

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

26 août 2020

703

THÉRAPEUTIQUE

DE LA DIFFÉRENCE ENTRE CONSENSUS D'EXPERTS ET RECOMMANDATIONS

Traitement des patients diabétiques
de type 2 à risque cardio-rénal

Protection cardiorénale avec les
inhibiteurs des SGLT2

Filtration glomérulaire et adaptation
posologique de médicaments

Pancréas artificiel en 2020

Diabète gestationnel: prise en charge
et risque futur

Prise en charge de la nutrition
parentérale au domicile

Réadaptation post-COVID-19

Pneumopathies associées au vapotage

Plan de santé mentale du canton
de Fribourg

Enquête «RTO-COVID-19»

Volume 16, 1473-1532
ISSN 1660-9379



RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



Information santé
grand public



Auteure

Maaïke Kruseman

Prix

CHF 26.- / 25 €

194 pages, 13 x 21 cm

ISBN 9782889410637

© 2020

Changer de poids, c'est changer de vie

Comment maintenir votre perte de poids

Malgré les idées reçues, le cercle vicieux de la reprise pondérale après un régime amaigrissant est loin d'être inéluctable.

Maaïke Kruseman, professeure en Nutrition et diététique à la Haute École de Santé de Genève et docteure en Sciences de la vie, donne la parole aux « vainqueurs de l'excès de poids », ceux et celles qui ont maintenu une perte de poids avec succès. Elle lève le voile sur leur vécu, leurs réussites, leurs difficultés et leurs dialogues intérieurs que les personnes qui n'ont jamais lutté avec leur poids ont du mal à comprendre.

Largement documenté, cet ouvrage aborde les spécificités du maintien de la perte de poids : Faut-il plutôt réduire les sucres ou les graisses ? Pourquoi les protéines ont-elles une si grande place dans les régimes amaigrissants ? Que se passe-t-il au niveau du métabolisme ? Pourquoi les sensations de faim et de rassasiement ne parviennent-elles pas à réguler la prise alimentaire de certaines personnes ?

La deuxième partie laisse la place à l'action, et propose une méthode pour identifier les stratégies adaptées à chacune.

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

☐ Je commande :

..... ex. **Changer de poids, c'est changer de vie**

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

Autres : 5 €

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail : livres@planetesante.ch
Internet : boutique.planetesante.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

ÉDITORIAL

- 1475** De la différence entre consensus d'experts et recommandations. *A. J. Scheen*

THÉRAPEUTIQUE

- 1478** Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardio-rénal: ESC versus ADA-EASD. *A. J. Scheen et N. Paquot*
- 1483** Protection cardiorénale avec les inhibiteurs des SGLT2: d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV. *A. J. Scheen*
- 1489** Comment estimer la filtration glomérulaire dans le contexte de l'adaptation posologique de médicaments? *P. Delanaye, A. Bouquegneau, O. Moranne et E. Cavalier*
- 1494** Pancréas artificiel: où en sommes-nous en 2020? *R. P. Radermecker*
- 1498** Diabète gestationnel: prise en charge en 2020 et risque futur. *V. Renson, S. Grandfils et J.-C. Philips*
- 1502** Stratégies de prise en charge de la nutrition parentérale au domicile du patient adulte en 2020. *H. H. Lê, J. De Flines et N. Paquot*
- 1477** Résumés des articles
- 1506** QCM d'autoévaluation
- COVID-19**
- 1507** Réadaptation post-COVID-19: retour d'expérience. *C. Roth, N. Berat, A. Schnider et C. Graf*

- 1522** Enquête «RTO-COVID-19»: nos soins, nos actions, leurs effets. *B. Graz, J. Houriet, M. Willcox et C. Csajka*

PNEUMOLOGIE

- 1511** Pneumopathies associées au vapotage. *L. Genecand et P.-O. Bridevaux*

SANTÉ PUBLIQUE

- 1518** Plan de santé mentale du canton de Fribourg: une approche systémique pour élaborer une politique publique. *P. Vallat, P. Guex, C. Zufferey et I. Gothuey*

PERSPECTIVES

- 1524** Voyage au centre du cancer. *I. Ameti, A. Cino, C. Pirek, M. P. Richard, S. Spedaliero, S. Koenig et P. Soulié*

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

- 1526** COVID-19: se préparer à l'arrivée des premiers vaccins. *J.-Y. Nau*

POINT DE VUE

- 1528** Des violences conjugales et du secret médical. *J.-Y. Nau*

EN MARGE

- 1530** Miscellanées coronavirales et procréatives, virales et immunitaires. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

- 1527** **Carte blanche.** Le temps de cerveau disponible pour se former. *D. Widmer*
- 1528** **Lu pour vous.** Répéter le dosage des anticorps antinucléaires (ANA) en cas de résultat négatif? *E. Psychia*

TRIBUNE

- 1532** L'Autre menaçant. *M. Chieze*

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
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 Casselgn, Michael Balavoine et Stéphanie Gardier

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

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

Organe officiel de la Société médicale
de la Suisse romande (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)
Indexée dans:
• MEDLINE/PubMed
• EMBASE/Excerpta Medica
• EMCare
• Scopus
Médecine et Hygiène édite aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch

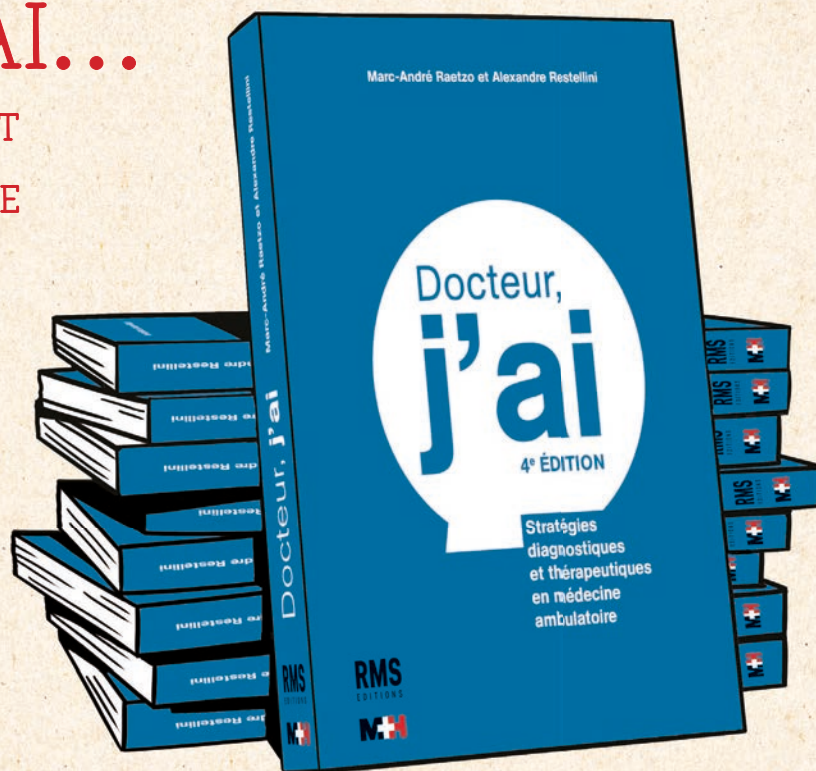
DOCTEUR, J'AI...

STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES ET
THÉRAPEUTIQUES EN MÉDECINE
AMBULATOIRE

Sous la direction de
Marc-André Raetzo et
Alexandre Restellini

4^e édition revue et augmentée

836 PAGES
FORMAT : 16.5 X 23.5 CM
ISBN : 9782880494261
2018



DOCTEUR, J'AI...

Sous la direction de Marc-André Raetzo et
Alexandre Restellini

L'originalité du désormais classique *Docteur, j'ai* est de reconstruire une consultation médicale idéale sur la base d'exigences *evidence based medicine*.

Lorsqu'il arrive au cabinet médical, tout patient se plaint, avec ses propres mots, de symptômes divers plus ou moins précis, plus ou moins graves. Par où commencer devant ce patient ? Quelles sont les questions importantes à (se) poser ? Quels examens pratiquer ? Que prescrire ? Dans quel cas s'inquiéter immédiatement ? Comment faire tout ce qui est nécessaire, mais uniquement ce qui est nécessaire ?

