193 patients a montré une prévalence chez l'homme beaucoup plus élevée

FIG 3

Algorithme de prise en charge de l'ingestion de corps étrangers – quand appeler le gastroentérologue

OGD: œsogastroduodénoscopie.



(Adaptée de réf.<sup>6</sup>).

FIG 4

Extraction de pile par anse à polypectomie



que chez la femme (37:1), avec une activité sexuelle comme cause la plus fréquente. Les patients peuvent être asymptomatiques ou alors se présenter avec des douleurs anales, une hématochézie, des signes d'obstruction intestinale ou de péritonite en cas de perforation. Souvent, le délai diagnostique est allongé, les patients étant réticents à consulter ou à signaler l'épisode d'insertion. Les objets qui se situent distalement dans le rectum peuvent être retirés manuellement avec sédation légère. Les objets plus proximaux et en particulier en amont de la jonction recto-sigmoidienne doivent être retirés en endoscopie sous sédation. Les objets plus volumineux nécessitent une anesthésie générale avec dilatation du sphincter.<sup>13</sup> L'endoscopie est contre-indiquée en cas de suspicion de perforation avec péritonisme, défaillance hémodynamique, pneumopéritoine ou pneumatose pariétale colique.

## TECHNIQUES D'EXTRACTION ENDOSCOPIQUE

La protection des voies aériennes lors d'une endoscopie pour l'extraction d'un corps étranger œso-gastrique avec une intubation orotrachéale est fortement conseillée et les endoscopes souples sont à préférer aux endoscopes rigides en raison du moindre taux de complications. Exceptionnellement, si le corps étranger est situé en distalité, un entéroscopie à double ballon peut être utilisé. Le type d'endoscope ainsi que les instruments utilisés pour la récupération du corps étranger doivent être adaptés à l'objet et à sa position (figure 4). Une grande quantité d'accessoires existe, incluant les pinces à corps étrangers (dents de rat, dents de crocodile), les anses à polypectomie, les anses à filet (Roth Net) et les paniers. L'ESGE recommande l'utilisation d'un dispositif de protection

pour éviter des lésions des muqueuses pharyngée et œsophagienne.<sup>4</sup> Les overtubes sont des dispositifs qui permettent d'assurer la protection des voies aériennes et de la muqueuse au moment de l'extraction du corps étranger ainsi que de faciliter les passages de l'endoscope pendant le geste. Des overtubes longs (50-60 cm) positionnés au-delà du sphincter œsophagien inférieur sont utilisés pour récupérer des objets tranchants situés en aval de l'œsophage. L'utilisation d'un capuchon en latex dédié est recommandée en alternative à l'overtube.

## CONCLUSION

L'ICE est un événement fréquent dont la présentation clinique et les complications varient en raison de l'hétérogénéité des objets et des patients. L'étape principale de la prise en charge consiste à préciser le type de corps étranger, sa localisation dans le tube digestif ainsi que la durée écoulée depuis l'ingestion afin de déterminer si une endoscopie digestive est nécessaire et dans quel délai. Une approche au cas par cas avec une discussion multidisciplinaire est nécessaire dans certaines situations. Les techniques d'extraction endoscopique sont variées et sont à adapter au type de corps étranger. La protection des voies aériennes et de la muqueuse digestive reste primordiale.

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

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La durée d'ingestion de l'objet, sa nature et sa localisation digestive déterminent l'indication à une endoscopie et son délai de réalisation
- Une endoscopie digestive haute urgente est indiquée en cas d'obstruction œsophagienne complète (hypersalivation, aphagie), d'ingestion d'objets pointus/tranchants ou de batteries/piles dans l'œsophage
- Une approche conservatrice avec suivi régulier est appropriée chez des patients asymptomatiques et avec des corps étrangers émoussés déjà situés dans l'estomac, de < 2 à 2,5 cm de diamètre et < 5 à 6 cm de longueur
- Une extraction endoscopique de *body pack* est contre-indiquée en raison d'un risque de rupture pouvant mener à une intoxication fatale

1 Eisen GM, et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002;55:802-6.

2 Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: Update. *Gastrointest Endosc* 1995;41:39-51.

3 Cheng W, Tam PK. Foreign-body ingestion in children: Experience with 1,265 cases. *J Pediatr Surg* 1999;34:1472-6.

4 \*\*Birk M, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical

Guideline. *Endoscopy* 2016;48:489-96.

5 Klingler PJ, et al. Ingested foreign bodies within the appendix: A 100-year review of the literature. *Dig Dis Basel Switz* 1998;16:308-14.

6 \*Fung BM, Sweetser S, Song LMWK, Tabibian JH. Foreign object ingestion and esophageal food impaction: An update and review on endoscopic management. *World J Gastrointest Endosc* 2019;11:174-92.

7 \*ASGE Standards of Practice Committee, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1085-91.

8 Ambe P, Weber SA, Schauer M, Knoefel WT. Swallowed foreign bodies in adults. *Dtsch Arzteblatt Int* 2012;109:869-75.

9 Telford JJ. Management of ingested foreign bodies. *Can J Gastroenterol* 2005;19:599-601.

10 Bisharat M, et al. Foreign body ingestion in prisoners – the Belfast experience. *Ulster Med J* 2008;77:110-4.

11 Palese C, Al-Kawas FH. Repeat intentional foreign body ingestion: The importance of a multidisciplinary approach. *Gastroenterol Hepatol* 2012;8:485-6.

12 Huang BL, et al. Intentional swallowing of foreign bodies is a recurrent and costly problem that rarely causes endoscopy complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:941-6.

13 Kurer MA, Davey C, Khan S, Chintapattala S. Colorectal foreign bodies: a systematic review. *Colorectal Dis* 2010; 12:851-61.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# Insuffisance pancréatique: insuffisance diagnostique?

Dr VINCENT DOMBRE<sup>a</sup>, Pr ALAIN SCHOEPFER<sup>a</sup>, Drs MARIOLA MARX<sup>a</sup>, MAXIME ROBERT<sup>a</sup>, SÉBASTIEN GODAT<sup>a</sup> et GRÉGOIRE DAVID<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1564-8

**L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est caractérisée par une activité pancréatique enzymatique insuffisante pour maintenir une digestion adéquate des nutriments. Cette maldigestion peut mener à un état de malnutrition avec de nombreuses conséquences en termes de morbidité. L'IPE est également associée à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation de la mortalité. Elle peut se retrouver dans de nombreuses circonstances et plusieurs études suggèrent que sa prise en charge est insuffisante. Son diagnostic, surtout précoce, peut s'avérer difficile car les symptômes classiques de stéatorrhée ne sont pas toujours présents et il n'existe actuellement pas de test diagnostique de certitude. Il est donc essentiel de savoir reconnaître les situations à risque. Dans cet article, nous passerons en revue les principales causes, méthodes diagnostiques et possibilités thérapeutiques de l'IPE.**

## Pancreatic insufficiency: diagnostic insufficiency?

*Exocrine pancreatic insufficiency is characterized by insufficient secretion of pancreatic enzymes with subsequent inability to maintain adequate digestion of food. Maldigestion may lead to malnutrition with associated various morbidities. Exocrine pancreatic insufficiency is also associated with a reduced quality of life and, in some studies, increased mortality. Exocrine pancreatic insufficiency may develop due to numerous causes and is often underdiagnosed and not adequately treated. Particularly in the early stages, diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency may be difficult, as steatorrhea may be absent and a specific diagnostic test currently does not exist. Hence, it is crucial to recall the situations at risk for exocrine pancreatic insufficiency in order not to miss its diagnosis. In this article, we will provide a summary of the main causes of exocrine pancreatic insufficiency as well as its diagnosis and management.*

## INTRODUCTION

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est caractérisée par une maldigestion et une malabsorption des nutriments. Elle peut être en lien avec une diminution des sécrétions enzymatiques pancréatiques et de bicarbonates au niveau duodénal, ou un mélange inadéquat entre le bol alimentaire et les sucs pancréatiques.<sup>1</sup> Cette digestion altérée entraîne un état de malnutrition avec de nombreuses conséquences en termes de morbidité. Une des difficultés de prise en charge réside dans le fait qu'une IPE peut être présente même chez un patient asymptomatique, rendant son diagnostic plus difficile, d'autant plus qu'il n'existe pas de test diagnostique de certitude.<sup>2</sup>

<sup>a</sup>Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne  
vincent.dombre@chuv.ch | gregoire.david@chuv.ch

Certaines conditions à risque d'engendrer une IPE sont souvent sous-estimées par les professionnels de la santé. Une étude rétrospective sur des patients à très haut risque d'IPE (cancer pancréatique métastatique) a montré que seuls 21% d'entre eux bénéficiaient d'un traitement enzymatique substitutif (TES) alors même que plus de deux tiers manifestaient des symptômes.<sup>3</sup> Une étude effectuée par une équipe néerlandaise auprès de patients avec une pancréatite chronique suggérait que jusqu'à 70% d'entre eux ne bénéficiaient pas d'un traitement optimal.<sup>4</sup> Les guidelines internationales ne sont pas toutes homogènes et les recommandations varient en termes de posologie et d'indication de traitement.<sup>5-7</sup> Cet article a ainsi pour but de faire un point sur les principales recommandations actuelles de diagnostic et de prise en charge de l'IPE.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le pancréas produit environ 1,5 litre de sucs pancréatiques par jour, riches en enzymes (lipase, amylase et différentes protéases dont l'élastase) et en bicarbonates. La stimulation des sécrétions pancréatiques est sous double contrôle hormonal et neuronal.<sup>7</sup> Premièrement, la sécrétine est synthétisée au niveau duodénal par les cellules S consécutivement à l'arrivée du bol alimentaire acide. Elle stimule la sécrétion de bicarbonates par les cellules canalaire pancréatiques. La cholécystokinine est également sécrétée par les cellules endocrines duodénale et jéjunale en réponse à l'arrivée du chyme et stimule les cellules pancréatiques acinaires à relâcher les différentes enzymes.

La diminution de la quantité de bicarbonates produits par le pancréas est un facteur important dans l'IPE car un pH intraduodénal de 5 à 6 est requis pour une activité enzymatique optimale et prévient la précipitation des acides biliaires en favorisant la formation des micelles de graisse.<sup>8</sup>

Plusieurs facteurs peuvent ainsi contribuer à une IPE:<sup>2</sup>

1. La diminution de synthèse enzymatique par les cellules pancréatiques acinaires lors de dommage ou la réduction du parenchyme pancréatique (ex: pancréatite chronique, chirurgie pancréatique).
2. La réduction du transport des enzymes à travers les conduits pancréatiques par obstruction (ex: tumeur pancréatique).
3. Une stimulation hormonale/neuronale pancréatique inadéquate (ex: postchirurgie gastro-intestinale, atteinte duodénale: maladie coeliaque, maladie de Crohn).
4. Un mélange inadéquat du bol alimentaire et des enzymes pancréatiques en phase postprandiale (ex: postchirurgie gastro-intestinale).

## ÉTILOGIES

Les étiologies de l'IPE sont nombreuses et peuvent être d'origine pancréatique ou extrapancréatique (tableau 1). L'une des plus fréquentes reste la pancréatite chronique liée à une consommation éthylique à risque et au tabagisme. En Europe, son incidence est estimée à 5-10 personnes pour 100 000 habitants.<sup>9</sup> Jusqu'à 80% des patients avec pancréatite chronique développeront une IPE dans les 10 ans suivant le diagnostic.<sup>10</sup> Chez ceux ayant présenté un épisode de pancréatite aiguë, on note jusqu'à 35% d'IPE consécutive.<sup>11</sup> Ce risque est d'autant plus important en cas de pancréatite sévère et/ou nécrosante, d'origine alcoolique et dans les suites d'une nécrosectomie.<sup>11</sup>

Les interventions chirurgicales gastro-intestinales sont une cause d'IPE souvent méconnue et insuffisamment prise en charge.<sup>6</sup> Les mécanismes physiopathologiques aboutissant à une IPE chez ces patients sont multiples (asynchronisme entre le bol alimentaire et les enzymes pancréatiques, diminution des réflexes neurohormonaux stimulant les sécrétions pancréatiques, inactivation des enzymes pancréatiques). Les chirurgies emportant le duodénum sont donc particulièrement à risque. La probabilité de développer une IPE après chirurgie pancréatique dépend de nombreux facteurs, comme de la quantité de tissu pancréatique réséqué, de la qualité du parenchyme restant, de la maladie sous-jacente et du type d'anastomose.<sup>6</sup> L'incidence d'IPE après duodénopancréatectomie céphalique (DPC) est supérieure à 60%.<sup>12</sup> La chirurgie bariatrique telle que le bypass gastrique de Roux-en-Y (RYGB) est également pourvoyeuse d'IPE. Une étude suisse parue en 2016 a montré une prévalence d'IPE allant jusqu'à 48% pour le RYGB avec une anse biliopancréatique longue (distale) et 19% pour les RYGB avec une anse courte (proximale).<sup>13</sup>

## MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CONSÉQUENCES

Les symptômes de malabsorption peuvent se présenter sous la forme de douleurs abdominales, ballonnements, stéator-

rhée, typiquement après les repas riches en graisse, ou d'une perte de poids.<sup>2</sup> Néanmoins, une IPE, même sévère, peut demeurer asymptomatique et se manifester uniquement par des carences en micronutriments.<sup>14,15</sup> En effet, la stéatorrhée pancréatique ne survient que tardivement, en général quand la quantité de lipase au niveau duodénal chute en dessous de 5 à 10% du taux enzymatique normal en phase postprandiale.<sup>10</sup> L'absence de symptômes n'exclut donc pas le risque de développer des complications au long cours. À l'inverse, 4 à 10% des patients avec syndrome de l'intestin irritable de type diarrhéique et de 22 à 35% des dyspepsies étiquetées fonctionnelles seraient en réalité des IPE masquées.<sup>16,17</sup> Dans la pancréatite chronique, près de 25% des patients développent une ostéoporose et 40% une ostéopénie.<sup>10</sup>

Une étude espagnole prospective chez des patients atteints de pancréatite chronique a montré qu'une IPE était un facteur indépendant d'augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires de 3,7 fois.<sup>18</sup> La même équipe a également démontré sur cette cohorte qu'il existait une hausse indépendante du risque de mortalité de 2,6 fois en cas d'IPE.<sup>19</sup>

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de l'IPE peut être difficile, en particulier en l'absence de symptômes. Un régime d'éviction spontané des graisses est souvent conduit par le patient lui-même et contribue à un tableau clinique fruste.<sup>6</sup> L'évaluation initiale doit donc comprendre la recherche de carences en micronutriments bien qu'elles ne soient pas spécifiques de l'IPE, car elles peuvent être les seuls indices de la présence d'une maladie.<sup>14,15,20,21</sup> De même, il est possible de développer une IPE au cours de la pancréatite chronique en l'absence de signes morphologiques majeurs<sup>10</sup> (figure 1).

Savoir repérer les situations cliniques à risque est donc essentiel. Dans ce sens, certaines recommandations stratifient les patients selon leur risque de développer une IPE (tableau 1).<sup>1,22</sup> Les méthodes diagnostiques de l'IPE peuvent être classées en tests directs ou indirects.

### Tests indirects

1. Le dosage de l'élastase fécale (EF) est le test diagnostique privilégié en pratique quotidienne au vu de sa facilité d'accès et de son caractère non invasif. Cette enzyme est

**TABLEAU 1** Causes fréquentes d'insuffisance pancréatique exocrine

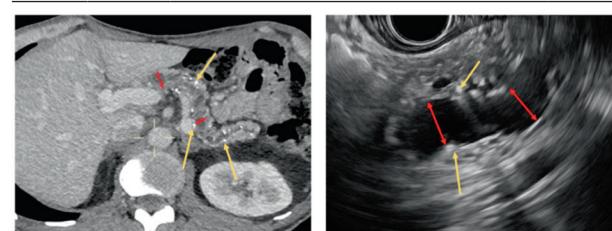
<sup>a</sup> Élevé en cas de chirurgie duodénale, en particulier en cas de duodénopancréatectomie céphalique pour néoplasie pancréatique; <sup>b</sup> En raison de l'atteinte duodénale.

Pathologie	Risque de développer une IPE
Pancréatite chronique	Élevé
Pancréatite aiguë sévère	Élevé
Mucoviscidose	Élevé
Néoplasie pancréatique avancée	Élevé
Syndrome de Shwachman-Diamond	Élevé
Chirurgie gastro-intestinale	Modéré à élevé <sup>a</sup>
Pancréatite autoimmune	Modéré à élevé
Diabète	Faible à modéré
Maladie de Crohn <sup>b</sup>	Faible
Maladie coeliaque <sup>b</sup>	Faible

(Adapté des réf. 1,6,22).

**FIG 1** Imagerie de la pancréatite chronique

Image scannographique (gauche) et endosonographique (droite) d'une pancréatite chronique calcinante avec visualisation des calcifications (flèches jaunes) et de la dilatation du canal de Wirsung (flèches rouges).



très stable durant son parcours à travers le tube digestif et bien corrélée à la sécrétion pancréatique exocrine.<sup>23</sup> Avec un *cut-off* considéré comme normal au-dessus de 200 µg/g, ce test possède une bonne sensibilité uniquement en cas d'IPE modérée à sévère.<sup>23,24</sup> Dans une méta-analyse récente, Vanga et coll. retrouvaient un taux de faux négatifs très bas (1,1%) en cas de probabilité prétest faible (< 5%), excluant une IPE dans ce contexte (avec un *cut-off* > 200 µg/g). En cas de probabilité prétest élevée (> 40%), un *cut-off* < 200 µg/g permettait de retenir le diagnostic d'IPE avec seulement 7,2% de faux positifs. En revanche, jusqu'à 10% de faux négatifs étaient retrouvés dans cette catégorie à haut risque, justifiant un TES empirique dans cette situation, selon les auteurs. Ce test devrait donc être interprété d'après le contexte clinique, car les *cut-offs* exacts par pathologie ne sont pas connus, mais plus la valeur d'élastase est basse, plus la probabilité d'IPE augmente.<sup>24</sup> Un risque de faux positifs est présent en cas d'analyse effectuée sur des selles trop liquides par effet de dilution.<sup>1</sup> Les performances de ce test dans un contexte de chirurgie pancréatique sont par ailleurs probablement limitées.<sup>6,25</sup> Une étude de Benini et coll. retrouvait par exemple une EF dans la limite de la norme (207 µg/g) chez des patients souffrant pourtant d'une stéatorrhée après chirurgie pancréatique.<sup>26</sup>

2. Le dosage de la quantité de graisse fécale sur 72 heures est considéré comme le test diagnostique de référence de la stéatorrhée. Cet examen n'est néanmoins pas spécifique d'une IPE et ne permet pas de détecter une IPE légère.<sup>27</sup> Ce test est considéré anormal au-delà de 7 g de graisse dans les selles/24 heures, ou à un coefficient d'absorption des graisses < 93% (équivalent à > 7 g de graisse/jour sous un régime comprenant 100 g de graisse/jour).<sup>1</sup>

3. Le test respiratoire aux triglycérides<sup>13</sup>C est un test fonctionnel dont les substrats de graisses marqués au carbone 13 sont hydrolysés par l'activité de la lipase et mesurés dans l'air expiré. Comme pour le dosage de graisse fécale, ce test permet une mesure de la maldigestion des graisses et n'est pas spécifique de l'IPE. Néanmoins, sa corrélation avec le coefficient d'absorption des graisses est bonne et il permet également de suivre la réponse du TES.<sup>28</sup>

### Tests directs

Considérés comme le *gold standard* diagnostique de l'IPE, ces tests quantifient directement le taux d'enzymes et de bicarbonates sécrétés par le pancréas après sa stimulation par injection d'hormones intraveineuse. Le recueil s'effectue via un tube placé dans le duodénum (test de Lundh) ou directement par voie endoscopique. Ces tests ne sont pratiquement plus réalisés en pratique clinique en raison de leur caractère invasif.<sup>2</sup>

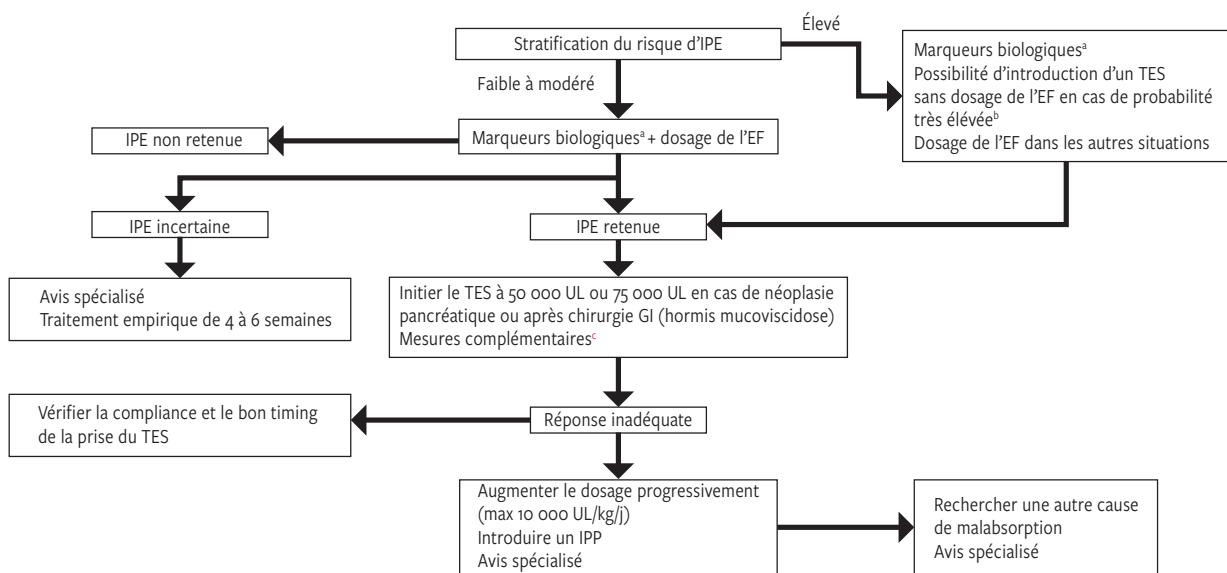
En pratique, il est proposé de doser les marqueurs nutritionnels et d'effectuer un dosage de l'EF selon la probabilité clinique prétest d'IPE (figure 2). En effet, certains auteurs proposent d'introduire un TES dans les situations à haut risque d'IPE, sans doser l'EF.<sup>22,29</sup> À noter que ces recommandations se basent sur des avis d'experts et n'ont pas été validées.<sup>2</sup>

### PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de l'IPE est axé sur l'optimisation du statut nutritionnel. Celui-ci passe par un traitement enzymatique bien conduit, des conseils hygiénodétiétiques ainsi que la

**FIG 2** Proposition d'algorithme de prise en charge

<sup>a</sup> Vitamines liposolubles (ADEK) avec dosage de l'INR pour la vitamine K, albumine, préalbumine, magnésium, zinc, calcium, ferritine, acide folique, vitamine B12; <sup>b</sup> Cancer avancé de la tête du pancréas, pancréatite chronique calcifiante, après duodénopancréatectomie céphalique (DPC) pour néoplasie pancréatique ou pancréatite chronique; <sup>c</sup> Les mesures complémentaires devraient inclure un suivi nutritionnel spécialisé, un sevrage éthylotabagique complet et l'évaluation du risque cardiovasculaire et d'ostéoporose; EF: élastase fécale; GI: gastro-intestinale; IPE: insuffisance pancréatique exocrine; IPP: inhibiteur de la pompe à protons; TES: traitement enzymatique substitutif; UL: unité de lipase.