Les plaintes les plus courantes sont regroupées ici, réparties en huit thèmes ou régions du corps. Questions essentielles, examens physiques et examens complémentaires répartis sur plusieurs consultations ont pour but de guider le praticien dans la prise de décision.

Les auteurs, médecins hospitaliers comme spécialistes installés, mais aussi psychothérapeutes, ont un souhait : que ce livre donne à chaque médecin, pour chaque patient, des bases solides pour la recherche d'information et la prise de décision.

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **DOCTEUR, J'AI...**

CHF 79.- / 69 €

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 libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....
.....
.....

Date et signature

.....

Je désire une facture ☐

Je règle par carte bancaire: Visa ☐ Eurocard/Mastercard ☐

Carte N°

Date d'expiration:

.....



Articles publiés
sous la direction de

ANDRÉ J. SCHEEN

Professeur honoraire
de médecine et de
pharmacologie
clinique, Université
de Liège

Service de
diabétologie,
nutrition et maladies
métaboliques et
Unité de
pharmacologie
clinique, CHU Sart
Tilman, Liège,
Belgique

De la différence entre consensus d'experts et recommandations

Pr ANDRÉ J. SCHEEN

Dans la pratique clinique, la mise en place d'un traitement médicamenteux est, de plus en plus, guidée par les données de la médecine factuelle. Les résultats des essais cliniques contrôlés et les méta-analyses qui s'ensuivent conduisent à la publication de «recommandations de bonne pratique». De ce point de vue, il convient de faire la différence entre prises de position d'experts et véritables recommandations («guidelines» des auteurs anglo-saxons). Cette différence est illustrée, d'une part, par la prise de position actualisée d'un groupe d'experts de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) concernant le traitement du patient diabétique de type 2¹ et, d'autre part, les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) concernant le traitement du patient diabétique à risque cardiovasculaire (CV).² Pour ce numéro, nous avons discuté, en détail, certaines divergences entre ces deux versions de la stratégie de prise en charge.³ Nous avons challengé les dernières recommandations de l'ESC dans un article précédent, les trouvant un tant soit peu excessives.⁴ Dans le même temps, nous avons rappelé les extensions, plus raisonnables en l'état actuel, récemment proposées par l'ADA-EASD à propos des indications de certains nouveaux antidiabétiques (agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 et inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2) ayant démontré une protection CV et rénale.⁵ En 2018, la Société suisse d'endocrinologie et de diabétologie avait adhéré aux propositions de l'ADA-EASD publiées à ce moment-là.⁶

Un consensus d'experts fait des propositions réalistes basées sur les données de la médecine factuelle. Cependant, le document

n'établit pas le score du niveau de preuve, ni du niveau de recommandation. La raison est que ces experts réunis, dans leur ensemble, estiment qu'il n'y a pas suffisamment de données comparatives directes dans la littérature disponible pour pouvoir préciser, avec suffisamment de fiabilité, à la fois le niveau de preuve et le niveau de recommandation. Par contre, il existe une certaine unanimité parmi les experts consultés pour proposer une prise en charge structurée, basée sur les éléments probants disponibles dans la littérature. C'est l'approche adoptée, jusqu'à présent, par l'ADA-EASD.¹

Au contraire, les «guidelines», telles celles de l'ESC,² mettent un point d'orgue à justifier et classer les recommandations, selon une gradation reconnue internationalement. Le

niveau de preuve (*level of evidence* des auteurs anglo-saxons) est gradé de A à C: le niveau A est basé sur des données dérivées de plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés ou des méta-analyses de ce type d'essais; le niveau B se fonde sur des données issues d'un seul essai contrôlé randomisé ou de plusieurs larges études non randomisées; le niveau C représente un consen-

sus d'opinions d'experts et/ou d'observations faites dans de petits essais, des études rétrospectives ou des registres. Quant au niveau de recommandation, il est défini comme suit: classe I: traitement recommandé ou indiqué en vertu d'un niveau de preuve suffisant et/ou d'un consensus général que le traitement est bénéfique, utile, efficace; classe II: traitement qui devrait être considéré (classe IIa: éléments nettement en faveur) ou peut être considéré (classe IIb: éléments en faveur, mais moins bien établis) en raison d'une certaine discordance dans les niveaux de preuve et/ou d'une

**IL CONVIENT
DE FAIRE LA
DIFFÉRENCE
ENTRE PRISES
DE POSITION
D'EXPERTS ET
VÉRITABLES
RECOMMANDA-
TIONS**

Bibliographie

- 1 — Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221-8.
- 2 — Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- 3 — Scheen AJ, Paquot N. Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardio-rénal: ESC versus ADA-EASD. *Rev Med Suisse* 2020;16:1478-82.
- 4 — Scheen AJ. Challenging 2019 ESC guidelines for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2020;46:181-5.
- 5 — Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les antidiabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2020;75:233-9.
- 6 — Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SSED). Diabète. Programme cantonal. Recommandations pour la pratique clinique. Antidiabétiques oraux et injectables pour le diabète de type 2. www.recodiab.ch/RPC13_antidiabetiques_20180129.pdf (dernier accès: 4 juin 2020).

divergence d'opinion à propos de l'utilité/efficacité du traitement; classe III: traitement non recommandé suite aux éléments de preuve ou à l'opinion générale qu'il n'est pas utile/efficace et que, même dans certains cas, il peut s'avérer nuisible. Depuis plusieurs années déjà, les cardiologues européens ont décidé d'utiliser cette grille d'évaluation et de recommandations dans toutes leurs «guidelines» publiées dans l'*European Heart Journal*, comme les dernières concernant le diabète de type 2.²

Dans l'idéal, hiérarchiser les recommandations en fonction du niveau de preuve devrait, sans doute, être privilégié. Cependant, les experts ayant rédigé la prise de position actualisée de la Société francophone du diabète (SFD) ont suivi l'approche de l'ADA-EASD. Ils ont, en effet, estimé, après mûre réflexion, qu'il était difficile de proposer une gradation incontestable, en termes de niveau de preuve, mais surtout en termes de niveau de recomman-

dation, notamment en raison d'un manque d'essais contrôlés de comparaison directe (*head-to-head*).⁷ En effet, toute comparaison indirecte est sujette à l'interférence de facteurs confondants, en particulier les caractéristiques différentes des patients inclus dans les études, ce qui, bien entendu, peut impacter les résultats finaux. Quoi qu'il en soit, consensus d'experts ou recommandations vraies permettent au clinicien de terrain d'être guidé au mieux dans ses choix thérapeutiques en se fondant sur des données de médecine factuelle (*evidence-based medicine*), en support de son expérience personnelle (*experience-based medicine*). Dans le contexte de la pandémie Covid-19 à laquelle le monde est confronté depuis le début de cette année 2020, la publication de consensus d'experts ou de recommandations de sociétés savantes quant à la prise en charge optimale des patients avec infection par le virus SARS-CoV2 serait bienvenue, ce qui éviterait, sans doute, le recours désordonné à des traitements non validés.

Bibliographie

7

Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019. *Med Mal Metab* 2019;13:711-32.

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1478-82

Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardio-rénal: ESC versus ADA-EASD

A. J. Scheen et N. Paquot

Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (gliflozines), en démontrant une protection cardiovasculaire (CV) et rénale, ont profondément modifié le traitement du patient diabétique de type 2 à risque CV, en occupant désormais une position privilégiée, indépendamment du contrôle glycémique. Cette stratégie est actée dans les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et dans la position conjointe de consensus de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes (ADA-EASD), publiées en 2020. Il existe cependant certaines divergences entre les deux points de vue, notamment concernant la définition du patient à risque CV en prévention primaire et la place en première intention encore à réserver à la metformine.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1502-5

Stratégies de prise en charge de la nutrition parentérale au domicile du patient adulte en 2020

H. H. Lê, J. De Flines et N. Paquot

La nutrition parentérale à domicile (NPAD) est de plus en plus souvent utilisée afin de permettre aux patients un retour au domicile malgré une dépendance partielle ou totale à une alimentation artificielle intraveineuse. Un suivi par une équipe pluridisciplinaire est nécessaire. Le médecin de famille est en première ligne et fait le lien entre l'équipe infirmière au domicile et le personnel soignant hospitalier. Son rôle est primordial dans le suivi clinique du patient au quotidien ainsi que dans le diagnostic précoce des complications. Les patients peuvent nécessiter une NPAD pour différentes pathologies et, en fonction de celles-ci, sa durée peut varier de quelques mois à plusieurs années. Dans cet article, nous discuterons les différents points relatifs à la gestion et à l'organisation de la NPAD.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1489-93

Comment estimer la filtration glomérulaire dans le contexte de l'adaptation posologique de médicaments?

P. Delanaye, A. Bouquegneau, O. Moranne et E. Cavalier

En cas de maladie rénale chronique, il convient d'ajuster la dose des médicaments au débit de filtration glomérulaire (DFG). L'estimation du DFG est obtenue à partir de formules basées sur la mesure de la créatinine sérique. Plusieurs formules existent dans la littérature et elles n'aboutissent pas toujours à la même conclusion en termes d'adaptation posologique. Le débat dans la littérature sur le choix de la formule se pose entre celle de Cockcroft et Gault et celles appelées *Modified Diet in Renal Diseases* (MDRD) ou *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI). Ces dernières sont surtout utilisées en néphrologie, alors que celle de Cockcroft reste très usitée en gériatrie et en pharmacologie. Nous discuterons des arguments des uns et des autres, en finissant par quelques recommandations pratiques.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1494-7

Pancréas artificiel: où en sommes-nous en 2020?

R. P. Radermecker

Le pancréas artificiel (PA) est un système couplant la perfusion automatique d'insuline en fonction de la concentration du glucose enregistrée de manière continue. Il s'adresse, principalement, aux patients diabétiques de type 1. Les nombreux progrès en la matière ont permis d'aboutir à la commercialisation de systèmes de PA dits hybrides. Ceux-ci nécessitent toujours une intervention humaine pour l'annonce de la quantité de glucides ingérés aux différents repas. La fermeture complète de la boucle aboutissant à un système auto-régulé est en cours d'évaluation grâce à l'amélioration des algorithmes de prédiction. Cet article fait le point sur l'état d'avancement du PA en 2020.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1483-8

Protection cardiorénale avec les inhibiteurs des SGLT2: d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV

A. J. Scheen

L'étude principes EMPA-REG OUTCOME a démontré une protection cardiorénale avec l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) avec maladie cardiovasculaire établie. Depuis 2015, CANVAS avec la canagliflozine et DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine ont montré une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la progression de la maladie rénale, y compris chez des patients DT2 avec facteurs de risque. CREDENCE (canagliflozine chez des patients DT2 avec maladie rénale) a confirmé la protection rénale et DAPA-HF (dapagliflozine chez des patients, avec ou sans DT2, avec fraction d'éjection réduite) la protection contre l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. L'impact positif des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sur l'insuffisance cardiaque prédomine, un effet confirmé récemment dans VERTIS CV avec l'ertugliflozine.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1498-501

Diabète gestationnel: prise en charge en 2020 et risque futur

V. Renson, S. Grandfils et J.-C. Philips

Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse. Son dépistage et sa prise en charge tendent, enfin, à s'uniformiser, même si différents éléments sont toujours débattus. Par contre, les grands principes de prise en charge et les données quant au risque de présenter des troubles métaboliques futurs sont bien décrits dans la littérature depuis plusieurs années. Nous évoquons ici les informations actualisées relatives à cette pathologie métabolique si particulière.

Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardio-rénal: ESC versus ADA-EASD

Prs ANDRÉ J. SCHEEN^a et NICOLAS PAQUOT^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1478-82

Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (gliflozines), en démontrant une protection cardiovasculaire (CV) et rénale, ont profondément modifié le traitement du patient diabétique de type 2 à risque CV, en occupant désormais une position privilégiée, indépendamment du contrôle glycémique. Cette stratégie est actée dans les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et dans la position conjointe de consensus de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes (ADA-EASD), publiées en 2020. Il existe cependant certaines divergences entre les deux points de vue, notamment concernant la définition du patient à risque CV en prévention primaire et la place en première intention encore à réserver à la metformine.

Management of patients with type 2 diabetes at cardiovascular and renal risk: ESC versus ADA-EASD

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors (gliflozins), which demonstrated a cardiovascular and renal protection, have profoundly changed the management of patients with type 2 diabetes who are at cardiovascular risk. Nowadays, these antidiabetic medications occupy a preferred position, independently of glucose control. This has been emphasized in the last guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the joint consensus by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (ADA-EASD), both published in 2020. Nevertheless, there are some discrepancies between the two points of view, especially concerning the definition of the patient at cardiovascular risk in primary prevention and the first-choice place still to be reserved to metformin in these patients.

INTRODUCTION

La prise en charge du patient atteint d'un diabète de type 2 (DT2) a subi une véritable révolution au cours de la dernière décennie.^{1,2} Alors qu'elle s'était focalisée sur la correction de l'hyperglycémie, tout en limitant le risque hypoglycémique (attitude glucocentrique), puis plutôt sur la correction des facteurs de risque associés (en particulier la dyslipidémie et l'hypertension artérielle: approche multirisque), la stratégie a évolué ces dernières années. Ce changement a été provoqué

par la démonstration d'une protection cardiovasculaire (CV) avec de nouveaux médicaments antihyperglycémiques développés comme antidiabétiques,³⁻⁵ d'une part les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1), d'autre part les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2).⁶ Les caractéristiques et les niveaux de preuve correspondant à ces deux classes pharmacologiques ont été discutés dans deux articles de la *Revue Médicale Suisse* en 2018⁷ et 2019.⁸ Pour les iSGLT2, il a été démontré que cette protection survient indépendamment du contrôle glycémique des patients et de la réduction du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) sous traitement.⁹ Dès lors, le choix du traitement pharmacologique, parmi les nombreuses possibilités, est désormais guidé par le profil de risque du patient, en donnant une place privilégiée à ces nouveaux médicaments chez les patients avec ou à haut risque de développer une maladie CV athéromateuse, une insuffisance cardiaque et/ou une insuffisance rénale.

L'European Society of Cardiology (ESC),¹⁰ d'une part et l'American Diabetes Association (ADA) conjointement avec l'European Society for the Study of Diabetes (EASD),¹¹ d'autre part, ont publié une actualisation de la prise en charge du patient DT2 à risque. Le document de l'ESC correspond à de véritables «guidelines», scorées en fonction du niveau de preuve (A, B, C) et classées selon le niveau de recommandation (I, II, III). En revanche, le document de l'ADA-EASD est une prise de position de consensus d'experts qui ne détermine pas les niveaux de preuve ou de recommandations, en l'absence de données factuelles comparatives suffisantes, comme discuté dans l'éditorial de ce numéro.¹² Le but de cet article est de résumer le contenu de ces deux documents. Nous insisterons sur les points de convergence, mais nous discuterons surtout les points de divergence, en particulier ceux qui peuvent influencer directement la pratique clinique.

RECOMMANDATIONS DE L'ESC

L'ESC a publié, en collaboration avec l'EASD, des recommandations pour la prise en charge du diabète, du prédiabète et des maladies CV.¹⁰ Ce document répartit les patients DT2 en fonction du risque CV: 1) *très haut risque*: patients avec un DT2 et une maladie CV établie ou avec une autre atteinte d'organe (protéinurie, débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m², hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie) ou au moins trois autres facteurs de risque (parmi les suivants: âge, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité); 2) *haut risque*: patients avec un DT2 connu depuis au

^aService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine, CHU Liège, Sart Tilman (B35), B-4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chuliege.be | nicolas.paquot@chuliege.be

moins 10 ans, sans atteinte d'organe, mais avec un de ces autres facteurs de risque; 3) *risque modéré*: patients de moins de 50 ans avec un diabète depuis moins de 10 ans et sans autre facteur de risque.