(Adaptée des réf. 6,8,22,30).

prévention et le traitement des carences nutritionnelles et de leurs conséquences. Son but vise à améliorer la qualité de vie des patients en soulageant leurs symptômes et à diminuer la morbidité associée.

Les patients à risque de développer une IPE devraient bénéficier d'un suivi régulier de leur état nutritionnel, incluant un dosage des micronutriments. Un dépistage annuel de l'IPE est par exemple recommandé dans la pancréatite chronique.<sup>9</sup> Il est évidemment indispensable d'insister sur l'arrêt de l'alcool et du tabac qui sont des facteurs indépendants de progression de la maladie.<sup>9</sup> Une alimentation équilibrée est préconisée en veillant à un apport suffisant en protéine (1-1,5 g/kg/jour).<sup>2</sup> Des repas fractionnés peuvent aussi être associés afin d'améliorer la tolérance digestive. Contrairement aux idées reçues, un régime pauvre en graisse n'est pas recommandé.<sup>9</sup> Une densitométrie osseuse devrait également être réalisée systématiquement chez les patients avec une IPE documentée.<sup>20</sup>

Le TES devrait être proposé à tous les patients symptomatiques et asymptomatiques diagnostiqués d'IPE.<sup>2</sup> En cas de forte suspicion clinique d'IPE avec des examens non conclusifs, il est possible d'introduire un TES empirique de 4 à 6 semaines et d'évaluer son efficacité.<sup>30</sup>

### Traitements enzymatiques substitutifs

Les préparations de substitutions enzymatiques disponibles en Suisse existent sous forme de microgranules (Créon) ou de microcomprimés pelliculés gastrorésistants (Panzytrat) de pancréatine d'origine porcine. Elles varient en fonction de leur taille et de leur aptitude à se dissoudre selon le pH. La taille < 2 mm des particules est recommandée pour l'accompagnement optimal du chyme depuis l'estomac jusqu'au duodénum. Une fois dans le duodénum, les enzymes sont libérées lorsque le pH intraduodénal augmente au-delà de 5,5. Le TES devrait être pris au cours du repas pour se mélanger aux aliments.<sup>31</sup>

Les doses recommandées varient en fonction de la cause et de la sévérité de l'IPE (**tableau 2**) et devraient être adaptées selon l'évolution clinicobiologique.

Dans la pancréatite chronique, un dosage de 50 000 unités de lipase (UL) par repas est recommandé.<sup>9</sup> Dans la mucoviscidose, la posologie est basée sur le poids du patient pour la population pédiatrique.<sup>32</sup> Pour le cancer pancréatique avancé, il est recommandé de débuter à des doses de 50000 à 75000 UL par repas.<sup>27</sup> Après chirurgie gastro-intestinale, la présence d'une IPE devrait être considérée chez tous les patients.<sup>2</sup> Dans les situations à très haut risque d'IPE, comme les DPC pour néoplasie pancréatique, il est proposé d'instaurer un TES d'emblée<sup>6</sup> avec une dose initiale plus élevée.

Le TES a démontré son efficacité sur la survie, la diminution des symptômes et la prise de poids dans le contexte de néoplasie pancréatique avancée ou métastatique.<sup>3,33,34</sup> Dans une analyse rétrospective, le TES était associé de manière indépendante à une augmentation de la survie chez des patients opérés d'une DPC dans un contexte néoplasique.<sup>35</sup> Le TES a également prouvé son efficacité dans la diminution des

TABLEAU 2		Doses recommandées du traitement enzymatique substitutif selon la cause d'IPE	
Pancréatite chronique	Mucoviscidose	Cancer pancréatique	Contexte chirurgical
50 000 UL par repas principal (25 000 UL pour les snacks)	Dès 4 ans: 500 à 2500 UL/kg/repas (maximum 2500 UL/kg/repas ou 10 000 UL/kg/jour)	50 000 à 75 000 UL par repas principal (25 000 à 50 000 UL pour les snacks)	75 000 UL par repas principal (25 000 à 50 000 UL pour les snacks)

IPE: insuffisance pancréatique exocrine; UL: unité de lipase.

(Adapté des réf. 6,9,27,25,32).

symptômes digestifs, l'amélioration de la qualité de vie, l'augmentation de l'absorption des graisses, des protéines et de la prise de poids dans le cadre de la pancréatite chronique et de la mucoviscidose.<sup>36,37</sup>

L'évaluation de la réponse au TES devrait être basée sur des tests objectifs incluant des marqueurs nutritionnels.<sup>2,14,20</sup> Le dosage de l'EF ne permet pas de suivre la réponse au traitement car seule l'enzyme humaine est détectée.<sup>8</sup> Dans la pratique courante, un suivi clinique et biologique (au minimum annuellement) est suffisant, mais le recueil des selles sur 72 heures (ou le test respiratoire aux triglycérides<sup>13</sup>C) peut s'avérer utile en cas de symptômes persistants malgré un TES adéquat.<sup>6</sup>

### QUE FAIRE EN CAS D'ÉCHEC DE TRAITEMENT?

Il convient de s'atteler dans un premier temps à vérifier la compliance au traitement et le bon timing de la prise des enzymes.<sup>8</sup> La posologie devrait alors être progressivement augmentée jusqu'à la dose minimale efficace.<sup>22</sup> La dose maximale autorisée est de 10 000 UL/kg/jour. Il y a peu d'effets indésirables liés au traitement. L'association d'une posologie élevée de TES à un risque de colopathie fibrosante a été décrite dans la mucoviscidose.<sup>25</sup> Néanmoins, le degré d'évidence de cette association est faible et ne devrait pas limiter l'augmentation de la posologie.<sup>6,25</sup> L'introduction d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut majorer l'efficacité des enzymes pancréatiques en augmentant le pH duodénal.<sup>38</sup> Une perte de poids persistante malgré un TES bien conduit doit aussi faire rechercher l'apparition d'une néoplasie sous-jacente, notamment dans le cadre d'une pancréatite chronique où le risque de cancer pancréatique est augmenté.<sup>6,10</sup> Finalement, en cas de diarrhées persistantes, il faudra rechercher une autre cause associée, comme une pullulation bactérienne du grêle ou une malabsorption des acides biliaires (surtout dans un contexte postchirurgical).<sup>8</sup>

### CONCLUSION

Le diagnostic et la prise en charge d'une IPE revêtent une importance majeure car cette condition est grevée d'une importante morbidité et possiblement d'une augmentation de la mortalité. Il est donc fondamental de reconnaître les nombreuses situations à risque, notamment oncologique et

après chirurgie gastro-intestinale, pour pouvoir la dépister, la prendre en charge et la suivre de manière adéquate.

**Conflit d'intérêts:** Le Dr Vincent Dombre, le Pr Alain Schoepfer, les Drs Sébastien Godat et Maxime Robert n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Les Drs Grégoire David et Mariola Marx ont assisté à une formation avec participation financière de Mylan qui est l'une des firmes qui produit le Créon (traitement cité dans l'étude), en 2019 et 2018 respectivement.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) peut avoir des conséquences lourdes en termes de morbidité et de qualité de vie
- Une IPE peut être présente même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux ou de stéatorrhée et devrait être recherchée de manière proactive dans les situations à risque
- Un régime pauvre en graisse peut contribuer à masquer les symptômes de l'IPE et n'est pas recommandé dans la prise en charge
- La chirurgie gastroduodénale/bariautique et pancréatique est une cause fréquente d'IPE. Son traitement nécessite des doses habituellement plus élevées d'enzymes pancréatiques
- Les cancers avancés de la tête du pancréas sont des situations à haut risque d'IPE et l'introduction d'un traitement enzymatique substitutif devrait être discutée dans tous les cas
- L'évaluation de la réponse au traitement d'une IPE nécessite un monitoring biologique en plus du suivi clinique

1 \*Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:129-39.

2 \*Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology* 2016;16:164-80.

3 Landers A, Muircroft W, Brown H. Pancreatic enzyme replacement therapy for malabsorption in patients with metastatic pancreatic cancer. *BMJ Suppl Palliat Care* 2016;6:75-9.

4 Sikkens ECM, Cahen DL, Van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: A Dutch national survey. *Pancreatology* 2012;12:71-3.

5 Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2013;1:79-83.

6 \*\*Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Layer P, Lerch MM. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis* 2020;38:53-68.

7 \*Manser CN, Frossard JL, Bauerfeind P. Pancréatite chronique et substitution enzymatique au cabinet médical. *Forum Med Suisse* 2014;14:570-7.

8 Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Med* 2017;15:1-8.

9 \*\*Domínguez-Muñoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018;18:847-54.

10 \*Löhr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5:153-99.

11 Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, et al. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2019;64:1985-2005.

12 Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Pancreatology* 2013;13:38-42.

- 13 \*Borbély Y, Plebani A, Kröll D, Ghisla S, Nett PC. Exocrine Pancreatic Insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:790-4.
- 14 Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:238-42.
- 15 Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014;29:348-54.
- 16 Vilarino-Noia J, de la Iglesia D, Iglesias-García J, et al. Morphological and functional changes of chronic pancreatitis in patients with dyspepsia: A prospective, observational, cross-sectional study. *Pancreatology* 2018;18:280-5.
- 17 Tahtaci M, Koseoglu H, Alisik M, et al. Association of low fecal elastase-1 and non-ulcer dyspepsia. *J Clin Med* 2018;7:155.
- 18 De la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:277-83.
- 19 \*De la Iglesia-García D, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:e63-72.
- 20 \*Perbanti Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Research* 2019;8:1-9.
- 21 Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12:305-10.
- 22 Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust* 2017;207:161-5.
- 23 Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-6.
- 24 Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 Test. *Dig Dis Sci* 2017;62:1119-30.
- 25 \*Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology* 2015;15:449-55.
- 26 Benini L, Amodio A, Campagnola P, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhoea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology* 2013;13:38-42.
- 27 \*Powell-Brett S, de Liguori Carino N, Roberts K. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and replacement therapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2020;50:7048-7983(20)30153-0.
- 28 Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilarino M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2016;45:241-7.
- 29 Pezzilli R, Caccialanza R, Capurso G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic cancer. *Cancers* 2020;12:275.
- 30 \*\*Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1220-8.
- 31 Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: A randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.
- 32 Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:775-91.
- 33 Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GNJ, Van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998;42:92-6.
- 34 \*Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer* 2018;18:1-8.
- 35 Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatectomy for periampullary malignancy. *HPB* 2017;19:859-67.
- 36 De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66:1474-86.
- 37 D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: A 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas* 2014;43:834-41.
- 38 Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006;55:1056-7.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# Testez vos connaissances...

## Prise en charge des corps étrangers digestifs

(voir article p. 1560)

- 1.** Une patiente, connue pour un trouble borderline et sans antécédent connu d'ICE, est aux urgences suite à l'ingestion de 4 vis pointues. Elle est asymptomatique, stable hémodynamiquement et afébrile. L'imagerie réalisée 2 heures après l'ingestion montre la présence des vis dans l'estomac. L'anesthésiste de garde n'est pas disponible de suite. Quelle(s) modalité(s) de prise en charge proposez-vous?
- A.** Une OGD sous sédation immédiatement
  - B.** Une OGD doit en théorie être réalisée dans les 24 heures
  - C.** Répéter une imagerie dès que l'anesthésiste est disponible
  - D.** Réaliser une OGD avec intubation orotrachéale en cas de non-progression des vis

## Adénomes hépatocellulaires: update 2020

(voir article p. 1554)

- 4.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A.** Les adénomes hépatocellulaires (AH) sont les tumeurs bénignes hépatiques les plus fréquentes
  - B.** Les AH avec mutation de la  $\beta$ -caténine au niveau de l'exon 3 comportent le plus grand risque de transformation maligne
  - C.** Plus le nombre d'AH est élevé, plus le risque de complications est grand
  - D.** Les AH de type *sonic hedgehog* sont les plus à risque de saignement

## Early TIPS: une revue pratique après 15 ans d'évidence scientifique

(voir article p. 1548)

- 2.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A.** Les prothèses couvertes en polytétrafluoroéthylène ont diminué le risque de dysfonction de TIPS
  - B.** Le early TIPS est un TIPS inséré dans les 72 heures suivant l'endoscopie lorsque l'hémorragie sur hypertension portale n'est pas contrôlée
  - C.** Le early TIPS est indiqué chez des patients à haut risque d'échec de contrôle hémorragique ou de récidive (Child-Pugh C  $\leq 13$  ou Child-Pugh B avec hémorragie active à l'endoscopie)
  - D.** L'encéphalopathie hépatique chronique n'est pas une contre-indication à un TIPS

## NASH: nouvelle terminologie et nouveautés en 2020

(voir article p. 1544)

- 3.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A.** La MAFLD (stéatopathie associée à la dysfonction métabolique) (*Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*) est un synonyme de la NAFLD
  - B.** En Suisse, il est prédict que le fardeau épidémiologique de la NAFLD reste stable sur la prochaine décennie
  - C.** Il n'y a pas de médicaments approuvés pour la NASH
  - D.** La NASH n'est pas une contre-indication absolue à la chirurgie bariatrique

## Insuffisance pancréatique: insuffisance diagnostique?

(voir article p. 1564)

- 6.** Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A.** Une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est systématiquement révélée par une stéatorrhée
  - B.** Un contexte postchirurgie duodénale nécessite presque systématiquement des doses importantes d'enzymes pancréatiques
  - C.** Le dosage de l'élastase fécale permet de suivre la compliance au traitement dans l'IPE
  - D.** Un régime pauvre en graisse devrait être proposé aux patients souffrant de pancréatite chronique

Réponses correctes: 1BCD, 2AC, 3CD, 4BD, 5B, 6B

# Histoire de neuroborréliose: étude d'un cas

Dr SALOMÉ LEUZINGER<sup>a</sup>, Pr BERNARD FAVRAT<sup>a</sup>, Drs SERGE DE VALLIÈRE<sup>b,c</sup>, TEUTA ZENJELAJ<sup>a</sup> et JEAN-PIERRE PAVILLON<sup>d</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1570-3

**La neuroborréliose touche entre 10 et 15% des personnes infectées par *Borrelia burgdorferi*. Les symptômes sont très variés, ce qui peut parfois retarder le diagnostic. Celui-ci est posé en présence d'une clinique compatible et des examens de laboratoire, notamment une ponction lombaire montrant une pléocytose, une synthèse intrathécale d'anticorps contre *B. burgdorferi* et une augmentation de la chimiokine CXCL13. Nous présentons le cas d'un patient chez qui le diagnostic a mis du temps à être posé en lien avec des symptômes peu spécifiques et revoyons les dernières recommandations en termes de traitement de la neuroborréliose.**

## A story of neuroborreliosis: case report

*Neuroborreliosis affects approximately 15% of people infected with Borrelia burgdorferi. The symptoms are very varied, which can sometimes delay the diagnosis. We can diagnose a neuroborreliosis in front of a compatible clinic and laboratory examinations, in particular a lumbar puncture showing a pleocytosis, an intrathecal synthesis of antibodies against B. burgdorferi, and an increased level of chemokine CXCL13. We present the case of a patient in whom the diagnosis was delayed in connection with non-specific symptoms and we review the latest recommendations in terms of treatment of neuroborreliosis.*

## INTRODUCTION

La maladie de Lyme, ou borréliose, est une maladie transmise par les tiques (*Ixodes ricinus*) infectées par des bactéries spirochètes *Borrelia burgdorferi sensu lato*, qui comprennent les espèces *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* et *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. En Europe, ce sont surtout *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii* qui prédominent, tandis qu'en Amérique du Nord, c'est *Borrelia burgdorferi sensu stricto* qui cause la plupart des cas de maladie de Lyme.<sup>1-4</sup>

La peau est le site d'inoculation. Dans 80% des cas, entre 3 et 30 jours après la morsure de tique apparaît une rougeur cutanée connue sous le nom d'érythème migrant. On parle de maladie de Lyme de stade I (tableau 1), ou forme localisée précoce. Le stade II de la maladie, ou forme disséminée précoce, survient moins de 6 mois après l'apparition des premiers symptômes et peut toucher différents organes,

comme la peau, les articulations, le système nerveux, le cœur ou plus rarement les yeux. Finalement, il existe un stade tertiaire, ou forme disséminée tardive, qui survient plus de 6 mois après l'apparition des premiers symptômes et qui peut se présenter par une atteinte cutanée, articulaire ou neurologique.<sup>1,3-5</sup>

Au vu de la répartition géographique des différentes espèces de *Borrelia*, nous retrouvons une prévalence légèrement différente des symptômes selon les régions.<sup>1,2,4</sup> Par exemple, les atteintes articulaires sont plus fréquentes en Amérique du Nord, où jusqu'à 50% des patients infectés souffrent d'épisodes d'arthrite intermittente et où *Borrelia burgdorferi sensu stricto* prédomine. En Europe par contre, où la prévalence de *Borrelia garinii* est plus élevée, la neuroborréliose est la deuxième manifestation aiguë ou subaiguë.<sup>6</sup> Elle affecte entre 10 et 15% des personnes infectées par *B. burgdorferi*.<sup>1,2,7,8</sup>

Les symptômes de neuroborréliose sont relativement variés, selon qu'il s'agisse d'une forme disséminée précoce ou tardive.<sup>3,5,7</sup> Dans la forme précoce (< 6 mois après l'apparition des premiers symptômes), nous pouvons typiquement observer une paralysie faciale périphérique pouvant être uni- ou bilatérale,

TABLEAU 1		Stades de la maladie de Lyme et présentation clinique
Stades	Symptômes	
<b>Stade I</b> (forme localisée précoce)		Érythème migrant
<b>Stade II</b> (forme disséminée précoce)		<p><b>Cutanés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Érythème migrant multiple</li> <li>• Lymphocytome borrélien (lobe de l'oreille, aréole mammaire, scrotum)</li> </ul> <p><b>Articulaires</b> (2-5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoarthrite (parfois oligoarthrite) des grosses articulations, survenant de façon prédominante au niveau des genoux</li> </ul> <p><b>Neurologiques</b> (env. 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paralysie faciale périphérique uni- ou bilatérale</li> <li>• Radiculonévrite (douleur, parésie)</li> <li>• Ménigrite, voire méningoencéphalite</li> </ul> <p><b>Cardiaques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloc atrioventriculaire</li> <li>• Péricardite, myocardite, pancardite</li> </ul> <p><b>Ophthalmodiologiques</b> (rares &lt; 1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut toucher toutes les structures de l'œil</li> </ul>
<b>Stade III</b> (forme disséminée tardive)		<p><b>Cutanés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acrodermatite chronique atrophante</li> </ul> <p><b>Articulaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoarthrite (parfois oligoarthrite)</li> </ul> <p><b>Neurologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encéphalomyélite chronique progressive</li> <li>• Polynévropathie sensitive asymétrique</li> <li>• Encéphalite avec troubles cognitifs</li> </ul>
> 6 mois après l'apparition des premiers symptômes		

(Adapté de réf. 5).

<sup>a</sup>Unisanté, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Unisanté, Centre de médecine générale et santé publique, Département des polycliniques, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Route de Lausanne 14A, 1040 Echallens  
salome.leuzinger@unisante.ch | bernard.favrat@unisante.ch  
serge.de-valliere@unisante.ch | teuta.zenjelaj@unisante.ch | gmpp@svmed.ch

une radiculonévrite se caractérisant par des douleurs, et une parésie ou encore une méningite ou méningoencéphalite. Le syndrome de Bannwarth (ou méningoradiculite) est classiquement représenté par des céphalées, une paralysie d'un nerf périphérique et/ou une douleur lancinante, principalement nocturne et insomniante.<sup>6</sup>

Lors d'une infection de stade III, l'atteinte neurologique se caractérise par une encéphalomyélite chronique progressive, une polyneuropathie sensitive asymétrique ou une encéphalite avec des troubles cognitifs.<sup>2,5,9</sup>

## DESCRIPTION D'UN CAS

Il s'agit d'un patient de 58 ans présentant, au moment de l'examen, depuis environ un an une fatigue ainsi que des poussées d'arthralgies bilatérales, en aggravation depuis les quelques mois précédant la consultation. Suite à diverses investigations, un diagnostic d'hémochromatose familiale de type 1 et de chondrocalcinose secondaire est posé, pour lequel il bénéficie de saignées, sans grande amélioration clinique. Au moment de la consultation, il souffre depuis plusieurs mois également de troubles mnésiques ainsi que d'un ralentissement psychomoteur et de troubles du langage avec manque du mot et paraphasies.

Sur le plan systémique, il a présenté régulièrement des périodes de sudations nocturnes et des pics fébriles, résolus après les saignées. À noter l'existence d'une morsure de tique quelque temps avant le début de la fatigue chronique, et une antibiothérapie par clarithromycine lui a été prescrite dans le cadre d'une éradication de *H. pylori*.