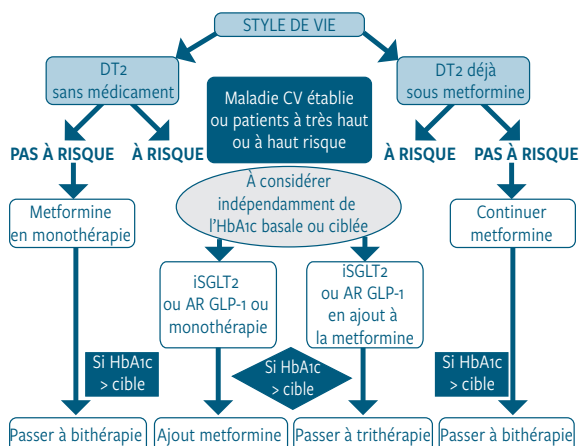
Le traitement antidiabétique proposé est guidé par ce niveau de risque. Le document de l'ESC fait, par ailleurs, la distinction entre les patients DT2 n'ayant jamais reçu de traitement anti-hyperglycémiant et ceux qui sont déjà traités par la metformine (l'antidiabétique oral considéré, classiquement, comme étant un premier choix) (**figure 1**). Si le patient DT2 est déjà sous metformine et qu'il n'est pas à très haut ou à haut risque CV, l'ESC préconise de poursuivre ce traitement si le taux d'HbA1c est à la cible et, dans le cas contraire, de passer à une bithérapie, au choix; toutefois, si le patient est à très haut ou à haut risque CV, l'ajout d'un AR GLP-1 ou d'un iSGLT2 est préconisé d'emblée, quel que soit le niveau d'HbA1c. Si le patient n'a jamais reçu de traitement antidiabétique, la metformine est recommandée comme premier choix seulement chez les patients DT2 sans risque CV; en revanche, chez les patients à très haut ou à haut risque CV, un AR GLP-1 ou un iSGLT2 devrait être prescrit en première intention et il est conseillé d'ajouter la metformine seulement en second choix si le taux d'HbA1c n'est pas à la cible (**figure 1**).¹⁰ Dans ce scénario, la metformine a donc perdu sa place privilégiée chez les patients DT2 à très haut ou à haut risque CV.

CONSENSUS DE L'ADA-EASD

La véritable révolution dans la prise en charge du DT2 est apparue fin 2018 avec la publication d'un consensus ADA-EASD actualisé en fonction des données factuelles des essais cliniques à visée CV.⁴ Quelques amendements ont été proposés ensuite en 2020,^{5,11} qui, in fine, conduisent à une certaine extension des indications des AR GLP-1 et surtout des iSGLT2, mais ne bouleversent pas fondamentalement l'approche dictée précédemment.¹³

FIG 1 Algorithme décisionnel proposé par l'ESC en 2020

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1; CV: cardiovasculaire; DT2: diabète de type 2; ESC: European Society of Cardiology; HbA1c: hémoglobine glyquée; iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.

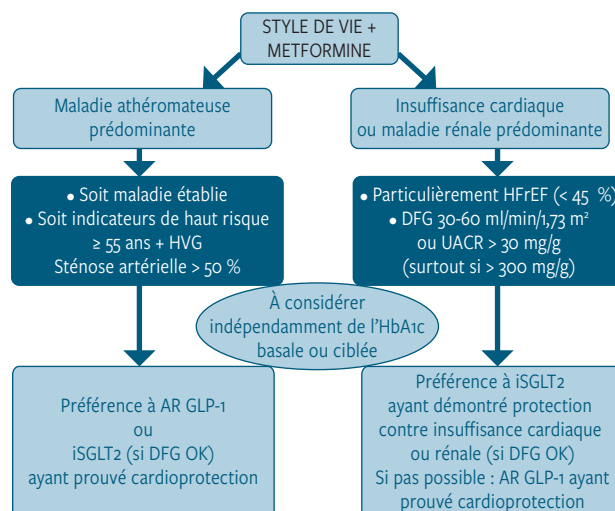


En 2018, il a été proposé de séparer les patients DT2 non contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques et par la metformine (l'HbA1c non à la cible) sur la base de leur profil de risque CV et rénal. En l'absence d'un profil de risque, l'approche restait classique, visant une réduction suffisante du taux d'HbA1c, en évitant les hypoglycémies et une prise de poids, et avec un coût acceptable. Différentes options thérapeutiques peuvent dès lors être envisagées (AR GLP-1, iSGLT2, sulfamide, glitazone, gliptine, insuline basale), à choisir selon le profil du patient, l'objectif principal considéré et le coût. En revanche, si le patient présente une maladie athéromateuse, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale, il est proposé, en ajout à la metformine, de privilégier des médicaments qui ont clairement démontré une protection CV et/ou rénale. Si le patient a une maladie athéromateuse démontrée soit par un événement antérieur, soit par une imagerie démonstrative, le médecin doit envisager d'ajouter un AR GLP-1 ou un iSGLT2, au choix. Si le patient a une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale, la préférence doit être donnée à un iSGLT2.⁷ Un AR GLP-1 ne doit être considéré que si un iSGLT2 ne peut être utilisé en raison d'une intolérance (infections génitales récurrentes, par exemple) ou d'une contre-indication (DFG non adéquat selon la terminologie volontairement un peu vague utilisée, soit $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ si on se réfère aux notices scientifiques des iSGLT2 disponibles) (**figure 2**). Cette nouvelle stratégie change fondamentalement l'approche des endocrino-diabétologues¹⁴ et ouvre des perspectives intéressantes à la fois pour les cardiologues¹⁵ et les néphrologues.¹⁶

En 2020, des amendements ont été apportés, qui peuvent être résumés comme suit.^{11,13} Tout d'abord, les conditions d'utilisation en prévention primaire ont été élargies en définissant mieux les patients dits à risque (patients ≥ 55 ans avec hyper-

FIG 2 Algorithme décisionnel proposé par l'ADA-EASD en 2020

ADA-EASD: American Diabetes Association-European Society for the Study of Diabetes; AR GLP-1: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1; DFG: débit de filtration glomérulaire; HbA1c: hémoglobine glyquée; HFrEF: insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite; HVG: hypertrophie ventriculaire gauche; iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; UACR: rapport albumine/créatinine urinaire.



trophie ventriculaire gauche ou démonstration d'une sténose artérielle supérieure à 50%). Chez les patients avec une maladie athéromateuse, la préférence est donnée à un AR GLP-1 plutôt qu'à un iSGLT2 (alors que les deux classes étaient placées sur un pied d'égalité en 2018), tandis que les iSGLT2 gardent la priorité chez les patients avec insuffisance cardiaque ou maladie rénale, comme déjà prôné en 2018. Les patients avec une insuffisance rénale modérée (stade 3, c'est-à-dire avec un DFG estimé entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²) devraient bénéficier de l'ajout d'un iSGLT2, a fortiori s'il existe une protéinurie, ce qui signifie que le seuil communément admis de 60 ml/min/1,73 m², repris dans les notices des iSGLT2, devrait être revu à la baisse. Une modification importante concerne le niveau d'HbA1c. Chez le patient DT2 à risque, un niveau d'HbA1c supérieur à la cible individualisée n'est plus une condition requise pour ajouter un AR GLP-1 ou un iSGLT2,¹⁷ contrairement à ce qui était préconisé dans le consensus de 2018.⁴

DISCUSSION

Il apparaît donc que les deux documents de l'ESC 2020¹⁰ et de l'ADA-EASD 2020¹¹ sont en accord sur plusieurs points, mais qu'ils divergent quant à certains autres, par ailleurs importants car ils peuvent avoir un impact direct sur la pratique quotidienne (**tableau 1**).

Points de convergence

Les points de convergence concernent, d'abord, le fait que les patients à risque CV doivent bénéficier d'un AR GLP-1 ou d'un iSGLT2. Chez les patients avec maladie athéromateuse, un AR GLP-1 est préféré, car cette classe pharmacologique a davantage montré une protection sur les événements CV ischémiques (infarctus du myocarde, accidents cérébro-vasculaires ischémiques) que les iSGLT2. Toutefois, chez les patients avec ou à risque de développer une insuffisance cardiaque (ou une maladie rénale), il faut donner la préférence à un iSGLT2, qui exerce une protection nettement plus

importante que celle rapportée avec un AR GLP-1. Les iSGLT2 peuvent être prescrits chez des patients DT2 avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m², comme démontré dans une méta-analyse¹⁸ et confirmé dans l'étude à visée rénale spécifique CREDENCE.¹⁹ Par ailleurs, les deux documents sont d'accord sur le fait qu'il ne faut pas réserver ces médicaments cardioprotecteurs aux patients à risque avec un contrôle glycémique insuffisant avec d'autres médicaments antidiabétiques, tout spécialement la metformine. En effet, il a été démontré, en particulier avec les iSGLT2, que la protection CV^{17,20} et rénale²¹ est observée quel que soit le niveau d'HbA1c, même si le taux est < 7% (53 mmol/mol).

Points de divergence

Les points de divergence concernent d'abord la définition des patients à très haut et à haut risque CV qui mériteraient en priorité ces antidiabétiques cardioprotecteurs. En effet, les critères repris dans les recommandations de l'ESC sont beaucoup plus larges que ceux qui avaient été retenus en 2018⁴ et même en 2020¹¹ dans le consensus de l'ADA-EASD. Ce dernier se limite, en effet, aux patients DT2 qui ont une maladie CV démontrée, soit parce qu'ils ont déjà présenté un événement (correspondant à ladite prévention secondaire), soit parce que, sans antécédent, ils présentent des sténoses artérielles significatives (correspondant aux patients en prévention primaire les plus à risque), ou qu'ils sont âgés d'au moins 55 ans et présentent une hypertrophie ventriculaire gauche.²² En revanche, l'ESC distingue les patients à très haut risque et les patients à haut risque CV et prend en compte des facteurs de risque CV traditionnels. L'extension concerne surtout la classe «patients à haut risque». En effet, elle englobe une population beaucoup plus large, en particulier si l'on considère les patients avec une durée de DT2 d'au moins 10 années et présentant ne fût-ce qu'un autre facteur de risque (ce qu'ils présentent pratiquement tous, à vrai dire) (**tableau 1**). Dans un document critique, en anglais²³ puis en français,²⁴ nous avons émis des réserves quant à cette extension qui, au vu des données factuelles disponibles, ne paraît pas se justifier. En effet, des méta-analyses ont montré qu'en prévention primaire,

TABLEAU 1

Comparaison ESC versus ADA-EASD pour le traitement des patients DT2 à risque CV

ADA-EASD: American Diabetes Association-European Society for the Study of Diabetes; AR GLP-1: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1; CV: cardiovasculaire; DFG: débit de filtration glomérulaire; DT2: diabète de type 2; ESC: European Society of Cardiology; FRCV: facteur de risque cardiovasculaire; HbA1c: hémoglobine glyquée; HVG: hypertrophie ventriculaire gauche; iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.
^a protéinurie, DFG < 30 ml/min/1,73 m², hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie; ^b âge, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité.

Critère de choix	ESC 2020 ¹⁰	ADA-EASD 2020 ¹¹
Points de convergence		
Maladie athéromateuse	AR GLP-1 ou iSGLT2	AR GLP-1 ou iSGLT2 avec préférence AR GLP-1
Insuffisance cardiaque	Préférence iSGLT2	Préférence iSGLT2
Insuffisance rénale avec DFG > 30 ml/min/1,73 m ²	Préférence iSGLT2	Préférence iSGLT2
Choix devenu indépendant de HbA1c	Oui	Oui
Points de divergence		
Définition des patients à risque CV	Très haut risque: maladie CV établie, autre atteinte d'organe ^a et au moins 3 FRCV ^b	Maladie CV établie Patient ≥ 55 ans + HVG Sténose artérielle > 50%
	Haut risque: DT2 ≥ 10 ans, sans atteinte d'organe, ^a mais avec au moins un FRCV ^b	
Metformine comme traitement de base	Plus de position privilégiée	Toujours en premier choix (sauf si contre-indication)

la réduction des événements CV majeurs était beaucoup plus limitée qu'en prévention secondaire.^{6,18} Si elle était appliquée *stricto sensu*, la recommandation de l'ESC ferait en sorte qu'une très large proportion de patients DT2 devrait recevoir un AR GLP-1 ou un iSGLT2.²³ Dans cette catégorie, dite «à haut risque» selon la définition de l'ESC,¹⁰ le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT: *Number Needed to Treat*) est beaucoup plus élevé, ce qui pourrait avoir des conséquences économiques au vu du coût supérieur de ces médicaments.

Chez les patients DT2 avec maladie athéromateuse, les «guidelines» ESC 2020 recommandent, sans préférence particulière, un iSGLT2 ou un AR GLP-1. Toutefois, le consensus ADA-EASD, qui avait prôné cette attitude en 2018, a évolué en 2020 en donnant, maintenant, la préférence à un AR GLP-1 plutôt qu'à un iSGLT2 chez ces patients qui ne présentent ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale albuminurique. Ce changement s'explique, notamment, par le fait que les iSGLT2, contrairement aux AR GLP-1, n'ont pas montré de réduction significative des accidents cérébrovasculaires ischémiques dans les grands essais cliniques (-3%, non significatif, vs -14%).⁶ Cependant, comme les effets protecteurs sur les infarctus du myocarde (-11 vs -9%) et sur la mortalité CV (-16 vs -12%) sont d'amplitude comparable avec les iSGLT2 et les AR GLP-1, respectivement, cette distinction dans le choix préférentiel entre ces deux classes pharmacologiques chez les patients DT2 avec maladie athéromateuse nous semble moins déterminante.

Un dernier point de divergence important concerne la place réservée à la metformine. Selon l'ESC,¹⁰ il n'est plus recommandé d'instaurer, en première intention, la metformine chez les patients DT2 qui ne sont pas encore traités par ce médicament et qui sont à très haut ou à haut risque CV selon les définitions susmentionnées et reprises dans le **tableau 1**. Cette position nous paraît excessive. En effet, environ trois quarts des patients ayant participé aux grands essais à visée CV avaient un traitement à base de metformine, à l'inclusion et maintenu tout au long de l'essai. Certes, on ne dispose pas d'essai contrôlé démontrant que la metformine améliore le pronostic des patients à très haut ou à haut risque CV puisque l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) avait sélectionné des patients obèses avec un DT2 récemment diagnostiqué et à faible risque CV.²⁵ Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés (dont aucun n'avait été conçu pour tester cette hypothèse) montre des tendances à moins d'événements CV avec la metformine, sans cependant atteindre la signification statistique.²⁶ Néanmoins, la littérature fait état de plusieurs études observationnelles qui ont montré une amélioration du pronostic CV (et rénal, d'ailleurs) chez les patients traités par metformine, résultats synthétisés dans une méta-analyse récente.²⁷ Par ailleurs, la metformine possède également d'autres effets bénéfiques au-delà de la protection CV, en particulier sur diverses maladies en relation avec l'avancée en âge, dont, possiblement, certains cancers.²⁸ Enfin, il s'agit d'un médicament disponible depuis plus de 60 ans, dont on connaît bien le profil de tolérance et de sécurité et dont le prix est extrêmement bas.²⁹ Aussi, nous rejoignons l'avis de Schernthaner,³⁰ en réservant toujours une place de premier choix à la metformine, même chez les patients à risque CV, en accord avec le dernier consensus ADA-EASD et

la prise de position la plus récente de la Société francophone du diabète (SFD).³¹

CONCLUSION

Deux directives pour le traitement des patients DT2 à risque CV ont été publiées en 2020, l'une par l'ESC, l'autre par l'ADA-EASD. Les deux accordent une place de choix aux ARGLP-1 et aux iSGLT2, indépendamment du niveau d'HbA_{1c}, et, pour les iSGLT2, les autorisent jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1,73 m². En revanche, l'ESC élargit considérablement la population cible des patients DT2 en prévention primaire et ne maintient plus la metformine comme choix pharmacologique de première intention chez les sujets DT2 à très haut ou à haut risque CV. Il nous paraît, en l'état actuel, plus raisonnable de suivre la prise de position de l'ADA-EASD, plus en accord avec les données factuelles disponibles, les habitudes de terrain et les impératifs pharmacoéconomiques, plutôt que les recommandations, sans doute trop avant-gardistes, de l'ESC.

Conflit d'intérêts: A. J. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi et Servier. Il a été investigateur clinicien dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58, LEADER et HARMONY OUTCOME.