Au vu de la persistance des symptômes, le patient est évalué dans le cadre de la consultation de consilium d'Unisanté, puis hospitalisé dans le service de neurologie afin de pouvoir réaliser différents examens. Parmi ceux-ci, un test *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)<sup>10</sup> s'élève à 24/30 points et un examen neuropsychologique met en évidence au premier plan une dysfonction exécutive cognitive légère avec apathie associée à un ralentissement de l'alerte. L'évaluation psychiatrique ne permet pas de retenir le diagnostic de trouble dépressif.

Sur le plan du laboratoire, le patient ne présente pas de syndrome inflammatoire, le bilan vitaminique ainsi que la fonction rénale et hépatique sont dans la norme. Un bilan infectiologique est réalisé et la sérologie pour *Borrelia* révèle la présence d'immunoglobulines de type G (IgG) (testées par Elisa puis confirmées par Western Blot). La recherche d'autres infections, à savoir méningoencéphalite verno-estivale (MEVE), syphilis, hépatite, VIH, est négative. Un bilan immunologique retrouve également la présence d'anticorps antineuronaux (*anti-Voltage-Gated Potassium Channel* (VGKC) positifs dans le sang, mais *Contactin-Associated Protein-Like 2* (CASPR2) et *Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1* (LGI1) négatifs, tous négatifs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)), et le dosage de l'enzyme de conversion est dans la norme.

Une ponction lombaire est réalisée, ne mettant pas en évidence de cellules, mais une hyperprotéinorachie à 754 mg/l, signant une rupture de la barrière hémato-encéphalique. À

noter également une synthèse intrathécale positive pour des anticorps anti-*Borrelia* avec un index à 3,7 ainsi que des bandes oligoclonales dans le LCR, identiques au pattern dans le sérum, indiquant une réponse inflammatoire systémique.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébromédullaire est réalisée, se révélant normale, et une électroencéphalographie (EEG) montre un léger ralentissement bitemporal, sans activité irritative.

En résumé, nous sommes face à un patient présentant depuis plusieurs mois des signes d'atteinte du système nerveux central (SNC) sous forme de troubles mnésiques et de l'élécution, ainsi qu'une fatigue chronique et des arthralgies. Le bilan montre une sérologie positive pour *Borrelia* ainsi qu'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia* et une protéinorachie, mais sans pléocytose, ainsi que des anticorps antineuronaux mais non spécifiques.<sup>11,12</sup>

Le diagnostic différentiel est donc ouvert principalement entre une neuroborréliose et une encéphalite à anticorps antineuronaux. La question d'une maladie neurodégénérative débutante, d'une vasculite, ou d'un état dépressif peut également se poser. Cependant, les examens réalisés permettent raisonnablement d'exclure ces derniers diagnostics.

Devant la suspicion clinique de neuroborréliose, les neurologues décident de traiter le patient par ceftriaxone intraveineuse à raison de 2 g une fois par jour pour un total de 3 semaines.

Concernant les autres diagnostics différentiels et au vu de la présence des anticorps neuronaux, ils décident également d'administrer une corticothérapie par Solu-medrol 1 g par jour pour 5 jours.

Le patient est revu après 6 mois pour faire le point sur la situation. Un bilan neuropsychologique est, à cette occasion, également réalisé et le patient mentionne une nette amélioration des troubles cognitifs, avec persistance d'un léger oubli des activités récentes. Ces symptômes présentent une cinétique toujours en amélioration et n'ont pas d'impact fonctionnel. Le test MoCA s'élève cette fois à 28/30 et le bilan neuropsychologique réalisé à 4 et 10 mois de l'hospitalisation confirme cette amélioration. Le patient mentionne la persistance de douleurs articulaires diffuses, stables, pour lesquelles il bénéficie d'un suivi en rhumatologie avec le diagnostic de polyarthralgies dans un contexte d'hémochromatose, associée à des épisodes d'arthrite sur chondrocalcinose.

Devant cette amélioration clinique continue, les neurologues retiennent finalement le diagnostic de neuroborréliose. En effet, il est moins probable qu'une encéphalite à anticorps antineuronaux présente une telle évolution clinique après juste 5 jours de corticothérapie.

## DISCUSSION

Ce cas illustre bien la diversité des symptômes qui peuvent être en lien avec la neuroborréliose, ce qui peut retarder le diagnostic, comme pour ce patient. Face à une clinique compatible avec une neuroborréliose, une ponction lombaire

s'impose et si elle montre une pléocytose et une synthèse intrathécale d'immunoglobulines contre *Borrelia burgdorferi*,<sup>2,3,6,7,13</sup> le diagnostic est clair. Ce n'est cependant pas toujours le cas (**tableau 2**).<sup>14</sup> Que faire alors quand tous les critères ne sont pas réunis?

Dans notre situation, nous avions un patient avec des symptômes compatibles avec une neuroborréliose, une synthèse intrathécale d'anticorps, mais pas de pléocytose.

Trois scénarios sont suggérés dans ce cas:<sup>7</sup> l'interprétation la plus répandue est que cela signe une infection ancienne (la synthèse intrathécale d'anticorps pouvant persister à long terme à distance de l'infection active). Une autre option serait que l'absence de pléocytose pourrait être liée à une infection persistante, avec le nombre de cellules redevenu à la norme, mais une synthèse toujours présente. À l'inverse, une troisième possibilité est que l'absence de pléocytose peut être liée à la courte durée de la maladie dans certains cas.<sup>7,8</sup>

Dans le cas de ce patient, il est également possible que l'antibiothérapie par clarithromycine, qu'il avait reçue quelques mois avant les différents examens, ait pu contribuer à l'absence de pléocytose. De plus, la protéinorachie importante parlait en faveur d'une inflammation aiguë, ce qui, devant le tableau clinique, a poussé les neurologues à la traiter. La protéinorachie ne fait cependant pas partie des critères diagnostiques, même si elle est souvent présente.

Le dosage de la chimiokine CXCL13 dans le LCR,<sup>2-4</sup> pas effectué dans notre cas, peut être utile, pour autant que la personne n'ait pas encore reçu des antibiotiques, pour essayer de différencier une infection active et d'infection ancienne. Cette chimiokine est produite lorsque les spirochètes entrent dans le SNC. Elle permet d'attirer des lymphocytes B, qui vont par la suite produire des anticorps contre *Borrelia burgdorferi* dans le LCR. La spécificité du dosage de CXCL13 reste cependant débattue car la concentration de la chimiokine est également augmentée dans d'autres infections (en cas de neurosyphilis, infection par le VIH) ou maladies avec

prolifération des lymphocytes B, comme les lymphomes ou la sclérose en plaques.

Le tableau clinique présenté par notre patient, à savoir une encéphalite avec troubles cognitifs, reste relativement rare. Il existe cependant des cas d'encéphalopathie, voire de démence secondaire à une neuroborréliose.<sup>9</sup> La pathogenèse de cette maladie n'est pas encore complètement comprise, mais il semble qu'il y ait un processus inflammatoire persistant du SNC. Dans ces cas, la démence progresse relativement rapidement en 6 à 12 mois. Une fois le diagnostic posé, et le traitement donné, l'évolution est en général bonne.

Concernant le traitement de la neuroborréliose, il existe différentes options thérapeutiques: doxycycline 100 mg 2 fois par jour per os, amoxicilline 500 mg 3 fois par jour per os ou ceftriaxone 2 g 1 fois par jour par voie intraveineuse. En cas de parésie isolée d'un nerf crânien, de méningite ou de méningoradiculite, la doxycycline ou l'amoxicilline sont généralement recommandées. En cas d'atteinte du parenchyme (encéphalite, myélite, vasculite), un traitement intraveineux est préconisé. Les dernières études réalisées montrent qu'une durée de traitement de 2 semaines est suffisante. En revanche, dans la pratique clinique, on remarque que les patients sont souvent traités plus longtemps.<sup>1,4,6,15</sup>

Le traitement est la plupart du temps efficace, avec une bonne amélioration des symptômes suite à l'antibiothérapie, comme dans notre situation. Il n'est cependant pas rare que des symptômes persistent après coup. Cela peut être le cas s'il y a eu des lésions tissulaires inflammatoires irréversibles, comme une paralysie faciale ou une myélopathie.<sup>16</sup> Dans ce cas, la continuité des symptômes est souvent liée à un traitement retardé et on parle de séquelles de neuroborréliose. L'autre situation dans laquelle les symptômes peuvent rester est le syndrome posttraITEMENT Lyme Disease Syndrome (PTLDS), qui est une entité reconnue, définie comme la persistance de symptômes de type fatigue et douleurs musculosquelettiques pendant plus de 6 mois malgré un traitement adéquat d'une maladie de Lyme prouvée, et l'exclusion d'autres causes à l'origine des symptômes.<sup>16-18</sup>

À noter qu'on ne parle pas de maladie de Lyme chronique, car il n'y a pas de persistance du germe dans l'organisme après une antibiothérapie bien conduite. Les borrélioses sont des germes pour lesquels il n'a pas été observé de résistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la maladie de Lyme. Répéter un traitement antibiotique, associé à des anti-inflammatoires ou non, ne change pas les symptômes et est de ce fait déconseillé, aussi en cas de PTLDS.<sup>16-18</sup> Le diagnostic de neuroborréliose n'a pas d'impact sur la survie, le fonctionnement social et la santé en général.<sup>19</sup>

## CONCLUSION

Les symptômes de neuroborréliose sont très variés, d'où un diagnostic parfois difficile à poser. Le diagnostic nécessite la réalisation d'une ponction lombaire. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées dans le LCR sont une pléocytose, une synthèse intrathécale d'immunoglobulines contre *Borrelia burgdorferi* et on peut aussi observer une élévation de la

**TABLEAU 2**

Probabilité clinique de neuroborréliose

LCR: liquide céphalo-rachidien.

<b>Neuroborréliose certaine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinique compatible (anamnèse et status)</li> <li>• Sérologie positive (Elisa et Western Blot)</li> </ul> <p>Sauf si infection très récente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pléocytose lymphocytaire dans le LCR</li> <li>• Rupture de la barrière hémato-encéphalique</li> <li>• Synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques contre <i>B. burgdorferi</i></li> </ul>
<b>Neuroborréliose probable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinique compatible (anamnèse et status)</li> <li>• Sérologie positive (Elisa et Western Blot)</li> </ul> <p>Sauf si infection très récente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pléocytose lymphocytaire dans le LCR</li> <li>• Rupture de la barrière hémato-encéphalique</li> </ul>
<b>Neuroborréliose possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinique compatible (anamnèse et status)</li> <li>• Sérologie positive (Elisa et Western Blot)</li> </ul> <p>Sauf si infection très récente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de réalisation de ponction lombaire</li> <li>• Exclusion des autres causes possibles</li> </ul>

Selon la société allemande de neurologie.  
(Adapté de ref. 14).

chimiokine CXCL13 ainsi qu'une protéinorachie. La neuroborréliose se traite par une antibiothérapie de 2 semaines et l'évolution est la plupart du temps favorable.

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

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- La neuroborréliose est parfois difficile à diagnostiquer
- Une antibiothérapie de 2 semaines d'une neuroborréliose permet la plupart du temps une très bonne évolution clinique

- 1 Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis – epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neuro* 2015;11:446-56.
- 2 Kampouri E, Sokolov A, Anichini A, et al. Madame B. se comporte étrangement. *Forum Med Suisse* 2018;18:924-8.
- 3 \*\*Halperin JJ. Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:259-64.
- 4 Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. [En ligne] 2017 [updated 2019]. Disponible sur : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 5 \*\*Chenal R, Favrat B, De Vallière S. Maladies transmises par les tiques en 2019 : entre fausses croyances et bonnes pratiques. *Rev Med Suisse* 2019;15:1721-5.
- 6 Sturzenegger M, Sendi P. « Vas-y, raconte-moi... » – un cas (pas si) évident de maux de dos. *Forum Med Suisse* 2019;19:326-31.
- 7 \*Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, et al. Common and uncommon

- neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalisation. *BMC Infectious Diseases* 2017;17:90 doi 10.1186/s12879-016-2112-z.
- 8 Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, et al. Neuroborreliosis – an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2010;15:1245-51.
- 9 Kristoferitsch W, Aboulenein-Djamshidian F, Jecel J, et al. Secondary dementia due to Lyme neuroborreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:468-78.
- 10 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *JAGS* 2005;53:695-9.
- 11 Zekeridou A, Rossetti AO, Hottiger AF, et al. Anticorps antineuronaux : un domaine en plein développement. *Rev Med Suisse* 2013;9:909-14.

- 12 Van Sonderen A, Schreurs MWJ, de Brujin MAAM, et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology* 2016;86:1692-9.
- 13 Bremell D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infectious Diseases* 2011;11:215.
- 14 Rauer S, Kastenbauer S. Neuroborreliose. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Dusoibuvke szr. Disponible sur : [www.dgn.org/leitlinien/3567-11-030-071-2018-neuroborreliose](http://www.dgn.org/leitlinien/3567-11-030-071-2018-neuroborreliose)
- 15 Solheim AM, Ljostad U, Mygland A. Six versus two weeks treatment with doxycycline in Lyme neuroborreliosis: the protocol of a multicentre, non-inferiority, double-blinded and randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9:e027083.

- 16 \*Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353.
- 17 Berende A, Hofstede HJM, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209-20.
- 18 Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
- 19 \*\*Obel N, Dessau RB, Krogfelt KA, et al : Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2018;361:k1998.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# La médecine de précision: au carrefour de la biologie moléculaire, des sciences de l'information et des humanités

Drs ROMAIN-DANIEL GOSELIN<sup>a</sup>, CLAIRE REDIN<sup>a</sup>, ÉLODIE RISTORCELLI<sup>a</sup>, JEAN LOUIS RAISARO<sup>a</sup> et JACQUES FELLAY<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1574-8

**La médecine de précision a pour but d'ajuster la prévention et les traitements aux données individuelles. La génomique en est un moteur du fait du coût désormais raisonnable des analyses ADN, malgré l'utilisation possible d'autres marqueurs (transcriptome, protéome etc.). Les données massives ainsi générées peuvent être analysées grâce aux progrès de la bioinformatique et des sciences de l'information. La médecine de précision ne se résume pas à une aventure technologique: les sciences humaines et sociales y jouent un rôle central car elles promettent une redéfinition du rapport à la santé et à la maladie. L'Unité de médecine de précision du CHUV réunit les acteurs de ces différents domaines afin de démontrer l'utilité de la médecine de précision et d'accélérer son incorporation dans le parcours de soins, au bénéfice du patient.**

## Precision medicine: at the crossroad of molecular biology, information sciences and humanities

*Precision medicine aims to tailor prevention and treatment to individual data. Although different markers can be used (e.g. transcriptome or proteome), its rise is closely linked to that of genomics, owing to the henceforth reasonable cost of DNA sequencing. The enormous datasets thus generated can be exploited due to remarkable advances in bioinformatics and information sciences. However, beyond the technological endeavor, humanities and social sciences also play a central role to redefine health and illness. The precision medicine unit at CHUV gathers stakeholders from these various domains in order to demonstrate the utility of precision medicine and catalyze its integration into healthcare, to the benefit of the patient.*

## INTRODUCTION: MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE GÉNOMIQUE

La médecine de précision est une approche émergente de la médecine qui propose d'utiliser l'ensemble des données individuelles (biologiques, phénotypiques, environnementales, sociales) pour optimiser la prise en charge des patients, en leur offrant des stratégies de prévention, de diagnostic ou de thérapie plus précoces et ciblées.<sup>1</sup> L'idée d'adapter la prise en charge médicale aux données personnelles du patient n'est évidemment pas nouvelle. Par exemple, une transfusion

sanguine n'est réalisée qu'après avoir déterminé la compatibilité des groupes sanguins du donneur et du receveur. Cependant, la majorité des interventions réalisées dans le cadre de maladies chroniques se fonde encore sur une approche peu stratifiée: une démarche de soin similaire est proposée à tous les patients souffrant d'une même pathologie.

La transition vers une médecine de précision est rendue possible par la collecte de données individuelles à une échelle inédite, combinée à des outils informatiques et analytiques de pointe. De nombreux éléments font du génome le moteur de ce tournant vers une médecine plus ciblée. Depuis l'achèvement du *Human Genome Project*,<sup>2,3</sup> les techniques de séquençage de l'ADN ont rapidement progressé, ce qui a conduit à une diminution drastique des coûts, ainsi qu'à une augmentation de la vitesse d'obtention et de la qualité des données génétiques. L'analyse du génome humain est désormais possible pour environ 1000 francs, avec des résultats interprétables en quelques jours.<sup>4</sup> Le même génome est présent dans chaque cellule nucléée, copié à l'identique tout au long de l'existence: ces propriétés d'ubiquité et de stabilité font de l'ADN un biomarqueur exceptionnel, à la fois prédictif et diagnostique. Il est néanmoins important de souligner que d'autres types d'analyses à large échelle sont de plus en plus souvent associés à la génomique. Les données provenant de l'analyse du transcriptome (profil ARN), du protéome, du métabolome ou du microbiome permettent par exemple d'ajouter une dimension longitudinale (variation au cours du temps) ou spatiale (variation entre cellules, tissus ou organes) aux résultats obtenus.<sup>5</sup>

## LES BIOBANQUES COMME PILIERS DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

L'un des paradoxes de la médecine de précision réside dans la nécessité de l'analyse d'un très grand nombre de personnes pour qu'une prise en charge individualisée soit ensuite possible. En effet, une grande puissance statistique est nécessaire pour comprendre dans quelle mesure les gènes, les habitudes de vie ou l'environnement ont un impact sur la santé. De nombreuses biobanques se sont développées au cours des dernières années pour répondre à ce besoin. Une biobanque est une infrastructure qui collecte, héberge et met à disposition des chercheurs des échantillons biologiques associés à des données personnelles liées à la santé. La majorité des biobanques actuelles comprend une dimension génétique, c'est-à-dire la collection d'échantillons d'ADN d'individus

<sup>a</sup> Unité de médecine de précision, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Faculté des sciences de la vie, EPFL, 1015 Lausanne  
romain-daniel.goselin@chuv.ch | claire.redin@chuv.ch  
elodie.ristorcelli@chuv.ch | jean.raisaro@chuv.ch | jacques.fellay@chuv.ch

bien caractérisés cliniquement (figure 1).<sup>6</sup> La qualité des processus préanalytiques, la gestion irréprochable des échantillons et des données stockés et l'harmonisation des données cliniques sont autant d'éléments nécessaires à la réussite d'une biobanque. Une réussite exemplaire est celle de la biobanque de Grande-Bretagne ([www.ukbiobank.ac.uk](http://www.ukbiobank.ac.uk)),<sup>7</sup> qui met à disposition des chercheurs du monde entier les données de plus de 500 000 individus, et qui a déjà conduit à de nombreuses découvertes décrites dans des centaines de publications scientifiques.

## BIG DATA, BIOINFORMATIQUE ET SCIENCES DE L'INFORMATION

Le besoin en données des chercheurs ne cesse de croître, exigeant la collecte et la gestion de vastes collections d'échantillons et de données associées, souvent issues de sources multiples. En conséquence, les biobanques modernes se doivent aussi d'être des structures digitales, stockant leurs données sous forme informatique. En parallèle, les données de santé des individus sont de plus en plus souvent enregistrées dans des dossiers électroniques, une autre source potentielle d'informations utiles à la recherche. L'essor de la médecine de précision coïncide ainsi avec l'ère du *Big Data*,<sup>8,9</sup> nécessitant l'utilisation de nouvelles ressources informatiques (par exemple, *cloud computing*) pour permettre le stockage, le

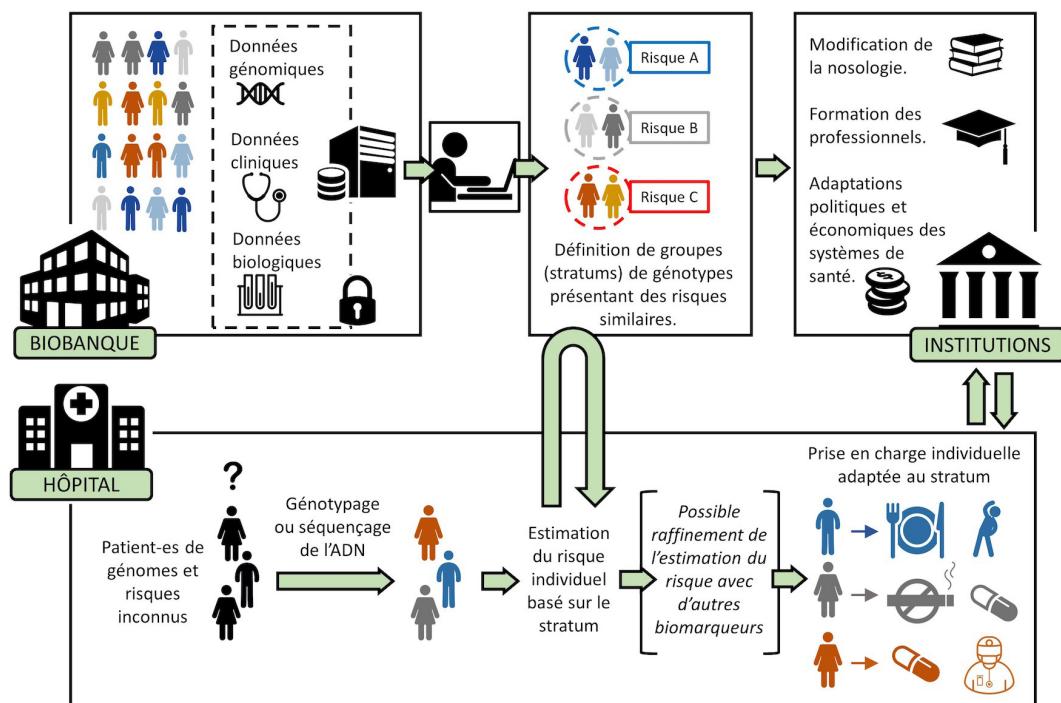
transfert et l'analyse de toutes ces données.<sup>10</sup> Toutefois, la disponibilité croissante de données médicales numériques soulève également d'importantes préoccupations en matière de protection de la vie privée, notamment en raison du nombre croissant de cyberattaques qui touchent le secteur médical. C'est pourquoi, des techniques sophistiquées de protection des données basées sur la cryptographie appliquée se développent pour la gestion des données des patients afin d'assurer la confiance nécessaire.<sup>11,12</sup>

## LA MÉDECINE DE PRÉCISION SOUS L'ŒIL DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

La médecine de précision génère des questions fondamentales qui vont au-delà des aspects techniques ou biologiques. Il convient par exemple de comprendre les changements dans la multidisciplinarité professionnelle associée à une approche à la fois plus quantitative et plus personnelle de la médecine. Plus fondamentalement, la définition des maladies pourrait changer avec la possibilité extrême (entrevue dans le terme «personnalisé») qu'il y aurait autant de formes de maladies que de patients;<sup>13-15</sup> ceci pourrait avoir un impact important sur les coûts du système de santé ou sur l'organisation des études cliniques, dont la structure actuelle ne serait plus du tout adaptée.<sup>13,16,17</sup> De plus, la détermination anticipée du risque génétique de maladies contre lesquelles des actions

**FIG 1** Organisation simplifiée du fonctionnement de la médecine de précision génomique

Les biobanques génomiques permettent le stockage sécurisé d'échantillons d'ADN d'un grand nombre de patients ainsi que leurs données cliniques et biologiques. L'analyse statistique de ces données permet l'établissement de groupes (stratum) de patients ayant des génotypes (ou séquences) similaires et présentant des risques comparables de développer le phénotype d'intérêt. Le génotypage ou séquençage à haut débit de l'ADN de nouveaux patients permet d'identifier leur appartenance à un stratum précédemment défini, afin d'adapter leur prise en charge médicale. Il existe ainsi un besoin institutionnel d'adaptation de l'ensemble du monde médical à cette nouvelle discipline. En particulier : les définitions des maladies pourraient être révisées à la lumière des définitions des stratum ; la formation des professionnels devrait s'adapter à ces évolutions technologiques ; et une réflexion devrait être engagée pour ajuster les politiques de santé, en particulier en matière de remboursement des soins.



préventives sont possibles implique la diminution de la frontière entre santé et maladie. Les implications sont multiples, qu'elles soient individuelles (autonomie, gestion de la notion de risque), familiales (partage de risque avec des apparentés, choix de procréation) ou collectives (solidarité, modèles d'assurances). Elles doivent être évaluées avec soin, notamment grâce aux outils et aux approches de la sociologie, de l'anthropologie, de la psychologie ou de la philosophie.