N. Paquot déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim et Eli Lilly.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) doivent être prescrits en priorité chez les patients atteints d'un diabète de type 2 (DT2) à risque cardiovasculaire, indépendamment du contrôle glycémique
- Les iSGLT2 sont privilégiés chez les patients DT2 avec insuffisance cardiaque ou maladie rénale, tant que le débit de filtration glomérulaire est > 30 ml/min/1,73 m²
- L'European Society of Cardiology (ESC) a élargi les critères en prévention primaire aux patients avec un DT2 de plus de 10 ans et un seul autre facteur de risque, et a retiré le positionnement de première ligne de la metformine
- L'American Diabetes Association-l'European Society for the Study of Diabetes (ADA-EASD) est plus restrictive en prévention primaire avec un examen montrant une sténose artérielle > 50% ou une hypertrophie ventriculaire gauche, et maintient la metformine en première ligne
- Au vu des données factuelles, de la situation de terrain et des implications pharmacoéconomiques, la position de l'ADA-EASD nous paraît, actuellement, plus appropriée que celle de l'ESC

- 1 Scheen AJ. Vers un nouveau paradigme dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2019;15:1423-4.
- 2 *Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege* 2020;75:392-8.
- 3 Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.
- 4 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
- 5 American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43:S111-S34.
- 6 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
- 7 Scheen AJ, Paquot N. Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1 chez un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire ? *Rev Med Suisse* 2018;14:1460-5.
- 8 Scheen AJ. Combinaison « inhibiteur des SGLT2-agoniste des récepteurs du GLP-1 » pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2019; 15:1436-41.
- 9 Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020;epub ahead of print.
- 10 **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- 11 **Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221-8.
- 12 Scheen AJ. Editorial : De la différence entre consensus d'experts et recommandations. *Rev Med Suisse* 2020;16:1475-6.
- 13 Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les antidiabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2020;75:233-9.
- 14 Scheen AJ. Series: Implications of the recent CVOTs in Type 2 Diabetes: Impact on guidelines: the endocrinologist point of view. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159:107726.
- 15 Chilton RJ, Gallegos KM, Silva-Cardoso J, et al. The evolving role of the cardiologist in the management of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2018;18:144.
- 16 Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:208-30.
- 17 Scheen AJ. Why not adding a glucose-lowering agent with proven cardioprotection in high-risk patients with type 2 diabetes at HbA1c target on metformin? *Diabetes Res Clin Pract* 2019;147:169-71.
- 18 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
- 19 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- 20 Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;138:1904-7.
- 21 Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, including those with HbA1c <7%: results from the CREDENCE trial. *Circulation* 2020;141:407-10.
- 22 Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: a subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2019;42:e42-e4.
- 23 *Scheen AJ. Challenging 2019 ESC guidelines for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2020;46:181-5.
- 24 *Scheen AJ. Traiter le patient diabétique de type 2 à risque : analyse critique des recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC). *Med Mal Metab* 2020; 14 (n° 5): sous presse.
- 25 UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS Group). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:854-65.
- 26 Griffin SJ, Leaver J, KIRving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620-9.
- 27 Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;160:108001.
- 28 Valencia WM, Palacio A, Tamariz L, Florez H. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia* 2017;60:1630-8.
- 29 Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia* 2017;60:1561-5.
- 30 Scherthaner G, Scherthaner GH. The right place for metformin today. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159:107946.
- 31 Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. *Med Mal Metab* 2019;13:711-32.

* à lire

** à lire absolument

Protection cardiorénale avec les inhibiteurs des SGLT2: d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV

Pr ANDRÉ J. SCHEEN^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1483-8

L'étude princeps EMPA-REG OUTCOME a démontré une protection cardiorénale avec l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) avec maladie cardiovasculaire établie. Depuis 2015, CANVAS avec la canagliflozine et DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine ont montré une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la progression de la maladie rénale, y compris chez des patients DT2 avec facteurs de risque. CREDENCE (canagliflozine chez des patients DT2 avec maladie rénale) a confirmé la protection rénale et DAPA-HF (dapagliflozine chez des patients, avec ou sans DT2, avec fraction d'éjection réduite) la protection contre l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. L'impact positif des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sur l'insuffisance cardiaque prédomine, un effet confirmé récemment dans VERTIS CV avec l'ertugliflozine.

Cardiovascular and renal protection with SGLT2 inhibitors: from EMPA-REG OUTCOME to VERTIS CV

The landmark study EMPA-REG OUTCOME firstly demonstrated both a cardiovascular and renal protection with empagliflozin in patients with type 2 diabetes (T2DM) and established cardiovascular disease. Since 2015, two other trials showed a reduction in the hospitalisations for heart failure and the progression of the renal disease, also in patients with multiple risk factors, CANVAS with canagliflozin and DECLARE-TIMI 58 with dapagliflozin. CREDENCE (canagliflozin in T2DM patients with kidney disease) confirmed a renal protection and DAPA-HF (dapagliflozin in patients, with or without T2DM, but reduced ejection fraction) showed a less acute deterioration of heart failure. The positive effect of SGLT2 inhibitors on heart failure predominates, an effect recently confirmed in VERTIS CV with ertugliflozin.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), appelés aussi gliflozines, se sont forgé une place de choix dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (DT2), en particulier ceux à haut risque cardiovasculaire (CV) et/ou rénal, dans les dernières recommandations internationales,¹ comme discuté en détail dans un autre article de ce numéro de la *Revue Médicale Suisse*.² Cette percée remarquable s'explique par la démonstration d'importants effets protecteurs CV et rénaux avec cette classe de médicaments chez les patients DT2 à risque.^{3,4}

^a Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine, CHU Liège, Sart Tilman (B35), Avenue de l'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique andré.scheen@chuliege.be

Le but de cet article est de discuter brièvement les résultats des grandes études avec les iSGLT2, en partant de l'étude princeps EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, publiée en 2015,⁵ jusqu'à la dernière étude VERTIS CV avec l'ertugliflozine, présentée en juin 2020 (**tableau 1**). Les cinq premières études ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine*, ce qui témoigne de leur importance pour la communauté scientifique et médicale.

ÉTUDE PRINCEPS EMPA-REG OUTCOME AVEC MALADIE CARDIOVASCULAIRE ÉTABLIE

EMPA-REG OUTCOME est un essai international, prospectif, contrôlé versus placebo, étudiant les effets CV de l'empagliflozine (10 ou 25 mg/jour) chez des patients avec un DT2 et une maladie athéromateuse établie (**tableau 2**).⁵ L'essai a rencontré l'objectif primaire de non-infériorité, mais a aussi mis en évidence, après un suivi médian de 3,1 années, une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en ce qui concerne le critère composite principal CV (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel: MACE 3-points), la mortalité CV et totale, et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (**tableau 3**). Les réductions de mortalité CV et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque apparaissent précocement (< 6 mois) et concernent tous les sous-groupes de patients étudiés, sans hétérogénéité démontrée.

Outre les effets sur les événements CV, EMPA-REG OUTCOME avait planifié une analyse préspecifiée visant à investiguer les effets de l'empagliflozine sur les événements rénaux.⁶ Elle a démontré, dans le groupe empagliflozine, une réduction significative ($p < 0,001$) de 39% du critère d'évaluation composite utilisé pour évaluer l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie, qui comprenait la progression vers la macroprotéinurie, le doublement de la créatininémie, le recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou le décès lié à la maladie rénale (**tableau 3**).

Nous avons eu l'occasion, dans un article paru précédemment dans la *Revue Médicale Suisse*, de comparer les résultats d'EMPA-REG OUTCOME avec ceux de LEADER, un autre essai ayant démontré une cardioprotection avec le liraglutide, un agoniste des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (AR GLP-1).⁷ Depuis la parution de l'article princeps consacré à EMPA-REG OUTCOME, de nombreuses analyses post-hoc ont été publiées et résumées par ailleurs.⁸

TABLEAU 1 Caractéristiques des six grandes études publiées avec les inhibiteurs des SGLT2

CV: cardiovasculaire; DT2: diabète de type 2; hIC: hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IRC: insuffisance rénale chronique; MACE 3-points: composite des événements CV majeurs comprenant mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel et AVC non mortel; SGLT2: cotransporteurs sodium-glucose de type 2; ↓: diminution.