## DÉMONSTRATION DE L'UTILITÉ CLINIQUE

L'intégration systématique de la génomique et d'autres types de données massives dans le parcours de soins nécessite d'en étudier les détails de fonctionnement via des études pilotes (figure 2).<sup>18,19</sup> En pratique, ces études doivent permettre d'évaluer la validité analytique et clinique, l'utilité clinique et enfin la rentabilité de ce type d'approche dans le contexte d'un système de santé donné, aux ressources forcément limitées. In fine, ces études seront indispensables pour convaincre les parties prenantes, législateurs et dirigeants institutionnels du bien-fondé de cette évolution.

La validité et l'utilité cliniques du séquençage de panels de gènes, de l'exome ou du génome complet ont déjà été démontrées dans certains secteurs médicaux de pointe comme l'oncologie moléculaire<sup>20-22</sup> ou les soins intensifs pédiatriques et néonataux.<sup>23,24</sup> Pour d'autres analyses ADN telles que le dépistage préconceptionnel ou néonatal, certains tests préventifs à l'échelle de la population, ou encore la pharmacogénétique, des études pilotes d'utilité clinique et de rentabilité sont en cours, notamment dans le contexte du système de santé suisse. Enfin, certains outils récents tels que les scores de risques polygéniques<sup>25</sup> nécessitent en premier lieu une standardisation de leur architecture statistique et une validation clinique, en intégration avec les facteurs de risque classiques.

## VERS UNE PRÉVENTION PERSONNALISÉE

La démocratisation controversée des tests génomiques sur internet (*Direct-to-consumer genomic testing*), le nombre croissant de participants aux biobanques ou encore le développement des objets connectés relatifs à la santé sont autant de sources d'exposition à des informations potentiellement utiles cliniquement. Toutefois, les individus sont pour l'heure le plus souvent livrés à eux-mêmes face à ces données que même les professionnels peinent à interpréter. Il existe donc un besoin insatisfait de plateformes qui puissent offrir aux personnes qui le souhaitent l'accompagnement indispensable à l'utilisation éclairée de ces informations. Plusieurs projets pionniers tels que l'initiative *MyCode Community Health* menée par Geisinger Health aux Etats-Unis et la biobanque estonienne EGCUT ont démarré le rendu systématique de tout ou partie des informations du génome aux participants, indépendamment de leur condition médicale initiale.<sup>26,27</sup>

## UN BESOIN D'ÉDUCATION ET DE FORMATION

L'émergence d'une nouvelle discipline s'accompagne d'un besoin de formation des professionnels concernés, un besoin d'autant plus évident dans le cas de la médecine de précision, qui a le potentiel d'affecter transversalement de nombreuses spécialités médicales et paramédicales.<sup>28-30</sup> En premier lieu, il est essentiel que la génomique et la bioinformatique fassent partie de la formation médicale de base.<sup>31,32</sup> Par ailleurs, des formations post-graduées et continues devront être offertes aux diverses catégories de professionnels de la santé pour créer un écosystème global de spécialistes en médecine de précision. De multiples compétences seront requises, par exemple, la collecte et le stockage d'échantillons, l'analyse et l'interprétation de données, la gestion et communication du risque ou encore le développement de nouveaux modèles en

**FIG 2** Exemples d'applications de la médecine génomique à différentes périodes de la vie

Les applications de la médecine génomique sont nombreuses et peuvent se décliner entre autres en fonction de l'origine de l'ADN analysé (germinal constitutif, ou somatique d'une tumeur), du type de variation explorée (variants rares associés à des maladies mendéliennes ou variants communs de maladies multifactorielles).

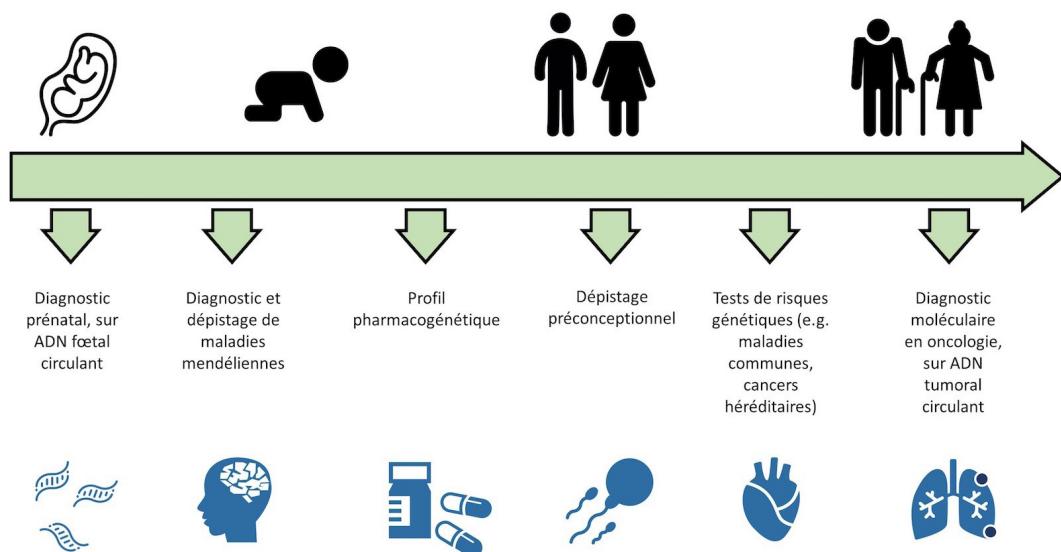
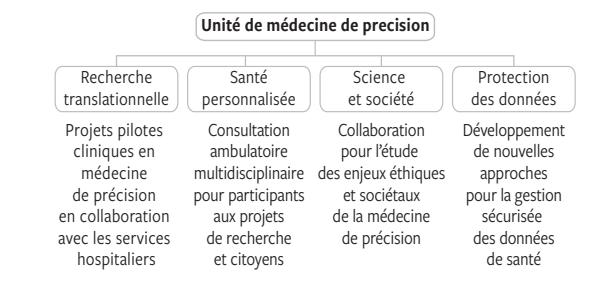


FIG 3

## Axes de développement de l'Unité de médecine de précision au CHUV

L'Unité de médecine de précision au CHUV se développe autour de quatre axes : une recherche translationnelle, qui permet d'établir un portefeuille de projets pilotes en collaboration avec les services hospitaliers ; une consultation ambulatoire de santé personnalisée qui permettra la prise en charge de patients qui pourraient bénéficier de la connaissance de leur génome, mais aussi de citoyens en bonne santé soucieux de le rester ; une recherche en science humaine et sociale en collaboration avec des chercheurs de l'UNIL ; et le développement de technologies informatiques permettant la gestion sécurisée des données, en partenariat avec l'EPFL.



économie de la santé. Enfin, au vu des prévisions de développement de la médecine génomique, il est indispensable qu'une formation de conseiller en génétique soit offerte en Suisse.<sup>33</sup>

## LA MÉDECINE DE PRÉCISION AU CHUV

La direction du CHUV a décidé en 2017 de créer une Unité de médecine de précision pour anticiper les développements décrits ci-dessus ([www.chuv.ch/fr/medecine-precision/accueil/](http://www.chuv.ch/fr/medecine-precision/accueil/)). Dans le même temps, le démarrage d'initiatives nationales comme le *Swiss Personalized Health Network* ([www.sphn.ch/fr.html](http://www.sphn.ch/fr.html)) et l'axe stratégique «Santé personnalisée et technologies associées» du domaine des écoles polytechniques fédérales (EPF) ([www.ethrat.ch/fr/domaine-des-epf/grands-axes-stratégiques/santé-personnalisée-et-technologies-associées](http://www.ethrat.ch/fr/domaine-des-epf/grands-axes-stratégiques/santé-personnalisée-et-technologies-associées)) témoignent d'une prise de conscience plus générale du besoin de développer les ressources et infrastructures nécessaires à la médecine de précision.

Pour favoriser l'intégration harmonieuse des données du génome dans la prise en charge médicale, l'Unité de médecine de précision du CHUV se focalise sur les quatre domaines suivants (figure 3) :

La recherche translationnelle: en collaboration étroite avec les services cliniques intéressés, nous conduisons des projets pilotes qui ont pour objectif de démontrer la faisabilité et l'utilité clinique de l'analyse du génome. L'Unité héberge d'ailleurs la Biobanque génomique du CHUV (BGC), qui regroupe les échantillons et données d'environ 25000 patients, et représente un atout important dans la construction de ces études.<sup>34</sup>

La santé personnalisée: nous prévoyons de mettre sur pied une consultation ambulatoire dédiée à la santé personnalisée. Ce lieu de rencontre multidisciplinaire permettra notamment aux participants à des projets de recherche et aux individus qui le souhaitent de recevoir les résultats d'analyse de leur génome et de les interpréter à la lumière de leur histoire médicale.

Les échanges entre science et société: nous travaillons à l'émergence d'un carrefour entre sciences biomédicales et société pour répondre aux nombreuses questions que se posent les citoyens, les associations de patients et les différents acteurs du milieu de la santé sur la médecine de précision. Les enjeux éthiques et sociaux de nos projets de médecine de précision sont étudiés en partenariat avec nos collègues de la Faculté des sciences sociales et politiques et du ColLaboratoire de l'UNIL.

La protection des données: en collaboration étroite avec l'École polytechnique fédérale de Lausanne, nous conduisons des projets de recherche en informatique médicale qui visent à développer de nouvelles technologies informatiques pour la gestion sécurisée des données génétiques et médicales.

## CONCLUSION

Le développement de la médecine de précision, en particulier son axe génomique, est associé à une redéfinition de l'interdisciplinarité au service du patient. Des études pilotes sont indispensables pour en définir la structure, la dynamique et les détails logistiques. L'Unité de médecine de précision du CHUV veut servir de point d'ancrage pour les multiples acteurs de cette nouvelle approche de la médecine afin de faciliter son adoption et de permettre aux citoyens de ce pays d'en bénéficier dans les meilleurs délais.

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

Remerciements: Les auteurs remercient la Professeure Béatrice Desvergne et le Professeur Jean-Daniel Tissot pour leurs conseils lors de la préparation du manuscrit.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La médecine de précision est une discipline transverse qui permet d'adapter la prévention et la prise en charge des patients à leurs biomarqueurs; la médecine génomique est sa première branche à se développer
- La mise en place de la médecine génomique nécessite l'établissement d'une interdisciplinarité forte entre cliniciens, bio-banques, analystes, informaticiens, conseillers en génétique et spécialistes en sciences sociales dont les modes exacts de fonctionnement seront définis grâce à des études pilotes
- Il est indispensable d'améliorer la formation médicale, tant au niveau prégradué que postgradué, pour préparer les médecins et autres professionnels de la santé à l'arrivée de la génomique dans leur pratique
- Au CHUV, l'unité de médecine de précision a pour objectif l'intégration de cette nouvelle discipline dans la pratique médicale locale, en particulier via la création d'un pôle d'excellence et de formation comprenant une consultation de santé personnalisée

- 1 \*\*Shendure J, Findlay GM, Snyder MW. Genomic medicine—progress, pitfalls, and promise. *Cell* 2019;177:45-57.
- 2 Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- 3 Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
- 4 Farnaeus L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med* 2018;3:10.
- 5 Sonawane AR, Weiss ST, Glass K, Sharma A. Network medicine in the age of biomedical Big Data. *Front Genet* 2019;10:294.
- 6 Kinkorova J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. *EPMA J* 2015;7:4.
- 7 Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018;562:203-9.
- 8 \*Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, et al. From Big Data to precision medicine. *Frontiers Med* 2019;6.
- 9 Suwinski P, Ong C, Ling MHT, et al. Advancing personalized medicine through the application of whole exome sequencing and Big Data analytics. *Frontiers Genetic* 2019;10.
- 10 Langmead B, Nellore A. Cloud computing for genomic data analysis and collaboration. *Nat Rev Genet* 2018;19:208-19.
- 19.
- 11 Raisaro JL, McLaren PJ, Fellay J, et al. Are privacy-enhancing technologies for genomic data ready for the clinic? A survey of medical experts of the Swiss HIV Cohort Study. *J Biomed Inform* 2018;79:1-6.
- 12 McLaren PJ, Raisaro JL, Aouri M, et al. Privacy-preserving genomic testing in the clinic: a model using HIV treatment. *Genet Med* 2016;18:814-22.
- 13 Goldman M. Education in medicine: moving the boundaries to foster interdisciplinarity. *Frontiers Med* 2016;3:1-3.
- 14 Pai S, Bader GD. Patient similarity networks for precision medicine. *J Mol Biol* 2018;430:2924-38.
- 15 Parimbelli E, Marini S, Sacchi L, Bellazzi R. Patient similarity for precision medicine: A systematic review. *J Biomed Inf* 2018;83:87-96.
- 16 Schork NJ. Time for one-person trials. *Nature* 2015;520:609-11.
- 17 Bilkey GA, Burns BL, Coles EP, et al. Genomic testing for human health and disease across the life cycle: applications and ethical, legal, and social challenges. *Frontiers Public Health* 2019;7.
- 18 \*Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med* 2013;15:258-67.
- 19 Taylor N, Best S, Martyn M, et al. A transformative translational change programme to introduce genomics into healthcare: a complexity and implementation science study protocol. *BMJ Open* 2019;9:e024681.
- 20 Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: a pilot study. *Sci Transl Med* 2011;3:111ra21.
- 21 Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
- 22 Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, et al. Integrative clinical sequencing in the management of refractory or relapsed cancer in youth. *JAMA* 2015;314:913-25.
- 23 Stark Z, Lunke S, Brett GR, et al. Meeting the challenges of implementing rapid genomic testing in acute pediatric care. *Genet Med* 2018;20:1554-63.
- 24 Clark MM, Hildreth A, Batalov S, et al. Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation. *Sci Transl Med* 2019;11.
- 25 \*\*Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018;19:581-90.
- 26 Schwartz MLB, McCormick CZ, Lazzari AL, et al. A model for genome-first care: returning secondary genomic findings to participants and their healthcare providers in a large research cohort. *Am J Hum Genet* 2018;103:328-37.
- 27 Alver M, Palover M, Saar A, et al. Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia. *Genet Med* 2019;21:1173-80.
- 28 Guttman AE, Porteous ME, McInerney JD. Educating health-care professionals about genetics and genomics. *Nat Rev Genet* 2007;8:151-U6.
- 29 Salari K. The dawning era of personalized medicine exposes a gap in medical education. *PLoS Med* 2009;6:e1000138.
- 30 Green ED, Guyer MS, National Human Genome Research I. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011;470:204-13.
- 31 Korf BR, Berry AB, Limson M, et al. Framework for development of physician competencies in genomic medicine: report of the Competencies Working Group of the Inter-Society Coordinating Committee for Physician Education in Genomics. *Genet Med* 2014;16:804-9.
- 32 McGrath S, Gherzi D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. *Bmc Med Genomics* 2016;9.
- 33 Cina V, Met-Domestici M, Davoine E, et al. La profession de conseiller en génétique en Suisse. *Rev Med Suisse* 2019;15:1291-3.
- 34 Mooser V, Currat C. The Lausanne Institutional Biobank: A new resource to catalyse research in personalised medicine and pharmaceutical sciences. *Swiss Medical Weekly* 2014;144.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# Projet «cabinets de groupe»: collaboration entre médecine de premier recours et psychiatrie

Drs STÉPHANE SAILLANT<sup>a</sup>, RÉGIS MARION-VEYRON<sup>b</sup>, PIERRE-NICOLAS OBERHAUSER<sup>c</sup>,  
PEDRO PLANAS<sup>d</sup>, AMANI BEN CHEIKH<sup>e</sup> et KONSTANTINOS TZARTZAS<sup>f</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1579-81

**La collaboration entre la médecine de premier recours et la psychiatrie représente une difficulté bien connue. Pour améliorer l'accès aux soins psychiques des patients suivis en médecine de premier recours, le projet «cabinets de groupe» propose un modèle de soins collaboratifs dans lequel un psychiatre employé d'une institution psychiatrique publique intègre des cabinets de groupe afin d'apporter son aide aux médecins de premier recours (MPR). Il est ainsi en mesure, d'une part, d'évaluer les patients directement au sein des cabinets et, d'autre part, d'offrir des espaces de supervision et de consilium aux MPR.**

## «Group medical practices» project: collaboration between primary care medicine and institutional public psychiatry

*Collaboration between primary care medicine and psychiatry is a well-known challenge. In order to improve access to psychological care for patients undergoing primary care, the «group medical practices» project proposes a collaborative care model in which a psychiatrist employed by a public psychiatric institution integrates group medical practices in order to provide assistance to primary care physicians. It is thus able to evaluate patients directly in the practices and to offer supervision and consilium spaces to primary care physicians.*

## INTRODUCTION

Les médecins de premier recours (MPR) sont souvent le premier point de contact avec la médecine et les soins pour les patients présentant une problématique de santé mentale.<sup>1,2</sup> La prévalence des troubles mentaux dans le domaine des soins de premier recours s'élève à 25-60%, et il s'agit souvent du diagnostic principal des patients concernés.<sup>3,4</sup> Plus de la

moitié des patients souffrant de ces troubles ne reçoivent pas de soins spécialisés (60% n'ont aucun contact avec un psychiatre) et sont donc pris en charge uniquement par les MPR.<sup>5-7</sup> Parmi ceux-ci, on trouve, par ordre décroissant, le trouble dépressif, la dysthymie, le trouble anxieux généralisé, le trouble panique et enfin les abus de substances.<sup>8</sup> Les MPR occupent ainsi une place centrale dans la prévention et le traitement de ces troubles.<sup>6</sup>

Par ailleurs, les patients qui présentent ces troubles en médecine générale sont considérés comme plus difficiles à prendre en charge et tendent à utiliser davantage les ressources à leur disposition (services d'urgences, aide sociale, aides à domicile, suivis médicaux multiples, etc.).<sup>8</sup> Le temps disponible limité, le manque de formation spécifique, les comorbidités somatiques, la somatisation et la stigmatisation des troubles mentaux font partie des multiples obstacles qui affectent la prise en charge de ces patients en médecine générale.<sup>9,10</sup>

## CONTEXTE GÉNÉRAL DE COLLABORATION ENTRE MPR ET PSYCHIATRIE

Diverses modalités de collaboration sont proposées entre les psychiatres et les MPR.<sup>10</sup> En combinant formations, guidelines ajustées au contexte clinique et interventions multidisciplinaires spécifiques, il est possible de diminuer les difficultés auxquelles les MPR sont confrontés dans le domaine de la santé mentale.<sup>11</sup> La collaboration entre les MPR et les psychiatres est cependant complexe, en raison notamment de paradigmes de soins différents,<sup>1,12-13</sup> et ces deux disciplines sont en perpétuelle recherche d'une collaboration harmonieuse et efficace.<sup>14-15</sup>

Dans la pratique de la psychiatrie de liaison pour la médecine de premier recours, nous avons assisté à l'émergence progressive de différentes modalités de collaboration. Il y a, d'une part, l'expérience acquise par la pratique de liaison en milieu hospitalier et, d'autre part, des interventions collaboratives de diverses sortes. Parmi celles-ci, on compte notamment les visites à domicile conjointes (psychiatre et MPR), les groupes d'échange clinique (supervision/intervision) entre MPR et psychiatres, dans lesquels le patient n'est pas évalué par le psychiatre mais sa situation est discutée «sur dossier» (*consilium*), la présence ponctuelle d'un psychiatre dans un cabinet de médecine de premier recours,<sup>16</sup> les formations spécifiques ou groupes de supervision clinique (groupes Balint) ou encore

<sup>a</sup>Département de psychiatrie générale et liaison, Centre neuchâtelois de psychiatrie (CNP), Maladière 45, 2000 Neuchâtel, <sup>b</sup>Unité de psychiatrie de liaison, Unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Faculté des sciences sociales et politiques, Institut des sciences sociales, Quartier UNIL-Mouline, Bâtiment Géopolis, 1015 Lausanne, <sup>d</sup>Direction médicale, Centre neuchâtelois de psychiatrie (CNP), Préfargier, 2074 Marin-Epagnier, <sup>e</sup>Département de psychiatrie générale et liaison, Centre neuchâtelois de psychiatrie (CNP), Maladière 45, 2000 Neuchâtel, <sup>f</sup>Unité de psychiatrie de liaison, Unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne  
stephane.saillant@cnp.ch | regis.marion-veyron@chuv.ch  
pierre-nicolas.oberhauser@unil.ch | pedro.planas@cnp.ch  
amani.ben-cheikh@cnp.ch | konstantinos.tzartzas@unisante.ch

les consultations conjointes dans lesquelles le patient est évalué simultanément par le MPR et le psychiatre.