Études	Année de publication	Inhibiteur des SGLT2	Population étudiée	Améliorations significatives
EMPA-REG OUTCOME ⁵	2015	Empagliflozine 10 ou 25 mg/jour	DT2 avec maladie CV établie	↓ MACE 3-points, mortalité CV, mortalité globale, hIC, IRC
CANVAS ⁹	2017	Canagliflozine 100-300 mg/jour	DT2 avec ou sans maladie CV établie	↓ MACE 3-points, hIC, IRC
DECLARE-TIMI 58 ¹⁰	2019	Dapagliflozine 10 mg/jour	DT2 avec ou sans maladie CV établie	↓ critère composite (mortalité CV + hIC), hIC, IRC
CREDESCENCE ¹²	2019	Canagliflozine 100 mg/jour	DT2 avec maladie rénale	↓ IRC, MACE 3-points, hIC
DAPA-HF ¹³	2019	Dapagliflozine 10 mg/jour	Patients avec ou sans DT2 et insuffisance cardiaque	↓ hIC, mortalité CV, mortalité globale
VERTIS CV ¹⁵	2020	Ertugliflozine 5 ou 15 mg/jour	DT2 avec maladie CV établie	↓ hIC, tendance à ↓ IRC

TABLEAU 2 Comparaison des principales caractéristiques des études de sécurité cardiovasculaire avec les iSGLT2

CV: cardiovasculaire; DFG: débit de filtration glomérulaire estimé; HbA1c: hémoglobine glyquée; IMC: indice de masse corporelle; iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.

Caractéristiques	EMPA-REG OUTCOME ⁵	CANVAS ⁹	DECLARE-TIMI 58 ¹⁰	VERTIS CV ¹⁶
iSGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg/jour	Canagliflozine 100-300 mg/jour	Dapagliflozine 10 mg/jour	Ertugliflozine 5 ou 15 mg/jour
Patients (n, actif vs placebo)	4687 vs 2333	5795 vs 4347	8582 vs 8578	5499 vs 2747
Âge moyen (années)	63	63	64	64
Proportion d'hommes (%)	71	64	63	70
IMC (kg/m ²)	31	32	32	32
Proportion sous insuline (%)	48	50	41	48
Taux initial moyen d'HbA1c (%)	8,0	8,2	8,3	8,2
Pourcentage avec maladie CV établie	> 99	65,6	40,6	≈ 100
Pourcentage avec insuffisance cardiaque	10,1	14,4	10,0	23,7
DFGe moyen ml/min/1,73 m ²	74	76	85	76
Durée de suivi (médiane, années)	3,1	3,6	4,2	3,5

DEUX ÉTUDES AVEC 40 À 60% DES PATIENTS EN PRÉVENTION PRIMAIRE

Par la suite, deux autres études à visée CV ont été publiées, l'une avec la canagliflozine (CANVAS) en 2017,⁹ l'autre avec la dapagliflozine (DECLARE-TIMI 58) en 2019.¹⁰ Outre des patients DT2 avec une maladie CV établie (prévention dite secondaire), ces deux essais ont également recruté une proportion non négligeable de patients sans antécédents CV, mais qui présentaient des facteurs de risque (prévention dite primaire), environ 40 et 60% de l'ensemble de la population des deux études, respectivement (**tableau 2**).

Dans CANVAS, après un suivi moyen de 188 semaines, le critère composite d'évaluation primaire (le même MACE 3-points que dans EMPA-REG OUTCOME) est survenu moins fréquemment dans le groupe canagliflozine que dans

le groupe placebo ($p < 0,001$ pour non-infériorité; $p = 0,02$ pour supériorité) (**tableau 3**). Les trois composantes du critère d'évaluation primaire étaient réduites, mais chacune de façon non significative. Il en est de même de la mortalité toutes causes. En revanche, une réduction significative de 33% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de 40% des événements rénaux a été observée sous traitement par canagliflozine (**tableau 3**).⁹ Nous avons déjà comparé les résultats de CANVAS avec ceux d'EMPA-REG OUTCOME dans un article précédent.¹¹

L'étude DECLARE-TIMI 58 a considéré, conjointement, deux critères de jugement primaires. Le premier, le classique MACE 3-points, n'a pas été significativement réduit après un suivi de 4,2 années dans le groupe dapagliflozine (10 mg/jour) par rapport au groupe placebo (-7%; $p = 0,17$). Toutefois, le second, qui comprend la mortalité CV ou les hospitalisations

TABLEAU 3

Comparaison des principaux résultats dans les études de sécurité cardiovasculaire avec les iSGLT2

Résultats exprimés par les hazard ratio (avec intervalles de confiance à 95% et valeurs de p).

^a MACE 3-points: mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel.

^b Définition légèrement variable selon les études.

CV: cardiovasculaire; iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; ND: non disponible; NS: non significatif.

Essais cliniques	Critère CV composite primaire (MACE 3-points ^a)	Critère composite mortalité CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Infarctus du myocarde	AVC ischémique	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Critère composite de progression de la maladie rénale ^b
EMPA-REG OUTCOME ⁵	0,86 (0,74-0,99) p < 0,001	0,66 (0,55-0,79) p = ND	0,87 (0,70-1,09) p = 0,23	1,18 (0,89-1,56) p = 0,26	0,62 (0,49-0,77) p < 0,001	0,68 (0,57-0,82) p < 0,001	0,65 (0,50-0,85) p = 0,002	0,61 (0,53-0,70) p < 0,001
CANVAS ⁹	0,86 (0,75-0,97) p = 0,02	0,78 (0,67-0,91) p = ND	0,85 (0,69-1,05) NS	0,90 (0,71-1,15) NS	0,87 (0,72-1,06) p = ND	0,87 (0,74-1,01) p = ND	0,67 (0,52-0,87) p < 0,001	0,60 (0,47-0,77) p = ND
DECLARE-TIMI 58 ¹⁰	0,93 (0,84-1,03) p = 0,17	0,83 (0,73-0,95) p = 0,005	0,89 (0,77-1,01) NS	1,01 (0,84-1,21) NS	0,98 (0,82-1,17) NS	0,93 (0,82-1,04) NS	0,73 (0,61-0,88) p = ND	0,53 (0,43-0,66) p < 0,0001
VERTIS CV ¹⁵	0,97 (0,85-1,11) NS	0,88 (0,75-1,03) p = 0,11	1,00 (0,86-1,27) p = 0,66	1,00 (0,76-1,32) p = 0,99	0,82 (0,77-1,11) p = 0,39	ND	0,70 (0,54-0,90) p = 0,06	0,81 (0,63-1,04) p = 0,08

pour insuffisance cardiaque, a vu son incidence très significativement diminuée sous dapagliflozine (-17%; p = 0,005). Cette différence était essentiellement due à une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-27%), sans effet sur la mortalité CV (-2%). Les événements rénaux sont également survenus moins fréquemment dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo (-24%) (tableau 3).¹⁰

DEUX ÉTUDES DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

Deux études plus récentes ont été consacrées à des populations spécifiques: la première, CREDENCE, a recruté une population DT2 avec une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre 30 et 90 ml/min/1,73 m²) et une protéinurie;¹² la seconde, DAPA-HF, s'est intéressée à des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec ou sans DT2.¹³

CREDENCE (n = 4401) a été interrompue prématurément, après un suivi médian de 2,62 années, en raison d'un bénéfice évident en faveur de la canagliflozine 100 mg/jour par comparaison au placebo.¹² En effet, le critère d'évaluation primaire, combinant une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, un doublement de la créatininémie, ou un décès d'origine rénale ou CV, est survenu avec un risque relatif réduit de 30% (hazard ratio (HR): 0,70; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,59-0,82; p = 0,00001). Le critère strictement rénal, excluant la réduction de la mortalité CV, a été réduit de 34% (HR = 0,66; IC95%: 0,53-0,81; p < 0,001), y compris le risque d'insuffisance rénale terminale. De plus, une réduction significative de 20% des événements CV majeurs (MACE 3-points) a été observée (HR: 0,80; IC 95%: 0,67-0,95; p = 0,01), de même qu'une diminution de 39% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR: 0,61; IC 95%: 0,47-0,80; p < 0,001).¹² Nous avons comparé les résultats de CREDENCE avec ceux de CANVAS, deux essais ayant testé la canagliflozine, mais dans deux populations différentes, dans un autre article.¹⁴