## PROJET «CABINETS DE GROUPE»

Neuchâtel est un canton de 176 720 habitants, avec trois pôles urbains et une grande partie de territoire rural, divisé en plusieurs vallées de moyenne montagne. Cette diversité représente un défi pour la mise en place d'une collaboration optimale entre la psychiatrie et les MPR. Les difficultés mises en évidence sont l'accessibilité aux soins de manière générale et aux soins psychiques en particulier, l'ajustement de la psychiatrie aux différents systèmes de soins et cultures, ainsi que le regard porté sur la santé mentale et les troubles psychiques, notamment la question de leur stigmatisation.

Afin d'améliorer la collaboration entre MPR et psychiatrie, notamment dans le but de permettre une meilleure accessibilité aux soins pour les patients suivis dans les cabinets de groupe et qui sont souvent réticents à se rendre dans des lieux de soins psychiatriques, l'institution psychiatrique publique cantonale (Centre neuchâtelois de psychiatrie (CNP)) a mis sur pied un projet pilote «cabinets de groupe», qui propose l'intégration d'un psychiatre expérimenté au sein de cabinets de groupe de médecine générale. Cette démarche a été soutenue d'une part par l'État, par le biais de la validation d'une option stratégique institutionnelle soumise au politique, et d'autre part par l'Association neuchâteloise de médecine de premier recours (MFE Neuchâtel). Les objectifs du projet sont listés dans le **tableau 1**.

## CONCEPT ET FONCTIONNEMENT

Le psychiatre est physiquement présent dans des cabinets de groupe, à un pourcentage adapté aux besoins des MPR. Les activités du psychiatre comprennent à la fois des aspects cliniques et des aspects de «supervision et formation» (ces divers aspects sont détaillés dans le **tableau 2**). La question du choix du professionnel de santé mentale – psychiatre, psychologue ou infirmier en psychiatrie – s'est posée dès le début de la conceptualisation du projet. Il s'est porté sur la profession médicale en raison d'impératifs tels que la prescription médicamenteuse et la rédaction de certificats médicaux d'arrêt de travail.

Cette intervention vise à améliorer la collaboration entre MPR et psychiatrie, avec des bénéfices tant pour les MPR que pour leurs patients. Nous pensons que la proximité physique proposée – puisque le psychiatre vient consulter au sein du cabinet de groupe – facilite nettement l'accès des patients aux soins, tout comme la mise en place d'un projet thérapeu-

tique.<sup>17</sup> La posture du psychiatre exerçant en milieu de soins de premier recours est inspirée des interventions de psychiatrie de liaison,<sup>4</sup> offrant aux MPR non seulement des possibilités de supervision et d'intervention, mais également des espaces informels d'échanges. Les interventions du psychiatre immergé dans l'environnement professionnel des MPR se focalisent sur les besoins concrets de ceux-ci. Le rattachement institutionnel du psychiatre offre deux avantages importants: d'une part, la proximité avec le réseau sociosanitaire et, d'autre part, une certaine marge de manœuvre vis-à-vis des impératifs de rentabilité, plus grande que s'il était installé en pratique privée. Cette flexibilité permet au psychiatre de s'adapter à un flux continu de patients qui rejoignent et quittent le processus de soins.

Une convention de collaboration fixe les modalités contractuelles entre la psychiatrie institutionnelle et les MPR: facturation, location du local dévolu à cette activité, accès aux agendas partagés, frais administratifs, aspects médico-légaux. Ces aspects contractuels sont très importants et font souvent partie des obstacles potentiels à une bonne collaboration et une coordination optimale de soins.<sup>15</sup> Le psychiatre engagé dans le projet dépend du Département de psychiatrie générale et de liaison du CNP et reçoit une supervision régulière par des médecins-cadres formés dans le domaine de la psychiatrie de liaison.

## RÉSULTATS

Le projet pilote a débuté en octobre 2018 et concerne trois cabinets de groupe répartis de manière équitable dans les trois grandes régions du canton (Littoral, Val-De-Ruz et Montagnes). Il n'était destiné à durer que 6 mois, mais il est désormais en cours de pérennisation. Les données présentées ci-dessous sont issues des 6 premiers mois d'activité (phase pilote). Une psychiatre en fin de formation a travaillé un jour par semaine dans chacun des cabinets de groupe précités. Elle a rencontré 110 patients (dont 80 encore suivis) et a effectué 570 consultations, soit une moyenne de 5 consultations par patient. On note des différences notables de fonctionnement entre les cabinets de groupe dans la manière d'adresser les patients (contact direct avec le MPR vs courriel): le profil des patients adressés à la psychiatre et la durée des suivis diffèrent en fonction de la situation géographique dans le canton.

La faisabilité du projet n'est plus à démontrer: il a été adéquatement mis en place dans les trois cabinets durant les 6 premiers mois et se poursuit actuellement. Selon les MPR, les patients

**TABLEAU 2**

Activités du psychiatre au sein des cabinets de groupe

MPR: médecins de premier recours.

Aspects cliniques	Aspects «conseils et formation»
<ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluation des patients adressés par les MPR</li> <li>Suivi de patients</li> <li>Réorientation de patients dans le réseau sociosanitaire du canton</li> <li>Consultations conjointes</li> <li>Recours plus efficient aux services psychiatriques spécialisés</li> <li>Potentielle diminution des coûts de la santé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consilium psychiatrique</li> <li>Supervision des MPR</li> <li>Intervention</li> <li>Espaces d'échanges «informels»</li> </ul>

**TABLEAU 1**

Objectifs du projet

- Amélioration de l'accessibilité aux soins psychiques de certains patients suivis en médecine de premier recours
- Dépistage et traitement précoce des maladies mentales
- Meilleure utilisation de la médication psychotrope
- Recours plus efficient aux services psychiatriques spécialisés
- Potentielle diminution des coûts de la santé

ont généralement bien reçu la proposition de rencontrer la psychiatre présente dans les cabinets de groupe et accepté de le faire. D'un point de vue financier, le projet est viable, la psychiatre facturant ses prestations au tarif TARMED. À l'unanimité des MPR et de la psychiatre qui ont participé au projet, le climat de travail est agréable et respectueux.

Plus précisément, et après avoir récolté les opinions de la psychiatre et des MPR impliqués, il semble que le projet puisse répondre (en tout cas partiellement) favorablement aux problématiques suivantes:

- Amélioration de l'accessibilité aux soins psychiques pour une partie de la population qui ne se présente habituellement pas dans les lieux de soins psychiatriques «classiques». Ce point confirme en partie l'un des postulats à la base de ce projet.
- Meilleures collaboration et coordination des soins entre les MPR et les psychiatres, grâce notamment à une amélioration de la communication et un accroissement des échanges directs.
- Gestion optimale des situations cliniques qui sont perçues comme «complexes» par les MPR.
- Déstigmatisation de la santé mentale, avec une approche communautaire et davantage centrée sur une psychiatrie «extra-muros» allant dans le sens de soins collaboratifs.
- Prestation originale de supervisions/intervisions des MPR par la psychiatrie publique. Cet aspect semble être particulièrement apprécié par les MPR.

Compte tenu de la spécificité de cette activité, un psychiatre engagé dans ce type de soins, de prestations et de collaboration devra en particulier être capable de travailler de manière flexible, de s'adapter à des environnements de travail variés et de fonctionner avec des praticiens ayant des cultures et des expériences différentes.

## CONCLUSION

De l'avis unanime de la psychiatre et des MPR engagés dans le projet, cette modalité de collaboration entre les deux corps de métier représente une réponse intéressante au besoin majeur de rapprochement entre psychiatrie et médecine de premier

recours. Tout comme les interventions de psychiatrie de liaison dans les soins de premier recours, la présence de psychiatres au sein de cabinets de médecine de premier recours peut participer à créer des cultures de soin partagées, à développer la collaboration et à améliorer la qualité des soins offerts aux patients.<sup>6</sup>

Le projet actuel n'a qu'une année. Nous manquons donc encore de recul pour tirer des conclusions définitives, mais les premiers résultats sont fort encourageants. La faisabilité du projet a été démontrée dans le contexte cantonal neuchâtelois. Des investigations ultérieures sont nécessaires, notamment afin d'identifier la catégorie de patients qui bénéficient le plus de cette prestation. Il s'agirait aussi de cerner plus adéquatement les effets concrets d'une telle prestation quant aux compétences cliniques et au vécu des MPR dans le suivi de patients qui souffrent de pathologies psychiatriques mais ne consultent que dans des cabinets de médecine de premier recours. Enfin, une étude qualitative est en cours afin d'analyser précisément le vécu et les attentes des MPR dans cette collaboration avec les psychiatres et, plus globalement, la place des problèmes psychiatriques dans leur activité clinique quotidienne.<sup>14</sup>

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

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La collaboration entre la médecine de premier recours et la psychiatrie représente une difficulté importante
- L'intégration d'un psychiatre au sein de cabinets de groupe de médecine de premier recours pourrait améliorer l'accès aux soins psychiques pour des patients souffrant de problématiques psychiatriques, suivis en médecine de premier recours et réfractaires à se rendre dans des lieux de soins psychiatriques
- L'intérêt du projet réside également dans la possibilité d'effectuer une détection précoce des troubles psychiques et ainsi améliorer la rapidité de prise en charge, facteur déterminant dans l'évolution et le pronostic des troubles psychiques

1 Fredheim T, Danbolt LJ, Haavet OR, Kjonsberg K, Lien L. Collaboration between general practitioners and mental health care professionals: a qualitative study. *Int J Men Health Syst* 2011;5:13.

2 Thompson TL, Thomas MR. Teaching psychiatry to primary care internists. *Gen Hosp Psychiatry* 1985;7:210-3.

3 World Health Organization (WHO) and World Organisation of Family Doctors (Wonca). Integrating mental health into primary care: A global perspective. Geneva - Singapore 2008.

4 Guthrie E, Rao S, Temple M. Seminars in liaison psychiatry. 2 éd. The Royal College of Psychiatrists Publications; 2012. p. 304-21, 428-39.

5 \*Buszewicz M, Pistrang N, Barker C, Cape J, Martin J. Patients' experiences of GP consultations for psychological problems: a qualitative study. *Br J Gen Pract* 2006;56:496-503.

6 Kessler R, Stafford D. Primary care is the de facto mental health system. Collaborative medicine case studies: Evidence in practice. New York: Springer-Verlag; 2008. p. 9-21.

7 Ahmedani BK, Simon GE, Stewart C, et al. Health care contacts in the year before suicide death. *J Gen Intern Med* 2014;29:870-7.

8 Leigh H, Stewart D, Mallios R. Mental health and psychiatry training in primary care residency programs. Part I. Who teaches, where, when and how satisfied? *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:189-94.

9 \*Kroenke K, Taylor-Vaisey A, Dietrich AJ, Oxman TE. Interventions to improve provider diagnosis and treatment of mental disorders in primary care. A critical review of the literature. *Psychosomatics* 2000;41:39-52.

10 Gask L, Khanna T. Ways of working at the interface between primary and

specialist mental healthcare. *Br J Psychiatry* 2011;198:3-5.

11 Sikorski C, et al. Does GP training in depression care affect patient outcome? - A systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:10.

12 Fleury MJ, Imboua A, Aube D, Farand L, Lambert Y. General practitioners' management of mental disorders: a rewarding practice with considerable obstacles. *BMC Fam Pract* 2012;13:19.

13 \*Mykletun A, Knudsen AK, Tangen T, Overland S. General practitioners' opinions on how to improve treatment of mental disorders in primary health care. Interviews with one hundred Norwegian general practitioners. *BMC Health Serv Res* 2010;10:35.

14 Sørensen CW, Bæka O, Kallestrup P, Carlsson J. Integrating mental health in primary healthcare in low-income countries: changing the future for people

with mental disorders. *Nord J Psychiatry* 2017;71:151-7.

15 \*Ramanuj P, Ferenchik E, Docherty M, et al. Evolving Models of Integrated Behavioral Health and Primary Care. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:4.

16 Kates N. Sharing mental health care. Training psychiatry residents to work with primary care physicians. *Psychosomatics* 2000;41:53-7.

17 Wranika WD, Price S, Haydt SM, et al. Implications of interprofessional primary care team characteristics for health services and patient health outcomes: A systematic review with narrative synthesis. *Health Policy* 2019;123:550-63.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# Asile, santé et discrimination: attention aux mots

Dr PRISCILE WENK-CLÉMENT<sup>a</sup>, Prs PASCAL SINGY<sup>b</sup> et PATRICK BODENMANN<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1582-5

**Notre pratique médicale nous amène à rencontrer des personnes de tout horizon. Certains de nos patients vivent des situations de vulnérabilités multiples et sont plus à risque de subir stigmatisations et discriminations. Dans le domaine de l'asile, ils sont souvent premièrement désignés par des mots traduisant leur réalité socio-administrative. Ces mots sont sensés définir leur identité. L'individu est déshumanisé car réduit à un statut administratif. Ces termes sont porteurs d'un sens dénotatif, précieux dans la compréhension du contexte dans lequel évolue le patient; mais aussi d'un sens connotatif, qui par biais implicite amène le soignant à adopter des attitudes pouvant être préjudiciables à une prise en charge adéquate du patient. Les mots doivent être choisis avec soin et amenés de manière opportune, car les mots comptent.**

## Asylum, health and discrimination: words matter

*Our medical practice brings us to meet people from all walks of life. Some of our patients experience multiple vulnerabilities and are at greater risk of stigma and discrimination. In the field of asylum, they are often firstly designated by words reflecting their socio-administrative reality. These words are supposed to define their identity. The individual is dehumanized because reduced to an administrative status. These terms carry a denotative meaning, valuable in understanding the context in which the patient evolves; but also a connotative meaning, which through implicit bias leads the caregiver to adopt attitudes that may be detrimental to the proper care of the patient. Words must be carefully chosen and brought in a timely manner, because words matter.*

## INTRODUCTION

Dans le milieu des soins, nous sommes amenés à rencontrer et prendre en charge des personnes provenant de tout milieu et de tout âge. Nous sommes appelés à les accueillir avec leurs vécus et vulnérabilités. Certaines populations nécessitent une attention plus particulière, une facilitation d'accès au système de soins et une adaptation de nos habitudes protocolaires afin de favoriser des soins équitables. La patientèle rencontrée dans le milieu de l'asile en fait partie.

## UN PEU DE LINGUISTIQUE

La communication prend un rôle central dans les soins et ne peut aspirer à l'optimal que si le langage articulé (verbal, gestuel,

graphique) sur lequel elle repose est utilisé de manière adéquate. Ce dernier ne se limite pas à assurer l'essentiel des interactions soignant/soigné dans la mesure où il représente aussi un instrument à visée curative et préventive. On sait par ailleurs que le langage articulé façonne et entretient notre manière de concevoir le monde. À ce titre, il faut mentionner la portée cohésive et distinctive<sup>1</sup> de certains maniements de la langue. Ainsi, l'usage d'un mot au sein d'un cercle déterminé peut renforcer la proximité symbolique en son sein, tout en faisant frontière avec des tiers. Autre fait d'importance, l'être humain est à la fois un sujet parlant et un sujet parlé. Chacun sait, par exemple, qu'avant même sa naissance, celui-ci est nommé, pensé et associé à des représentations le concernant.<sup>2</sup>

En termes de stigmatisation, le langage articulé occupe une place de choix. Il est à noter, à cet égard, que les insultes et les termes péjoratifs des registres vulgaires ou argotiques ne sont pas seuls concernés en ces matières. L'utilisation d'éléments lexicaux, même parmi les plus policiés d'une langue, peut être aussi fortement stigmatisante. En effet, il faut rappeler ici que les mots n'offrent pas qu'un sens *dénotatif*,<sup>3</sup> lequel est constitué par les traits sémantiques qui définissent strictement la réalité référée. Ainsi, le terme «réfugié», dénote «toute personne qui craint avec raison d'être persécutée [...] qui ne peut ou, du fait de cette crainte, ne veut se réclamer de la protection de ce pays; [...] ne peut ou, en raison de ladite crainte, ne veut y retourner».<sup>4</sup> Ils présentent également un sens *connotatif*. Celui-ci renvoie aux sentiments, impressions ou souvenirs suscités par ce mot chez son émetteur tout comme chez son récepteur. Ce sens varie au plan axiologique et selon le vécu des personnes, leurs expériences et leurs identités sociales. Dès lors, le terme de «réfugié», peut se voir associé à une palette de traits connotatifs, à valeur positive (respect, solidarité, droits) ou à valeur négative (profiteur, invasion, menace).

Enfin, on parlera du sens *indiciaire* d'un mot, lequel est formé de l'ensemble des informations caractérisant la personne qui le prononce (par exemple, un accent propre à une région). Il n'est pas difficile, à cet égard, d'imaginer le rôle que pourraient avoir à l'endroit de demandeurs d'asiles des linguistes engagés par des services publics soucieux de s'assurer de la véracité de certaines données qu'ils récoltent.<sup>5</sup>

## LES MOTS DE L'ASILE DANS LES SOINS

Dans le domaine de l'asile de nouveaux termes sont créés pour traduire des réalités qui évoluent au gré des lois, accords politiques et organisations logistiques. Certains, comme migrant, réfugié ou requérant d'asile, sont de très large portée et anciens. D'autres comme Cas-Dublin, NEM (Non-entrée

<sup>a</sup> Service de médecine des addictions, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup> Département vulnérabilités et médecine sociale, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, 1011 Lausanne  
priscile.clement@chuv.ch | pascal.singy@chuv.ch  
patrick.bodenmann@unisante.ch

en matière), dubliné, permis F, EVAM (Établissement vaudois d'accueil des migrants) sont plus locaux et variables (**tableau 1**).

Le médecin qui reçoit un patient en consultation cherche à connaître le motif de venue et à le mettre en contexte pour mieux comprendre la situation et pouvoir apporter une réponse adéquate. La transmission écrite et orale des informations entre soignants est une des bases d'une prise en charge médicale globale, interdisciplinaire et traçable. Elle doit être exacte et précise. Tout échange d'information commence par un bref descriptif du patient, visant à faire comprendre à l'interlocuteur qui est cette personne. Un langage codifié, par lequel l'émetteur croit pouvoir cerner un certain vécu du patient et de sa santé. Voici des exemples inspirés de notes de consultations médicales:

- *M. N., 20 ans, NEM, vient de Guinée. En Suisse depuis 8 mois.*
- *M. C., patient EVAM, traité en Géorgie pour un lymphome B.*

Ces termes qui signifient initialement une décision légale ou une structure d'accueil, sont ici utilisés pour désigner des personnes. Requérant d'asile, réfugié, semblent plus adaptés mais sont souvent le premier élément transmis au sujet du patient.

- *Mme R., requérante d'asile, 25 ans. Vient de Somalie. Enceinte à 24SA.*

L'information que le soignant cherche à transmettre par leur utilisation est importante. Ces termes sont porteurs de traits dénotatifs reflétant une réalité. On apprend ainsi que la per-

sonne a déposé une demande d'asile en Suisse, si attribuée au Canton de Vaud, elle est prise en charge par l'EVAM. On comprend qu'il s'agit d'une personne étrangère, qui ne parle certainement peu ou pas français, vit en situation de précarité à minima sociale et administrative, et qu'il y a des particularités dans l'organisation du suivi médical. Savoir ce que le patient vit au niveau social est précieux. Connaître son statut administratif permet d'ajuster la prise en charge; encore faut-il savoir ce qu'implique ce statut concrètement.

Une brève recherche dans les médias permet d'identifier quelques idées rattachées aux termes de l'asile. Elle montre que malgré quelques éléments de valorisation des personnes concernées, une large part des termes reste négative. Ils participent à la construction implicite des traits connotatifs (**tableau 2**).

D'autres associations d'idées sont propres au milieu médical: besoin de certificats médicaux ou demande de médicaments, situation «psy», vulnérabilité.

Ces traits connotatifs sont liés non aux personnes qu'ils désignent, mais aux termes utilisés pour les dénommer. Or, ces personnes sont désignées premièrement par des éléments informant de leur statut administratif, de plus fluctuant et évolutif. Leur identité en est définie. Les traits connotatifs associés à ce statut sont calqués sur l'individu. Il disparaît en tant que tel, pour devenir un représentant d'un groupe de personnes alors uniformisées, dépossédées d'une partie de leur humanité.

TABLEAU 1

Implications sociales des termes spécifiques désignant les migrants du domaine de l'asile

	Définitions	Permis	Accès au Travail	Accès à l'aide sociale	Assurance-maladie	Voyage hors de Suisse	Perspective
<b>Réfugié</b>	<i>Asile accordé Défini selon la Convention du HCR de 1951</i>	Permis B ou permis C	Oui	Oui	Oui	Sauf dans pays d'origine	Accès au permis C après 10 ans
<b>Réfugié ou personne admise provisoirement</b>	<i>Statut de réfugié reconnu, mais asile non accordé  Besoin de protection internationale reconnu, sans statut de réfugié, et renvoi dans le pays de provenance illégitime</i>	Permis F	Oui	Réduite	Oui	Sous conditions	Accès au permis B conditionné après 5 ans
<b>Requérant/ demandeur d'asile</b>	<i>Procédure d'asile en cours</i>	Permis N	Limité	Réduite	Oui	Non	Statut de réfugié avec permis B ou débouté
<b>Débouté</b>	<i>Demande d'asile rejetée</i>	Attestation de délai de départ	Non	Minimale = aide d'urgence	Oui	Non	Renvoi
<b>Non-entrée en matière (NEM)</b>	<i>Demande d'asile écartée sans examen des motifs ayant mené à faire la demande</i>	Attestation de délai de départ	Non	Aide d'urgence	Oui	Non	Renvoi
<b>Dubliné/ cas Dublin</b>	<i>Selon accords de Dublin, état tiers de transit responsable de la procédure d'asile</i>	Attestation de délai de départ	Non	Aide d'urgence	Oui	Non	Renvoi dans l'état responsable de la procédure
<b>Mineur non accompagné (MNA)</b>	<i>Mineur ayant déposé une demande d'asile, non accompagné d'un adulte responsable</i>	Adaptation du réseau, des aides et de l'accompagnement aux besoins spécifiques					
<b>Établissement vaudois d'accueil des migrants (EVAM)</b>	Organisme mandaté par le canton de Vaud pour l'accueil des requérants d'asile, des personnes admises à titre provisoire, et pourvoir l'aide d'urgence						

**TABLEAU 2****Termes associés aux mots de l'asile dans les médias**

Recherche « Google – actualités » des termes en gras, le 12.06.19, sur 10 pages. 10 premiers mots relevés des titres des articles (sur total de 15 relevés). En fond beige, les termes à connotation négative.

Migration	Asile	Réfugié	Dubliné
Infrastructure frontalière	Impartialité	Invitation	Absurde
Humaniser	Réforme	Jugée	Impasse
Rapatriés	Enrayer	Œuvres	Solidarité
Bloqués	Choqués	Explosent	Crise
Aide	Tension	Criminalisation	Point faible
Dangers	Perdition	Parcours remarquables	Enfermement
Irrégulière	Secours	Camp	Casse-tête
Démuni	«Stop Dublin»	Centre d'accueil	Rumeurs
Arrestation	Idées reçues	Servir	Complexités
Clôture de barbelés	«frais cachés»	Retours	Divisions

Le risque pour le soignant est de voir en face de lui ce «patient EVAM» ou ce «NEM» avant de voir M. C. ou M. N.; et peut-on répondre à notre mandat de soin lorsqu'on voit un statut avant la personne ?

### QUEL IMPACT RÉEL SUR LA PRISE EN CHARGE?

L'impact des mots sur la prise en charge médicale est une question d'actualité. Une analyse de la littérature confirme cet intérêt croissant les quinze dernières années dans les pays anglo-saxons, en particulier dans le domaine des addictions,<sup>6,7</sup> de la drépanocytose<sup>8</sup> et de l'obésité.<sup>9</sup> Deux travaux romands se sont récemment intéressés au poids des mots dans le milieu carcéral<sup>10</sup> et des addictions.<sup>11</sup> Cette recherche n'a pas montré d'étude sur le domaine de l'asile.

Parmi ces études, deux en particulier servent de base de réflexion concernant la population d'intérêt.

La première étude<sup>6</sup> concerne les addictions, qui constituent une cause de stigmatisation importante.<sup>12</sup> Elle a été menée auprès de soignants en santé mentale assistant à une conférence sur les addictions. L'histoire de M. Williams leur a été présentée: il est suivi pour une problématique de consommation de drogues et fait face à des difficultés sociales et juridiques. Pour certains participants, il était désigné comme *substance abuser* (toxicomane), pour d'autres comme une personne ayant un *substance use disorder* (trouble de l'usage de substance).

Les participants ont reçu trente-deux phrases sur lesquelles ils devaient coter leur accord, permettant d'évaluer leur position sur:

- le risque que le patient représente pour la société
  - *Je souhaiterais l'avoir comme employé;*
- sa capacité à contrôler sa consommation et sa vie
  - *Son problème est causé par les mauvais choix qu'il fait;*

- les causes à l'origine de sa consommation et de ses difficultés
  - *Son problème est lié à un déséquilibre chimique cérébral;*
- la réponse à apporter par des mesures plutôt thérapeutiques ou punitives
  - *Il devrait être adressé à un thérapeute/psychologue/travailleur social.*
  - *Il devrait être assigné à 200 heures de travaux d'intérêt général.*

La principale conclusion de cette étude est de montrer de manière significative que les participants pour qui M. Williams était désigné comme *substance abuser*, terme reconnu comme plus discriminant, étaient plus enclins à proposer des mesures punitives que thérapeutiques.

Cette analyse introduit la notion de biais implicite.<sup>13</sup> Les mots employés pour décrire un individu ou son histoire s'associent de manière automatique et inconsciente aux traits connotatifs, qui vont amener la personne à adopter certaines attitudes et prendre certaines décisions.

Une autre étude<sup>8</sup> réalisée en 2017 aux États-Unis cerne les conséquences de ce biais dans le milieu des soins. Un groupe d'étudiants en médecine et médecins en formation ont reçu une note de suite clinique d'un patient arrivant aux urgences. Il existait deux versions de cette note: une en langage dit neutre, l'autre dit stigmatisant (tableau 3). Les participants étaient interrogés sur la prise en charge à proposer au patient, notamment au niveau médicamenteux.

La drépanocytose entraîne de fréquentes consultations aux urgences en raison des douleurs difficiles à soulager. Elle concerne par ailleurs plus particulièrement une population aux États-Unis déjà soumise à des discriminations.<sup>14</sup>

La première version décrit un patient dont l'identité est définie par sa maladie. Comme pour notre patient *requérant d'asile* ou *drug abuser*, c'est la première information qu'on transmet et le patient en tant qu'individu disparaît derrière un élément choisi de sa vie. Au-delà de la manière dont le patient est identifié, il y a la manière dont son histoire est racontée. Dans la version une, il est présenté comme un patient dépendant, dont la souffrance est mise en doute.

La deuxième version présente un patient qui a une maladie, mais son identité n'en est pas définie. L'histoire est transmise de manière factuelle, non suggestive et sans jugement d'inten-

**TABLEAU 3****Impact des mots dans les transmissions médicales**

Extraits des vignettes d'une étude montrant l'impact des mots dans les transmissions médicales écrites.

Version n°1	Version n°2
Patient drépanocytaire de 28 ans avec une ostéomyélite chronique de la hanche droite	Patient de 28 ans avec une drépanocytose et ostéomyélite chronique de la hanche droite
Il est dépendant aux opiacés et se retrouve fréquemment aux urgences	Il présente 8-10 crises/an, les douleurs nécessitant habituellement des antalgiques opioïdes aux urgences
À l'examen clinique, il semble être en détresse	À l'examen clinique, il apparaît clairement en détresse

(Tiré de réf<sup>8</sup>).

TABLEAU 4

## Propositions de bonne pratique langagière

Vignette clinique (fictive) résumant les propositions de bonne pratique langagière. EVAM: Établissement vaudois d'accueil des migrants.

Version 1, la plus souvent rencontrée	Version 2, proposition de changement
<ul style="list-style-type: none"> <li>M. A., patient EVAM de 45 ans, irakien, vient aux urgences pour des douleurs au bras depuis plusieurs mois. Cas-Dublin en Suisse depuis 2 ans, il va bientôt être renvoyé en Grèce</li> <li>Il rapporte une douleur à 7/10 en montrant tout le bras car il ne parle pas français. Il demande du Tramal, c'est la 3<sup>e</sup> fois qu'il vient aux urgences au cours des deux derniers mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>M. A., patient de 45 ans, vient aux urgences pour des douleurs au bras depuis plusieurs mois</li> <li>La douleur est à 7/10 et irradie sur tout le bras. La caractérisation précise est difficile, car il ne parle pas bien le français. La douleur est <i>soulagée uniquement</i> par le Tramal prescrit aux urgences il y a 2 mois, mais l'évolution reste défavorable</li> <li>Il est d'origine irakienne, en Suisse depuis un an, où il a déposé une demande d'asile. Une demande a été enregistrée en Grèce avant; selon les accords Dublin, il devrait retourner en Grèce</li> </ul>

tion. Cette dernière est la version en langage dit neutre. Les soignants qui ont reçu celle en langage dit stigmatisant ont adopté une attitude plus négative vis-à-vis du patient, dans sa perception et en prescrivant une antalgique moins adaptée à ses besoins.

Ces deux études démontrent que les mots utilisés pour décrire un patient, l'ordre dans lequel ils sont amenés, et la façon dont l'histoire est transmise, font écho à des représentations, idées ou stigmas (traits connotatifs) qui auront un impact réel dans les décisions qui seront prises par les soignants pour le patient.

## RETOUR AUX PERSONNES DU DOMAINE DE L'ASILE

À l'image des personnes souffrant de drépanocytose ou de troubles de l'usage de substances, les patients du domaine de l'asile constituent une population vulnérable exposée aux stigmatisations et représentations erronées. Ils sont plus susceptibles de subir les conséquences des biais implicites liés à leur statut administratif, sans oublier leurs origines et état de santé.

La formation et la sensibilisation des cliniciens réduisent les représentations négatives liées à l'asile et ce biais. Des études ont montré que même des interventions brèves menées auprès d'étudiants en médecine pouvaient diminuer les représentations stigmatisantes liées à la maladie mentale.<sup>15</sup> Le tableau 4 résume au travers d'une vignette clinique nos propositions de bonne pratique langagière.

## CONCLUSION

Il est fondamental de rester attentif à présenter nos patients premièrement en tant que personne et individu singulier. Le contexte social est important, et d'autant plus dans ce domaine. Il doit être connu et transmis. Il doit l'être de manière adéquate, précise et neutre. Il ne doit en aucun cas, devenir l'élément identitaire de référence.

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

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Pour toute transmission d'information, écrite ou orale, tenir compte lors de l'utilisation d'un mot choisi qu'au-delà du sens dénotatif pour lequel nous l'utilisons, il existe un sens connotatif et indiciaire
- La formation et l'information permettent de réduire les stigmatisations liées aux personnes de l'asile, sources de traits connotatifs négatifs, et par biais implicites d'attitudes délétères au bon soin des patients
- La transmission des données socio-administratives est importante. Elle doit être factuelle, et si «codifiée» (patient EVAM (Établissement vaudois d'accueil des migrants), Cas-Dublin) par contrainte logistique, elle ne doit pas devenir le trait d'identification principal

1 Singy P, Poglia Milet F, Bourquin C, Ischer P. Le parler "jeune" en Suisse romande : quelles perceptions. BIL 2014;27:11-8.

2 Tout est langage - Françoise Dolto - GALLIMARD - Site Gallimard [cited 2019 Jul 22]. Disponible sur : [www.gallimard.fr/Catalogue/GALLIMARD/Francoise-Dolto/Tout-est-langage](http://www.gallimard.fr/Catalogue/GALLIMARD/Francoise-Dolto/Tout-est-langage)

3 Landolo C. Guide pratique de la communication avec le patient -Elsevier Masson [cited 2019 Jul 22]. Disponible sur : [www.elsevier-masson.fr/guide-pratique-de-la-communication-avec-le-patient-9782294701450.html](http://www.elsevier-masson.fr/guide-pratique-de-la-communication-avec-le-patient-9782294701450.html)

4 RS 0.142.30 Convention du 28 juillet 1951 relative au statut des réfugiés (avec annexe) [cited 2019 Jul 24]. Disponible sur : [www.admin.ch/opc/fr/classified-com](http://www.admin.ch/opc/fr/classified-com)

pilation/19510156/index.html

5 Service de renseignement de la Confédération [cited 2019 Jul 24]. Disponible sur : [www.vbs.admin.ch/fr/ddps/organisation/unites-administratives/service-renseignement.html](http://www.vbs.admin.ch/fr/ddps/organisation/unites-administratives/service-renseignement.html)

6 \*\*Kelly JF, Westerhoff CM. Does it matter how we refer to individuals with substance-related conditions? A randomized study of two commonly used terms. Int J Drug Policy 2010;21:202-7.

7 \*Ashford RD, Brown AM, Curtis B. Substance use, recovery, and linguistics: The impact of word choice on explicit and implicit bias. Drug Alcohol Depend 2018;189:131-8.

8 \*\*P Goddu A, O'Conor KJ, Lanzkron S, et al. Do words matter? Stigmatizing language and the transmission of bias in

the medical record. J Gen Intern Med 2018;33:685-91.

9 Forhan M, Salas XR. Inequities in healthcare: a review of bias and discrimination in obesity treatment. Can J Diabetes 2013;37:205-9.

10 Tran NT, Baggio S, Dawson A, et al. Words matter: a call for humanizing and respectful language to describe people who experience incarceration. BMC Int Health Hum Rights 2018;18:41.

11 Bertholet N, Fortini C, Simon O, et al. L'emploi d'un langage non stigmatisant et précis est nécessaire en médecine des addictions. Rev Med Suisse 2019;15:1165-8.

12 Goodyear K, Chavanne D. Sociodemographic characteristics and the stigmatization of prescription opioid addiction. J Addict Med 2019;epub ahead of print.

13 \*\*Chapman EN, Kaatz A, Carnes M. Physicians and implicit bias: how doctors may unwittingly perpetuate health care disparities. J Gen Intern Med 2013;28:1504-10.

14 Green CR, Anderson KO, Baker TA, et al. The unequal burden of pain: confronting racial and ethnic disparities in pain. Pain Med 2003;4:277-94.

15 \*Altindag A, Yanik M, Ucok A, et al. Effects of an antistigma program on medical students' attitudes towards people with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2006;60:283-8.

\* à lire

\*\* à lire absolument

# COVID: QUE NOUS DIT (OU PAS) LA SCIENCE SUR L'EFFICACITÉ DES MASQUES

JEAN-YVES NAU  
jeanyves.nau@gmail.com

Il y eut, longtemps, la crècelle symbolisant la lèpre. Aujourd'hui, toute proportion gardée, c'est bien le masque qui, en quelques mois, est devenu l'un des symboles de la pandémie de Covid-19. Un masque que de nombreux pouvoirs exécutifs imposent désormais dans l'espace public – le plus souvent dans les lieux clos. Un port de masque qui, en fonction de l'évolution des données épidémiologiques, pourrait s'installer dans l'espace et dans la durée.

On observe dans le même temps les prémisses du développement d'un phénomène «antimasques», souvent alimenté par de fausses informations circulant sur les réseaux sociaux – un mouvement qui a pris de l'ampleur ces dernières semaines en Allemagne et aux États-Unis notamment. Il voit des manifestants, à Berlin, protester contre la généralisation du port de cet outil préventif. Issus de différents courants idéologiques ces contestataires estiment qu'il leur revient de décider librement des gestes à appliquer pour se protéger face au Covid-19, et pas à l'État.

En France, on observe également un phénomène voisin, mettant le plus souvent en avant une contestation de l'efficacité du masque, y compris dans des lieux publics fermés et les espaces confinés. La plupart des contestataires se basent sur des éléments disponibles sur Internet – rumeurs et/ou témoignages des rares soignants qui sont opposés à cette mesure. On peut aussi voir là une forme de rejet du contrôle social caractérisé par un masque qui à la fois «muselle» et «protège».

Le sociologue David Le Breton souligne quant à lui que le masque redéfinit notre rapport au groupe et à la société au sens large. Et de voir, dans le refus de le porter, un nouveau signe de l'individualisation croissante. Sous le refus de la contrainte – et sans craindre les regards désapprobateurs des «masqués» – les antimasques refusent, en réalité, l'idée de «protection collective». Et réclament dans le même temps, qu'ils le veulent ou non, la liberté de contaminer autrui – une forme parmi d'autres de désengagement civique qui ne correspond pas toujours, sociologiquement, à la contestation des «antivaccins».

C'est dans ce contexte que l'Institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm) vient de «faire le point pour couper court aux idées reçues et apporter un éclairage sur les questionnements scientifiques en cours». Une mise au point réalisée notamment par le Dr Eric d'Ortenzio, épidémiologiste à l'Inserm, coordinateur scientifique du réseau REACTing – consortium multidisciplinaire «qui peut intervenir sur toutes les émergences infectieuses».

«Parmi les rumeurs infondées qui circulent en ligne, l'idée que les masques empêchent une bonne respiration reste tenace, rappelle l'Inserm. Certains internautes soutiennent même que le port du masque serait associé à un manque d'apport en oxygène pour l'organisme (hypoxie) et à une absorption élevée de CO<sub>2</sub> délétère pour la santé.» On peut ici préciser que les masques, notamment chirurgicaux, sont

conçus pour être portés pendant une durée de plusieurs heures par les professionnels de santé, sans entraver leurs capacités à travailler, ni altérer leurs capacités respiratoires. Si certaines personnes peuvent se sentir gênées par le fait de porter un masque, c'est essentiellement par manque d'habitude. De même le risque d'une intoxication au CO<sub>2</sub> n'est aucunement avéré.

«Certaines publications évoquent en outre une «suppression» du système immunitaire lié au port du masque, ajoute l'Inserm. Aucune explication claire n'est donnée pour expliquer ce lien, et là encore, aucun argument scientifique ne vient appuyer cette hypothèse». Pour autant cet Institut reconnaît que les études scientifiques sur l'utilité du masque pour lutter contre les épidémies, en protégeant une population des virus respiratoires, «restent encore peu nombreuses et s'appuient principalement sur des données observationnelles». Il est en

effet difficile de réaliser des études randomisées de qualité sur cette question – et ce «puisque on ne peut pas demander à des gens de s'exposer au virus avec ou sans masque pour mesurer l'efficacité de ce dernier».

Toutefois, un nombre croissant de données suggèrent l'intérêt du masque dans les lieux clos pour freiner les épidémies, en complément des mesures de distanciation physique. Une revue du *Lancet*<sup>1</sup> montre que si la distanciation physique et les mesures d'hygiène recommandées constituent aujourd'hui les meilleures interventions contre l'épidémie, le port du masque réduit, lui aussi, le risque infectieux. Il est notamment utile pour protéger autrui en permettant d'éviter la projection de gouttelettes dans leur direction. Dès lors que la transmission du virus peut venir de personnes qui présentent peu de symptômes ou sont même asymptomatiques, le port du masque n'a d'intérêt que s'il est porté par tous au niveau d'une communauté, dans les lieux où la distanciation physique n'est pas assurée.

Faut-il porter des masques en extérieur? «La question reste débattue par les scientifiques» observe l'Inserm.

L'OMS a déclaré au mois de juin dernier

UN NOMBRE CROISSANT DE DONNÉES SUGGÈRENT L'INTÉRÊT DU MASQUE DANS LES LIEUX CLOS POUR FREINER LES ÉPIDÉMIES, EN COMPLÉMENT DES MESURES DE DISTANCIATION PHYSIQUE



que « la possibilité d'une transmission par voie aérienne dans les lieux publics clos, particulièrement bondés, ne peut pas être exclue ». Plusieurs travaux vont dans ce sens. Ainsi, une étude récemment publiée dans *Clinical Infectious Diseases*<sup>2</sup> établit que des particules d'ARN viral étaient présentes dans des échantillons récoltés dans l'air et sur des surfaces au sein d'un hôpital londonien. Certes aucune trace de virus vivant n'a été identifiée dans ces échantillons mais les auteurs estiment que la possibilité d'une transmission aérienne ne pouvait toutefois pas être exclue sur la base de ces résultats.

«A l'heure actuelle, ces observations contrastent toutefois avec les données issues de la pratique clinique, observe l'Inserm. Si dans certaines conditions expérimentales et dans des environnements intérieurs mal ventilés il existe un risque potentiel de transmission du virus par les aérosols, l'expérience clinique de la gestion de la pandémie suggère plutôt que

le mode de transmission du SARS-CoV-2 est de courte portée, par les gouttelettes et le contact étroit».

Une récente publication du *JAMA*<sup>3</sup> apporte des données complémentaires de nature à soutenir cette hypothèse. Mais si des études ont montré un potentiel de transmission aérienne du virus en milieu expérimental (avec des gouttelettes contenant des particules virales pouvant être projetées à plus de huit mètres et rester en suspension pendant plusieurs heures) cela ne signifie pas pour autant que ces gouttelettes ont nécessairement le potentiel d'infecter les personnes présentes. Parmi les différents arguments avancés, les auteurs rappellent notamment que le taux de reproduction du virus avant la mise en place du confinement et des mesures de distanciation sociale (autour de 2,5) était bien inférieur à celui d'une maladie comme la rougeole (autour de 18), qui est connue pour se transmettre par voie aérienne.

Pragmatique, l'Inserm estime qu'en attendant d'en apprendre plus sur le sujet, la recommandation de porter un masque en extérieur doit principalement s'appuyer sur une analyse des différentes dynamiques épidémiques au niveau local – et ce en tenant en compte la possibilité ou non pour les personnes de respecter la distanciation physique dans les lieux publics ouverts.

CARTE BLANCHE

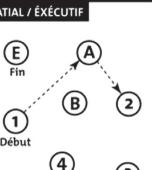
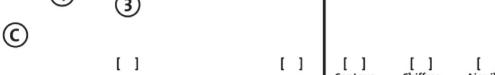


Dr Thomas Bischoff

Route de Vevey 31  
1096 Cully  
th.bischoff@bluewin.ch

comme une blague. Le MMS est un test utile et efficace quand il est utilisé par un professionnel de la santé pour détecter des troubles cognitifs dans un contexte clinique. Ma surprise a été d'autant plus grande quand j'ai récemment entendu le président du pays le plus puissant du monde vanter ses capacités intellectuelles en répétant «Person. Woman. Man. Camera. TV.». Il s'agissait des mots à retenir dans le MoCA (Montreal Cognitive Assessment), un autre test cognitif, semblable au MMS. J'ai alors appris que le président a subi ce test et qu'il l'a «brillamment réussi» comme il l'a fièrement déclaré

Cette déclaration laisse songeur. Même si nous nous sommes habitués à beaucoup de choses avec ce président, il reste inhabituel qu'un chef d'état essaie de prouver son intelligence par la réussite d'un MMS. Comme l'a commenté un journaliste, se vanter du bon résultat d'un tel test cognitif équivaut à peu près à se féliciter de savoir attacher ses chaussures.... Cet épisode provoque aussi des questions sur l'entourage médical dudit président. Au vu de son âge et d'éventuels autres indices, peut-être y a-t-il eu une réelle indication pour effectuer un test cognitif. Mais l'adéquation de cet

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)		NOM : Scolarité : Sexe : Date de naissance : DATE :
Version 7.1 FRANÇAIS		
<b>VISUOSPATIAL / ÉXÉCUTIF</b> 		Copier le cube Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)
<input type="checkbox"/> [ ] <input type="checkbox"/> [ ] <input type="checkbox"/> [ ]		<input type="checkbox"/> [ ] Contour <input type="checkbox"/> [ ] Chiffres <input type="checkbox"/> [ ] Aiguilles
<b>DÉNOMINATION</b> 		<input type="checkbox"/> [ ] <input type="checkbox"/> [ ] <input type="checkbox"/> [ ]

examen est douteuse. En plus, ses médecins ne lui ont apparemment pas assez clairement expliqué le sens et la valeur de ces résultats. Cela sème aussi le doute sur d'autres déclarations médicales à son sujet, comme les résultats de ses examens médicaux annuels. Rappelons qu'en 2018 son médecin traitant avait assuré, lors d'une conférence de presse, que le milliardaire républicain avait des «gènes incroyablement bons». Comment encore se fier à des informations pareilles, comment leur attribuer une valeur quelconque?

Les mots du président ont fortement augmenté l'intérêt du public pour les tests cognitifs. Les

recherches sur Google pour «MoCA» se sont multipliées, de même que les explications et mises en garde de nombreux spécialistes sur internet. Il faut aussi se demander si les résultats du test gardent leur validité après un tel gain en popularité, maintenant que les exercices sont connus. Finalement, notre idée d'ateliers de préparation n'était pas complètement nulle....

Dans tous les cas, je ne sais pas si j'oserais aujourd'hui encore proposer innocemment à un patient d'effectuer un MMS. «Ah vous voulez me faire faire le test de Trump!»

LU POUR VOUS **Un nouveau mot dans le vocabulaire de la BPCO: la dysanapsie!**

Si le tabagisme et les polluants aériens sont les deux facteurs de risque les plus évidents pour le développement d'une bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO), de nombreux patients développent la maladie en dehors de toute exposition. D'autres facteurs sont donc en jeu: les études longitudinales de suivi montrent que les sujets développant une BPCO ont souvent une altération initiale de leurs fonctions pulmonaires, une prédisposition présente avant toute exposition délétère. Le terrain génétique est un paramètre explicatif très probable, mais du point de vue du phénotype, l'anatomie même du tractus respiratoire

pourrait jouer un rôle. Dans ce contexte, la dysanapsie désigne une inadéquation du calibre des voies aériennes et de la taille totale des poumons. Des données suggèrent qu'elle pourrait déjà être présente très tôt au cours de la vie. Afin de tester l'hypothèse selon laquelle le rapport voies aériennes/poumons VA/P pourrait expliquer une partie des variations spirométriques et de l'évolution de la BPCO, les auteurs de cette étude ont étudié de manière rétrospective les données de deux études populationnelles observationnelles (MESA et COLD) et d'une étude de suivi longitudinale (SPIROMICS). L'analyse des CT-scans thoraciques pratiqués systé-

matiquement chez ces patients a permis de déterminer selon un protocole standard le rapport VA/P, rapporté à une valeur standardisée de 100% en fonction de l'âge et du sexe. L'issue d'intérêt choisie était le développement d'une BPCO, avec une analyse tenant compte de variables d'intérêts, notamment de l'exposition au tabac et aux polluants. Les résultats montrent que les patients avec un rapport VA/P bas ont un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) abaissé et un risque plus élevé de développer une BPCO, suggérant que la dysanapsie pourrait être un facteur de risque associatif de la maladie.

**Commentaire:** Ces résultats demandent à être confirmés, et les auteurs discutent en détail les limitations méthodologiques de leur travail. Mais ces données suggèrent que le développement anatomique non proportionné des poumons et des voies aériennes est un facteur de risque associatif de BPCO: on parle bien de développement, probablement avant l'âge adulte, car il est intéressant de souligner que le rapport VA/P

est resté stable chez les patients des trois cohortes au cours des années, indépendamment du développement d'un emphysème. Le développement «synchrone» et proportionnel de la taille respective des voies aériennes et des poumons est donc probablement un facteur de protection. L'étude de l'évolution de ce rapport durant l'enfance serait intéressante pour vérifier cette hypothèse, mais cela paraît compliqué à réaliser du fait de l'exposition nécessaire aux radiations ionisantes... Reste enfin à comprendre comment une diminution relative de la taille des voies aériennes peut augmenter le risque de pneumopathie chronique: simple association ou causalité?

**Pr Thierry Fumeaux**

Service de médecine et soins intensifs, Hôpital de Nyon

**Coordination: Dr Jean Perdrix,**  
Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

**Smith BM, et al. Association of dysanapsis with chronic obstructive pulmonary disease among older adults. JAMA 2020;323:2268-80.**



© istockphoto/utah778

**POINT DE VUE****CORONAVIRUS, COVID-19 ET DISCOURS COMPLOTISTES**

**JEAN-YVES NAU**  
jeanyves.nau@gmail.com

C'était à la fin du mois de février dernier. Une lanceuse d'alerte du ministère américain de la Santé révélait que le personnel médical qui avait pris en charge les Américains évacués du Wuhan n'avait pas reçu d'équipement de protection adéquat ni de formation sur le contrôle des infections. Face aux premières critiques sur la gestion de cette crise, le président Donald Trump rassura ses concitoyens: «Je pense que la situation va bien se passer. Il y a beaucoup de talent, beaucoup d'intelligence sur cette question».

Le président américain ne cachait pas alors son irritation devant la diffusion, par les médias, des informations sur la

progression de l'épidémie qui avait, à ce moment, fait officiellement près de trois mille morts en Chine (et une soixantaine dans le reste du monde). Le 26 février 2020, il tweetait que les médias «faisaient tout leur possible pour donner une mauvaise image du Coronavirus (sic) et faire paniquer les marchés». Politisant l'affaire à outrance, ses proches parlèrent alors à l'unisson. Ainsi l'ancien gouverneur de l'Arkansas Mike Huckabee lançant cette tirade épique: «Trump pourrait personnellement aspirer le virus de soixante mille personnes, le retirer de leurs poumons puis nager au fond de l'océan pour le recracher...il serait juste accusé de polluer la mer».

Six mois plus tard on sait ce qu'il en est de la situation épidémique, aux États-Unis comme dans le reste du monde. Et

l'on imagine que nul n'a pu archiver, faute de place, la somme considérable de «fausses nouvelles» et les innombrables affirmations complotistes générées par l'émergence et la diffusion de la pandémie de Covid-19, à la Maison Blanche comme dans le reste du monde. D'une part le savoir de la virologie, des épidémiologistes, des infectiologues et des soignants – relayé par la grande majorité des exécutifs et des médias généralistes. De l'autre les fantasmes, les peurs et les angoisses générés par un nouveau mal; l'expression conjuguée de la frayeur, d'un pessimisme et d'une tendance aux explications et jugements univoques - autant de phénomènes contagieux amplifiés à l'infini via les nouvelles techniques de «communication».

«Depuis le début de la pandémie, les discours complotistes concernant le

Covid-19 se sont répandus sur les réseaux sociaux presque aussi vite que le virus» résume Chloé Chaudet, maîtresse de conférences en littérature générale et comparée (Université Clermont Auvergne) sur le site de The Conversation.<sup>1</sup> Selon elle l'expression «discours complotistes» est préférable à celle de «théories du complot» – et ce car ce dont il est question se rapporte moins à des théories vérifiables (au sens scientifique du terme) qu'à des fictions, produits de l'imagination ne correspondant que partiellement à une réalité socio-historique.

Pour résumer à l'essentiel on peut, selon Chloé Chaudet, classer ces discours autour de deux constantes durables dans l'insoudable océan du complotisme coronaviral. La première a trait aux causes de l'émergence du nouveau coronavirus – qui aurait été «créé» par la Chine, la France, les États-Unis, l'industrie pharmaceutique... (on ne prête, ici aussi, qu'aux riches). La seconde porte sur le traitement de la maladie: certains dirigeants politiques et/ou détenteurs d'un pouvoir économique auraient intérêt à empêcher, à freiner et/ou à contrôler les mécanismes épidémiques sous-jacents. En France, les fabulations complotistes se sont ainsi multipliées avec une invraisemblable viralité polémique, sur l'usage (thérapeutique, voire préventif) qui devait ou non être fait de la chloroquine.

«À chaque fois, il s'agit de révéler un dessein secret concerté entre plusieurs individus, ciblant toute une société ou une population, et s'inscrivant dans une volonté de domination, rappelle la spécialiste de littérature générale et comparée. En l'occurrence, les complots dont il est question ont une portée nationale (dominer la population de tel ou tel État) ou, le plus souvent, transnationale (étendre et/ou assurer une domination à l'échelle internationale). Ce phénomène n'est pas nouveau: depuis plus de deux siècles, il ressurgit massivement à chaque période de crise sociopolitique. L'envisager dans sa profondeur historique invite à ne pas rejeter d'emblée ces discours dans leur totalité, mais plutôt à tracer une ligne de partage entre ce qui relève de la diabolisation d'une part et d'une pensée critique fantaisiste d'autre part. Les études littéraires offrent ici d'utiles ressources».

Ajoutons que selon elle, d'un point de vue historique, les phases de prolifération des discours complotistes correspondent

à des périodes de crises sociopolitiques. «Ne faut-il pas être totalement irrationnel pour tomber dans le piège de théories aussi caricaturalement manichéennes et simplistes? En réalité, l'adhésion aux théories du complot repose, pour partie au moins, sur des raisons d'y croire, expliquait Laurent Cordonier, sociologue – docteur en sciences sociales (Université de Paris) avant l'émergence du SARS-CoV-2. La plupart des théories du complot comportent un important argumentaire».

Selon ce sociologue les discours politiques complotistes sont particulièrement susceptibles de séduire des individus qui se sentent précaires ou menacés socialement. Ces derniers peuvent en effet y trouver une grille interprétative du monde qui confère un sens à leur situation et désigne une cause unique aux injustices dont ils pensent – à

tort ou à raison – être victimes. De ce point de vue la pandémie de Covid-19 est riche d'enseignements. Et ce d'autant plus si l'on parvient à ne pas céder aux caricatures en dépit d'internet et de la multiplication infinie et dérégulée des canaux de diffusion.

«On relève au sein de cet ensemble complotiste des superpositions et associations caractéristiques des périodes de crises précédentes: outre les personnes juives, on note que les francs-maçons, les élites économiques et politiques, les organisations internationales – l'Organisation mondiale de la santé par exemple – sont régulièrement convoqués et reliés les uns aux autres pour produire le récit d'une domination tentaculaire et masquée, observe Chloé Chaudet.

Il s'agit là, ajoute-t-elle, d'une manifestation exacerbée de ce qui constitue

l'essence même de la fiction: le déploiement d'une cohérence imaginaire, alliant des références éparses à une réalité sociopolitique. Ce processus concerne l'ensemble des rhétoriques complotistes, qui ne s'inscrivent cependant pas toutes dans une même accusation insensée. Et on aurait grand tort de ne voir dans les discours complotistes «l'opium des imbéciles» – pour reprendre le titre d'un essai<sup>3</sup> publié, lui aussi, avant l'émergence du SARS-CoV-2.

Pour l'auteur, Rudy Reichstadt, fondateur du site Conspiracy Watch, «le complotisme ne relève pas de la psychiatrie. Il est avant tout une ressource discursive mise au service d'une lutte politique». «S'il est essentiel de combattre les attaques construisant des figures de boucs émissaires, il ne faut pas pour autant tomber dans le piège du rejet méprisant de tout discours complotiste», répond Chloé Chaudet. Dans certaines conditions, il peut rendre compte d'une pensée critique visant notamment les pouvoirs et institutions en place. De fait, la lecture complotiste de l'absence de confinement systématique aux États-Unis, ou de dépistage massif en France au début de l'épidémie, révèle que ces choix gouvernementaux interrogent certains citoyens car ils s'avèrent extrêmement problématiques».

L'objectif peut ainsi être défini: parvenir à faire la distinction entre un imaginaire paranoïaque nauséabond et l'esquisse d'une pensée critique qui, pour fantaisiste qu'elle puisse paraître, ne saurait être réduite à un discours délirant.

<sup>1</sup> Chaudet C, Comprendre l'épidémie de discours complotistes autour du Covid-19. The Conversation, 2 août 2020.

<sup>2</sup> Cordonier L, Du «moon hoax» aux Illuminati: les raisons du succès des théories du complot. The Conversation, 17 juillet 2019.

<sup>3</sup> Reichstadt R, L'Opium des imbéciles: Essai sur la question complotiste. Editions Grasset, 2019.



© iStockphoto/Derrick Hudson

# POURQUOI L'ACCESSIBILITÉ ET LA QUALITÉ DES SOINS SERONT SACRIFIÉES SUR L'AUTEL DE L'ILLUSOIRE MAÎTRISE DES COÛTS\*

ANNICK CHEVILLOT  
annick.chevillot@heidi.news

Le 19 août, Alain Berset, conseiller fédéral en charge de la santé, présentait le 2<sup>e</sup> paquet de mesures visant à freiner la hausse des coûts de la santé. La promesse: un milliard de francs d'économies (soit environ 3% des primes) supplémentaires. 9 mesures sont privilégiées par le Conseil fédéral. Entre celles qui sont contestées et celles qui ont été oubliées, ces mesures ne font pas l'unanimité et sont aussi critiquées. On fait le point avec Philippe Eggimann, président de la Société vaudoise de médecine (SVM) et de la Société médicale de la Suisse romande (SMSR).

**Heidi.news: Le Conseil fédéral propose un nouveau paquet d'économies possibles pour freiner la hausse de coûts de la santé. Pourquoi êtes-vous sceptique?**

**Philippe Eggimann:** Toute économie est bonne à prendre, mais les 3% qu'Alain Berset fait miroiter sont très largement inférieurs aux hausses injustifiées des primes d'assurance-maladie que l'OFSP a acceptées ces dernières années. Ce conseiller fédéral a la tutelle sur cet office et a validé, sans états d'âme depuis au moins cinq ans, ces hausses tout en reconnaissant l'année dernière que ses services ne bénéficiaient pas de la transparence nécessaire de la part des assureurs. Il serait beaucoup plus judicieux d'instaurer la transparence, comme cela a été demandé par le Parlement il y a quelques mois. Il est également important et urgent de définir une base méthodologique explicite permettant de discuter des effets des mesures proposées.

**L'industrie pharmaceutique a en effet joué une carte intéressante en réussissant à faire passer une exception à la transparence sur la fixation des prix des nouveaux médicaments. On continuera à ne pas savoir comment et sur quels critères ils sont établis. Mais cela pose-t-il vraiment problème?**

Évidemment! La proposition concernant la fixation des prix des nouveaux médicaments est un concept potentiellement intéressant. Il ouvre cependant la voie à des conventions dans lesquelles l'industrie pharmaceutique pourra imposer un changement de paradigme du prix des médicaments. Ainsi, il ne sera plus basé sur les coûts de développement et de production, mais sur le gain obtenu en termes de survie ou d'efficacité. Ce principe permet de vendre des médicaments anticancéreux à plusieurs centaines de milliers de francs par traitement.

**Plus globalement, vous êtes également très critique sur ce nouveau paquet d'économies. Pourquoi?**

Le Conseil fédéral suit pratiquement à la lettre les propositions du groupe d'experts, qui s'inspirent largement de la feuille de route très politique du mandant. En refusant de prendre en compte les commentaires et propositions faites par les partenaires du secteur de la santé, les mesures proposées menacent directement l'accessibilité et la qualité des soins qui caractérisent notre système de santé.

## Comment?

La mesure centrale du projet concerne la maîtrise des coûts. Et soyons clairs: définir à l'avance dans quelle mesure les coûts peuvent augmenter revient à instaurer le rationnement des prestations sur le principe d'un budget global, déjà refusé par le Parlement. De l'aveu même du Conseil fédéral, ce rationnement ne concernera toutefois que les coûts à charge de l'assurance obligatoire des soins (AOS). Ces derniers ne représentent qu'un peu plus du tiers des coûts totaux de la santé. Le reste des coûts, soit ceux à charge des collectivités et surtout ceux directement à charge des patients, n'est pas concerné. Soit environ les deux tiers des coûts de la santé!

Ensuite, le projet prévoit de rendre obligatoire l'autorisation d'un point de contact pour une partie des prestations. Cela revient à mettre fin au principe du libre choix du médecin, auquel la population est profondément attachée. C'est très grave, car le Conseil fédéral instaure ainsi une médecine à deux vitesses, ce qui va à l'encontre des objectifs visés par la LAMal.

**Pourtant, Alain Berset, lors de la conférence de presse de présentation de ce paquet de mesures, a clairement dit qu'il ne s'agissait en aucun cas d'aboutir à une médecine à deux vitesses en Suisse, ni à un rationnement des prestations. Comment arrivez-vous à ce constat?**

Il faudra renoncer à toutes les prestations qui dépasseront le budget global pour les coûts à charge de l'AOS, définis à l'avance par le Conseil fédéral et les cantons, ou les financer autrement. Ainsi, seuls ceux qui en ont les moyens pourront se les payer, soit directement, soit au moyen d'assurances complémentaires dans le domaine de l'ambulatoire, que plusieurs assureurs proposent déjà. Il en va de même pour les prestations pour lesquelles «le point de contact» n'aura pas donné d'autorisation, tout en facturant sa prestation qui émergera elle-même du budget global.

De plus, l'implication des cantons dans

la définition des objectifs de limitation des coûts ne pourra qu'exacerber leurs conflits d'intérêts dans ce domaine. Les cantons qui sont directement ou indirectement propriétaires d'une partie des hôpitaux sont également chargés de la planification de leurs activités. Or c'est en développant l'ambulatoire hospitalier dont les volumes facturés ont augmenté deux fois plus vite que ceux des cabinets indépendants que certains cantons comme Vaud tentent d'équilibrer le sous-financement du stationnaire instauré par le financement au forfait (DRG) depuis 2012.

Loin des débats stériles sur la surconsommation – jamais clairement démontrée –, et sans que ses partisans osent affronter l'évidence, le budget global génère le rationnement des soins qui a un impact direct délétère sur l'espérance de vie, voire d'une baisse de celle-ci comme en Grèce, en Angleterre et aux États-Unis. Il est donc nécessaire de combattre ce concept que d'aucuns ont imprudemment érigé en promesses électorales. Donner le pouvoir aux cantons dans la fixation du budget global ne pourra qu'exacerber leurs conflits d'intérêts dans le domaine alors qu'ils sont déjà chargés, tout en étant propriétaires de la plus grande partie des hôpitaux, de la planification hospitalière, et dès 2021 de l'évaluation des besoins du nombre de médecins indépendants.

**Ce paquet de mesures contient tout de même de bonnes mesures. Comme les soins coordonnés...**

Oui, c'est une bonne idée en soi. Mais cela doit être mis en œuvre de manière coordonnée comme l'indique le Conseil fédéral. Il faut éviter de créer une concurrence destructrice entre:

d'un côté le modèle entièrement privé proposé par le Swiss Medical Network, qui consiste en un large réseau de cabinets de médecine de premier recours et de spécialistes rabattant les patients sur les cliniques du groupe, avec à terme une assurance financée par les employeurs, et d'un autre côté, un modèle public étatique avec des regroupements des prestataires de soins, avec à terme une assurance type caisse unique subventionnée sous conditions.

Dans les deux cas, la liberté thérapeutique des prestataires sera ligotée.

Je m'explique: telles que présentées actuellement, elles correspondent à la généralisation du managed care, qui instaure très concrètement une médecine à deux vitesses. Ainsi, seuls ceux qui en ont les moyens pourront avoir accès à l'ensemble des soins disponibles. Un référendum pend au nez du Conseil fédéral s'il s'obstine dans

la généralisation du managed care, déjà refusé en votation par la population.

**Le paquet de 9 mesures présenté par Alain Berset contient également quelques oubliés... Pouvez-vous en dire plus sur ces omissions?**

Le Conseil fédéral refuse de tenir compte des remarques et surtout des suggestions des partenaires, comme le concept de «smarter médecine», la nouvelle structure tarifaire TARDOC soutenue par la majorité

des partenaires tarifaires, un financement cantonal centré sur les prestations transférées vers l'ambulatoire plutôt que le financement uniforme global.

Du coup, le Conseil fédéral manque la cible visée. Il réussit même à faire la quasi-unanimité contre lui. Ce paquet, s'il est accepté tel quel par le Parlement, hypothèque directement l'accessibilité et la qualité des soins qui seront sacrifiées sur l'autels de l'illusoire maîtrise des coûts.

Présenter ces mesures comme étant un

contre-projet à l'initiative électorale du PDC réduit la problématique des coûts de la santé à un pion sur l'échiquier des intérêts politiques. Comme pour de nombreux autres «paquets» soumis au Parlement, l'addition de mesures hétéroclites risque d'enliser un peu plus notre système de santé dans le marais des manœuvres politiques.

\*Cet article est paru sur heidi.news le 28 août 2020

## LES CONTRE-PROPOSITIONS DES MÉDECINS

### Un financement cantonal ciblé des prestations ambulatoires.

Les coûts à charge de l'AOS augmentent plus vite que les coûts globaux de la santé. Cela est dû en grande partie au transfert de prestations du stationnaire vers l'ambulatoire. 45% des prestations stationnaires sont financées par l'AOS, mais 100% si elles sont réalisées en ambulatoire. Le principe d'un financement uniforme de l'hospitalier et de l'ambulatoire proposé il y a plus de dix ans est actuellement discuté au Parlement. Neutre au point de vue des primes, les cantons verseraient un tiers des coûts et les assureurs deux tiers à une centrale d'encaissement gérée par les assureurs. Dans un premier temps opposés à ce concept, les cantons ont déclaré s'y rallier à condition d'obtenir la possibilité de planifier l'ambulatoire comme ils le font déjà pour l'hospitalier. Outre que le subventionnement du secteur hospitalier est très élevé dans plusieurs cantons romands, l'opacité maintenue par les assureurs-maladie sur les coûts réels et leurs augmentations, cette solution est conçue pour n'avoir aucun impact sur les primes. Les discussions parlementaires promettent d'être encore longues. Dans ce contexte, la SVM et la SMSR proposent qu'une partie des subventions cantonales soient utilisées pour financer une partie des coûts des prestations qui ne sont remboursées depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 que si elles sont réalisées en ambulatoire. Il s'agit par exemple des cures pour des hernies inguinales, de varices veineuses, d'hémorroïdes, des amyadectomies et des arthroscopies du genou. Cette proposition, qui ne nécessite pas de modification de la LAMal, ou des lois cantonales, pourrait entrer très rapidement en

vigueur. Elle permettrait de faire baisser très rapidement les montants des primes. Elle permettrait en outre de favoriser une politique de santé publique dans le domaine de la prévention.

**TARDOC.** Une nouvelle structure tarifaire, TARDOC appelée à remplacer TARMED, attend sa mise en consultation depuis plus d'une année. En dépit de l'opposition de santésuisse et de l'indétermination de H+, la faîtière des hôpitaux, TARDOC qui bénéficie depuis cet été du soutien de la majorité des partenaires tarifaires peut être rapidement approuvé, comme le prévoit la LAMal par le Conseil fédéral. Le privant de sa compétence subsidiaire en la matière, cette approbation empêchera de nouvelles interventions tarifaires inappropriées des autorités. Celle entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2018 a en effet eu comme effet principal de mettre en péril, par une baisse injustifiée des remboursements, la survie de centaines de cabinets de médecins praticiens exerçant la médecine de premier recours.

**TRANSPARENCE.** Le monitoring des coûts de la santé incombe légalement à l'OFSP. Il est cependant techniquement délégué à SASIS, une filiale de santésuisse, une des deux faîtières de l'assurance-maladie qui enregistrent les données des factures leur étant transmises. Les cantons utilisent ensuite ces données, traitées selon une méthodologie définie par l'OFSP qui n'est pas publique, pour se déterminer sur l'approbation des conventions tarifaires conclues par les assureurs et les Sociétés cantonales de médecins. L'analyse de ces données, fait l'objet de vives polémiques depuis qu'il a été possible de mettre en évidence que les hausses des primes d'assurance-maladie sont basées depuis plusieurs années sur des prédictions

sans rapport avec les coûts réels effectifs à charge de l'assurance-maladie obligatoire des soins. Le directeur de l'OFSP avait lui-même déclaré publiquement qu'une partie des hausses était liée à l'évolution de la conjoncture financière internationale.<sup>1</sup> Cette stratégie, qui peut effectivement permettre de garantir les réserves, est cependant discutable alors que les résultats obtenus ont permis un triplement de ces dernières entre 1996 et 2017.<sup>2</sup> C'est dans ce contexte que s'est inscrite la motion du Conseil national des conseillers nationaux Adèle Thorens-Goumaz (Les Verts) et Oliver Feller (PLR), enjoignant au Conseil fédéral de confier l'établissement de statistiques incontestées sur les coûts de la santé à un organisme indépendant (mars 2019). Seule la transparence sur les coûts et les raisons de leur augmentation, particulièrement pour ce qui est à charge de l'assurance-maladie obligatoire, permettra d'analyser les diverses propositions en tentant de limiter l'importance des conflits d'intérêts de toute nature.

**Des Primes basées sur les coûts réels.** La stabilisation des coûts à charge de l'AOS entre 2018 et 2020 – par la conjonction d'une intervention tarifaire et de la baisse importante de l'activité liée à la crise du Covid – ont permis de démontrer la nécessité de changer la manière de fixer l'évolution des primes. Les associations médicales et les cantons latins demandent désormais que les primes soient fixées en fonction des coûts réels et plus sur la base de prévisions exclusivement faites par les assurances-maladie sans que l'OFSP n'aie les moyens de vérifier leur adéquation. L'excédant de primes accumulé ces dernières années permet de faire cette bascule sans aucun risque financier pour le système.

**Smarter médecine.** Cette initiative lancée en suisse dès 2014 a pour objectif de lutter contre la surconsommation médicale en développant un concept d'une médecine plus intelligente: elle vise à identifier les examens et les traitements potentiellement inutiles afin de pouvoir établir des recommandations de non-prescription à l'usage des médecins.<sup>3</sup> Concrètement, les sociétés de discipline médicale définissent cinq interventions/examens/traitements qui sont considérés comme inutiles et qui ne devraient donc plus être ni pratiqués ni remboursés. De nombreuses sociétés de spécialités et établissements, dont médecin de famille suisse et des hôpitaux, dont le CHUV et les HUG, œuvrent désormais dans ce sens.<sup>4</sup> Cette démarche permettrait par ailleurs une revalorisation de la médecine de premier recours et du rôle du médecin référent. L'application des recommandations nécessite des discussions rapportées au contexte individuel du patient. Les médecins référents qui se concentreraient sur ces activités, qui nécessitent une solide formation et une longue expérience, pourraient alors déléguer une partie des tâches moins complexes aux infirmier-ère-s en pratique avancée.<sup>5</sup> Encouragée et soutenue par des positions tarifaires spécifiques, voire des incitatifs de la part des cantons et des assureurs, une telle évolution permettrait en outre de palier à la pénurie de médecin de premiers recours.

<sup>1</sup> Pascal Strupler, Infrarouge 26 sept 2016

<sup>2</sup> [www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/statistiken-zur-krankenversicherung/](http://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/statistiken-zur-krankenversicherung/)

<sup>3</sup> [www.smartermedicine.ch/fr/page-dacueil.html](http://www.smartermedicine.ch/fr/page-dacueil.html)

<sup>4</sup> [www.rts.ch/info/sciences-tech/medecine/10062997-le-chuv-lance-une-campagne-contre-les-actes-et-examens-medicaux-inutiles.html](http://www.rts.ch/info/sciences-tech/medecine/10062997-le-chuv-lance-une-campagne-contre-les-actes-et-examens-medicaux-inutiles.html)

<sup>5</sup> [www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-352/La-pratique-infirmiere-avancee](http://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-352-La-pratique-infirmiere-avancee)

## BLOC-NOTES

# Chaos, complotisme, etc.

L' OFSP qui se trompe sur les chiffres, les masques inutiles puis obligatoires, les experts qui cacophonisent pendant que de pseudo-experts surgissent des placards du populisme. Le jeu des quarantaines et rétorsions entre pays voisins, les études bidonnées, le *Lancet* et le *NEJM* qui se font bananer. Et puis les allumés, ceux qui produisent une bonne partie de l'info lue par le pékin moyen, les complotistes qui savent, ceux qui affirment que les masques empêchent l'oxygénation du cerveau, ou tuent, ceux qui ont Trump le «serial liar» comme idole, les enquêteurs anti science «officielle» qui proclament, dans une même certitude, que le virus n'existe pas et qu'il a été créé par des labos chinois/du FBI, ou encore qu'il est transmis par la 5G. Toute la sphère du refus qui part à la dérive, postant sur les réseaux sociaux des liens vers des sites fascistes, antisémites, homophobes, intégristes, négationnistes. Le réveil de la magie, de l'exclusion identitaire, du chacun pour soi arrogant au nom de la liberté. Et, de plus en plus, la violence, pour le moment maîtrisée mais qui enfle, se complexifie, annonçant des conflits plus ouverts, claniques, religieux - de cette religion que distille l'alambic du Net, pétillante de passions tristes.

Et tout cela, c'est un virus de 14 gènes qui l'a fait émerger. Impressionnant, ce virus. Il est petit, mais à lui tout seul il fait convulser la modernité.

Donc, oui, les responsables sanitaires et politiques n'ont pas fait tout juste, ont un peu menti et dit quelques bêtises. À leur décharge, il faut dire que la science du virus s'est construite en temps réel, avançant à tâtons, se solidifiant lentement, sous les yeux de la population, suscitant des critiques et des doutes légitimes. Mais il ne s'agit pas de doutes, dans ce qui arrive à l'époque, ni de saines remises en question démocratique. Un autre phénomène est à l'œuvre.

D'abord, avec Internet, la production d'informations s'est emballée, et surtout dérégulée, sans que nul ne sache plus qui a autorité, ni même s'il existe encore une autorité. Comment comprendre où se trouve le récit scientifique et pourquoi d'autres récits, souvent beaucoup plus séduisants, ne sont pas en prise avec la réalité? Produire de la connaissance scientifique a l'air simple. N'importe qui s'estime capable de le faire, comme n'importe qui peut taper sur les touches d'un piano en prétendant faire

de la musique. Seulement voilà: la science suppose des codes, des systèmes de référence, un vaste dispositif permettant un rapport au réel. Elle n'affirme pas une vérité, mais elle se prétend capable de dire que ceci est plus vrai que cela. Dans le monde du Net, où le vrai se résume à une affaire d'opinion, cette démarche apparaît irrecevable et même scandaleuse. Chacun veut faire valoir son point de vue, la musique de la science est dépecée en morceaux, les individus s'amusent avec les touches du piano scientifique, émerveillés par leurs propres sons. Et chacun cherche d'autres petits sons semblables à ceux qu'il produit, s'enfermant dans des bulles d'influence et des biais de confirmation.

Mais le complotisme, c'est différent. Ou plutôt, il part de cela pour avancer vers un tout autre registre. Dans un monde désenchanté, où la science n'a pas de solutions aux drames environnementaux, sauf à nous dire qu'il faut changer radicalement de manière de vivre, et où, concernant la pandémie, elle n'a aucun savoir solide sur sa durée, l'arrivée possible d'un traitement efficace ou d'un vaccin, le complotisme, lui, propose des certitudes et des remèdes. Par exemple: la pandémie est terminée (ou n'a jamais existé), les masques sont dangereux et inutiles et l'hydroxychloroquine guérit. Mais le complotisme ne se contente pas de fabriquer des vérités. À la manière d'une religion, il produit du mystère. Il affirme - plus exactement: croit et fait croire - qu'il existe un secret. Il prétend connaître l'existence cachée de mises en scène au service d'intérêts invisibles. «On» nous ment, «on» nous cache quelque chose. Qui est ce «on»? Le président-complotiste d'une démocratie nord-américaine ne cesse d'évoquer un mystérieux «État profond». Qui est derrière? C'est un secret. Et c'est dans le savoir-révélation du secret que se trouve le ressort religieux. Ce qui est caché - généralement un complot visant à manipuler les masses - les naïfs, les crédules, ne sont même pas capables de l'imaginer. Seuls les complotistes (qui eux-mêmes ne s'appellent jamais ainsi), parce qu'ils osent penser différemment, comprennent. Ils constituent une élite, un peuple élu, les *illuminati* d'un savoir gnostique. Comme dans n'importe quelle secte, il y a donc «eux» et «nous». D'un côté, ceux qui acceptent le discours «officiel», incapables de voir qu'on leur ment, qu'on les manipule, qu'on les amène vers un but précis de contrôle et de domination, ou de remplacement identitaire. Et d'un autre côté, ceux - les complotistes - qui ne croient pas ce discours, qui refusent d'être des moutons, qui constituent l'élite de la liberté, partageant la position et le sentiment de supériorité que donne la «véritable pensée critique».

Pour le complotisme, les événements résultent d'une volonté. Quelqu'un - une entité obscure - organise de grands événements tragiques, comme la pandémie de Covid, et en contrôle les tenants et aboutissants. Ce qui revient à croire à des pouvoirs magiques. Fascinés par leur savoir gnostique, les complotistes ne comprennent pas que la complexité d'une pandémie, de ses effets, des gains et pertes économiques et politiques qu'elle entraînent, sont impossibles à prévoir. Bien sûr, il existe des forces, en particulier de gigantesques pouvoirs économiques ou politiques, qui tentent de contrôler les comportements humains à leur profit. Mais d'abord, ces forces intéressent peu les complotistes: elles sont trop visibles et leur dénonciation trop *mainstream*. Même les médias - que les complotistes détestent - s'accordent sur leur existence. Il y a certes, autour du Covid, une dénonciation complotiste de l'industrie pharmaceutique, qui manipulerait les résultats des études. Mais cette dénonciation est confuse, les pharmas ayant des intérêts contradictoires et multiples, y compris dans les vaccins (et donc l'échec du traitement).

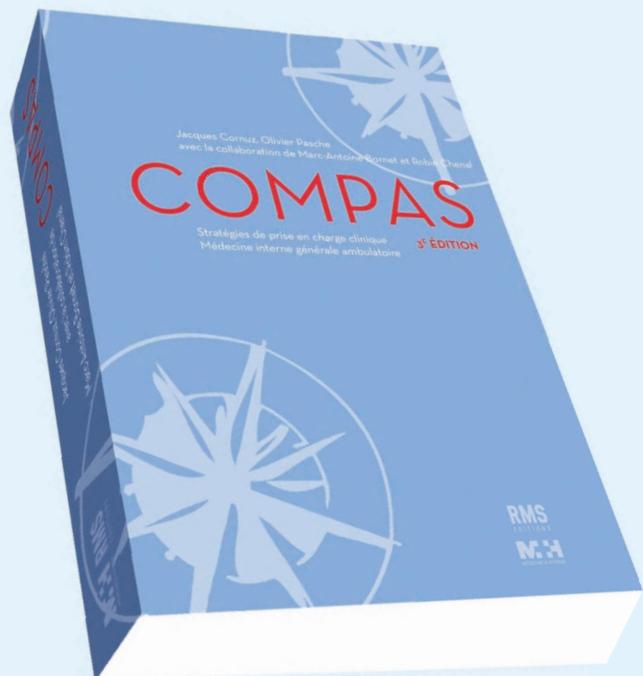
Le complotisme ne croit ni à la causalité (ni donc à la responsabilité individuelle ou collective), ni au hasard ou au contingent. À la tendance paranoïde des sociétés de l'abondance, il ajoute une défiance généralisée, un prêt-à-penser pseudo-rebelles, un refus du réel enveloppé dans une espèce de mystique de la pureté. Et cette forme de nihilisme - mentir et dénoncer partout le mensonge - s'accompagne de menaces, de textes violents sur les réseaux sociaux, d'une victimisation à la recherche de responsables, autrement dit d'un lâcher des amarres éthiques qui laisse partir les humains vers leurs vieux travers: l'entre-soi tribal, la certitude excluante. C'est cet archaïsme anthropologique, cette face sombre de l'humanité, qui est le port des complotistes. Ils détestent l'humilité que suppose la science, mais en même temps s'opposent aux différentes formes d'émancipation en se ralliant aux vieilles symboliques haineuses, organisées elles-mêmes en complot. Sous nos yeux, on peut voir, aussi éloigné cela semble-t-il du point de départ, le complotisme péri-Covid dériver vers le fascisme, l'antisémitisme, le machisme, l'homophobie et différentes formes de négationnisme. Comme fasciné par le pire, ou attiré par le vide. Le mouvement pourrait devenir incontrôlable. Il y a malaise dans la civilisation.

Bertrand Kiefer

# COMPAS

Stratégies de prise en charge clinique  
Médecine interne générale ambulatoire

Jacques Cornuz,  
Olivier Pasche  
Centre universitaire de médecine  
générale et santé publique de  
Lausanne (Unisanté)



792 pages  
Format: 13.5 x 19.5 cm  
ISBN: 9782880494469  
2019

3<sup>e</sup> édition

## COMPAS

**Jacques Cornuz, Olivier Pasche**  
**Centre universitaire de médecine générale et**  
**santé publique de Lausanne (Unisanté)**

Mieux se repérer afin d'optimiser la prise en charge d'un patient de médecine générale : voici ce que propose le COMPAS, depuis 2010.

Le COMPAS s'adresse aussi bien au médecin en formation qu'au médecin de famille ou à l'étudiant en médecine. Cette troisième édition, entièrement mise à jour et qui intègre les dernières acquisitions de la littérature médicale, résulte une nouvelle fois de la collaboration indispensable entre médecins de premier recours et médecins spécialistes. Ses 47 chapitres clarifient les stratégies - diagnostiques et thérapeutiques - de prise en charge des pathologies courantes en médecine de premier recours.

Dirigé par le Pr Jacques Cornuz et le Dr Olivier Pasche du Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté) de Lausanne, le COMPAS confirme que la pratique de la médecine reste un subtil assemblage des connaissances scientifiques, de l'expertise clinique et de l'écoute du patient.

## COMMANDE

Je commande:  
— ex. de **COMPAS 3<sup>e</sup> édition**

CHF 69.– / 62 €  
Frais de port offerts pour la Suisse.  
Autres pays: 5 €

**En ligne:** boutique.revmed.ch  
**e-mail:** livres@medhyg.ch  
**tél:** +41 22 702 93 11, **fax:** +41 22 702 93 55  
**ou retourner ce coupon à:**  
Editions Médecine & Hygiène | CP 475 | 1225 Chêne-Bourg  
Vous trouverez également cet ouvrage chez votre librairie.

Timbre/Nom et adresse

---



---



---

Date et signature

---

Je désire une facture

Je règle par carte bancaire: Visa  Eurocard/Mastercard

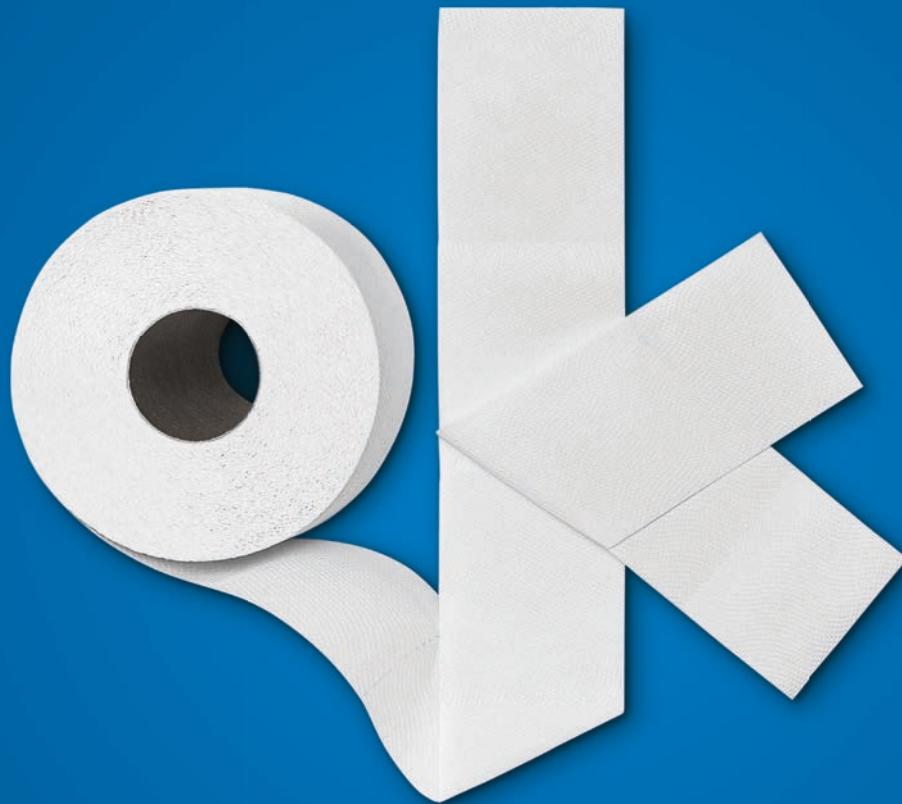
Carte N°

Date d'expiration:

---

# PERENTEROL® 250

*Saccharomyces boulardii*



## DIARRHÉE KO

- Le seul<sup>1</sup> probiotique remboursé contre la diarrhée\*
- Recommandé par les Guidelines ESPGHAN<sup>2,3</sup> et WGO<sup>4</sup>

Aussi Perenterol 20 capsules et 20 sachets sont remboursés par l'assurance de base\*

- Pour la prévention et le traitement de la diarrhée
- Rétablit la flore intestinale et l'épithélium<sup>5</sup>
- La levure peut être administrée en même temps que les antibiotiques (naturellement non sensible)

\* Lim

**Références :** 1. Liste des spécialités (mai 2020). 2. Guarino A, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(1):132-152. 3. Szajewska H, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):495-506. 4. Guarner F, et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>, 2017. 5. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16(18):2202-2222.

**Perenterol® C : *Saccharomyces boulardii*.** 1: diarrhées, y c. prévention lors d'antibiothérapie ou d'une alimentation par sonde. **PO** : avant les repas ; adultes, enfants : 1<sup>re</sup> jour 250 mg 2x/jour, puis 250 mg 1x/j. ; antibiothérapie jusqu'à 1 g/jour; suite à une alimentation par sonde : jusqu'à 2 g/jour. **Cl** : Hypersensibilité au *Saccharomyces boulardii* ou à l'un des excipients ; Allergie à la levure ; Patients dans un état critique, immunodéficience, cathéter veineux central. **PR** : assurer une réhydratation suffisante ; ne pas ouvrir sachets/capsules dans la chambre du patient ; attention particulière requise lors de la manipulation du produit en présence des patients porteurs d'un cathéter, afin d'éviter toute contamination des microorganismes transmise par les mains ou aéroportée ; ne pas mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud, glacé ou alcoolisé. **Et** : rarement ballonnements et cas isolés de constipation ; très rarement réactions cutanées allergiques, dyspnée, réactions anaphylactiques et choc anaphylactique ; très rares cas de fongémie, principalement chez des patients porteurs de cathéter veineux central, patients dans un état critique ou immunodéprimés. **IA** : le principe actif *S. boulardii* est sensible aux médicaments antifongiques ; peut éventuellement donner des résultats faussement positifs lors d'analyses microbiologiques des selles. **Grossesse** : rien ne suggère un risque pour le fœtus ou l'enfant. **P** : Perenterol 250 pdr sachet 10\* lim. (LS mai 20), 20\* lim. (LS mai 20), 10 x 20 ; caps 6, 10\* lim. (LS mai 20), 10 x 20 (D). [Mai 2019]. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le site <http://swissmedicinfo.ch>.

Information destinée aux spécialistes.

**Zambon Suisse SA**, Via Industria 13 - CH-6814 Cadempino, [www.zambonpharma.com/ch](http://www.zambonpharma.com/ch)