DAPA-HF a recruté 4744 patients (dont 45% seulement étaient diabétiques) avec une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la New York Heart Association et une fraction d'éjection du ventricule gauche égale ou inférieure à 40%.¹³ Après un suivi de 18,2 mois, le critère de jugement primaire (un composite fait d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant une hospitalisation ou une visite urgente pour un traitement intraveineux, ou d'un décès de cause CV) a été significativement réduit dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg/jour par rapport au groupe placebo (HR: 0,74; IC 95%: 0,65-0,85; p < 0,001). Un premier épisode d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR: 0,70; IC 95%: 0,59-0,83), les décès d'origine CV (HR: 0,82; IC 95%: 0,69-0,98) et les décès de toutes causes (HR: 0,83; IC 95%: 0,71-0,97) ont été observés moins fréquemment sous dapagliflozine que sous placebo. Une observation très intéressante et, à vrai dire, quelque peu intrigante, est le fait que la protection a été comparable chez les personnes non diabétiques et chez les patients diabétiques. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives aux cardiologues pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, en dehors du diabète.¹³

ÉTUDE VERTIS CV, NOUVEL ESSAI AVEC MALADIE CARDIOVASCULAIRE ÉTABLIE

La dernière grande étude de ce type est VERTIS CV, dont les résultats viennent d'être présentés au congrès de l'American Diabetes Association (ADA) le 16 juin 2020.¹⁵ Rappelons qu'il s'agit, en première intention, d'une étude visant à prouver la sécurité CV de l'ertugliflozine, avec la possibilité, secondairement, de démontrer une supériorité par rapport au placebo et ce, suivant les exigences de la Food and Drug Administration américaine pour tout nouveau médicament antidiabétique. Le protocole d'essai et la population recrutée dans VERTIS CV¹⁶ sont très superposables aux caractéristiques de l'essai EMPA-REG OUTCOME.⁵ Le protocole de l'étude comprend trois bras en parallèle (ertugliflozine 5 mg (n = 2752), ertugliflozine 15 mg (n = 2747) et placebo (n = 2747)), avec, de façon préspecifiée, une analyse «poolée» des bras avec les deux

doses de l'iSGLT2 (tout comme dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine 10 et 25 mg). La population étudiée concerne des patients DT2 avec maladie CV établie (prévention secondaire), traités par n'importe quel médicament anti-diabétique (hémoglobine glyquée (HbA1c) moyenne de 8,2%) et dont la très grande majorité bénéficie déjà des traitements protecteurs recommandés à visée CV.¹⁶ Les caractéristiques des sujets à l'inclusion sont comparables dans les deux études, si ce n'est une proportion plus élevée de patients considérés comme ayant une insuffisance cardiaque dans VERTIS CV comparée à EMPA-REG OUTCOME (23,7 vs 10,1%) (**tableau 2**). L'ertugliflozine diminue le taux d'HbA1c (−0,5 et −0,5%), le poids corporel (−2,4 et −2,8 kg) et la pression artérielle systolique (−2,6 et −3,2 mm Hg) avec les doses de 5 et 15 mg, respectivement, par rapport au placebo. Ces résultats sont fort proches de ceux rapportés dans EMPA-REG OUTCOME.⁵ En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (classique MACE 3-points), la non-infériorité versus placebo est démontrée ($p < 0,001$), mais sans montrer de supériorité (HR: 0,97; IC 95%: 0,85-1,11) au terme d'un suivi médian de 3,5 années. De même, le critère combinant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'est pas significativement différent entre les bras ertugliflozine et placebo (HR: 0,88; IC 95%: 0,75-1,03; $p = 0,11$). L'étude montre, cependant, une réduction de 30% ($p = 0,006$) des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une tendance à la réduction de 19% ($p = 0,08$) du critère composite de la progression de la maladie rénale. Il n'y a pas de différences significatives entre le groupe ertugliflozine et le groupe placebo pour ce qui concerne les infarctus du myocarde, les AVC et la mortalité CV seule (**tableau 3**).¹⁵ Ainsi, bien que les deux essais soient fort comparables en termes de population recrutée, de durée de suivi et des effets sur les paramètres intermédiaires (diminution des taux d'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle), les résultats de VERTIS CV, en particulier sur la mortalité CV, n'ont pas confirmé les résultats remarquables rapportés dans EMPA-REG OUTCOME.⁵

DISCUSSION

Les six études publiées avec les iSGLT2, bien qu'elles aient été réalisées dans des populations DT2 sensiblement différentes et avec diverses molécules de la classe, ont donné des résultats concordants sur plusieurs critères d'efficacité. Ainsi, il apparaît que les iSGLT2 diminuent, principalement et de façon systématique, l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les marqueurs de détérioration de la fonction rénale.¹⁷ On peut donc parler ici d'un effet classe. De ce point de vue, les iSGLT2 présentent un avantage par rapport aux AR GLP-1,¹⁸ ce qui leur donne une place particulière dans l'algorithme de traitement du patient DT2 à risque dans le consensus ADA-EASD.¹ En effet, comme déjà discuté précédemment dans cette revue,¹⁹ les iSGLT2 exercent une action largement supérieure, par comparaison aux AR GLP-1, en termes de réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des événements rénaux majeurs, dont la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Ces effets sont indépendants du contrôle glycémique. Ils sont d'ailleurs également présents chez les patients non diabétiques, comme l'ont montré l'étude DAPA-HF pour ce qui concerne l'insuffisance cardiaque¹³ et l'étude DAPA-CKD pour ce qui concerne

l'insuffisance rénale (étude non encore publiée, mais interrompue anticipativement suite à l'atteinte du critère de jugement primaire selon un communiqué de presse).²⁰

Chez les patients DT2 avec maladie CV établie (en particulier ceux ayant déjà présenté un événement CV, correspondant à ladite prévention secondaire), les études démontrent, en outre, une réduction du critère composite MACE 3-points, de la mortalité CV et de la mortalité de toutes causes.¹⁷ Il est étonnant de noter que VERTIS CV n'a pas confirmé la réduction de la mortalité CV rapportée dans EMPA-REG OUTCOME, alors que ces deux essais ont recruté des populations de patients sensiblement comparables, à savoir exclusivement des patients avec maladie CV établie (contrairement à CANVAS et DECLARE-TIMI 58 qui ont également enrôlé des patients avec simplement des facteurs de risque CV). Les résultats de VERTIS CV sont également moins favorables que ceux rapportés avec la dapagliflozine dans DECLARE-TIMI 58, étude qui avait montré une réduction significative du critère composite combinant réduction de la mortalité CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque (signification statistique non atteinte dans VERTIS CV) (**tableau 3**).¹⁰ Les raisons de ces différences entre les essais ne sont pas connues et, à n'en pas douter, feront l'objet de nombreuses spéculations dans les mois à venir.

Les effets spécifiques des iSGLT2 sur les infarctus du myocarde et, plus encore, sur les AVC ischémiques sont moins nets que sur la mortalité CV ou le risque d'insuffisance cardiaque, ce qui a fait conclure que les iSGLT2 n'exercent pas d'effet antiathéromateux à proprement parler. De ce point de vue, les AR GLP-1 pourraient s'avérer supérieurs,^{18,21} même s'il faut être prudent en l'absence d'une étude comparative directe entre un iSGLT2 et un AR GLP-1.²² La survenue relativement rapide de la protection observée, notamment sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec les iSGLT2 ne plaide pas non plus pour un effet antiathéromateux, mais plutôt pour un effet de type hémodynamique.^{3,4} De nombreuses hypothèses explicatives ont été proposées, sans que l'une émerge réellement. Il est plus que probable que plusieurs effets se combinent pour expliquer la protection cardiorénale observée avec les iSGLT2.^{4,23}

Chez les patients DT2 sans maladie CV établie, mais avec facteurs de risque, les effets favorables sur les MACE 3-points et sur la mortalité n'apparaissent plus de façon significative. En revanche, les effets bénéfiques persistent sur les critères «hospitalisation pour insuffisance cardiaque» (que les patients aient une insuffisance cardiaque ou non à l'inclusion) et «progression de la maladie rénale» (quel que soit le niveau de l'insuffisance rénale au départ entre > 30 et > 90 ml/min/1,73 m² de DFGe).¹⁷

Enfin, les résultats de CREDENCE¹² et de DAPA-HF¹³ sont particulièrement intéressants chez les patients porteurs d'une pathologie spécifique, une maladie rénale albuminurique, d'une part, une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, d'autre part. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives dans ces deux groupes de patients atteints de pathologies dont la prévalence est en augmentation, notamment en raison du vieillissement de la population. Dans cette optique, de nouvelles études sont en cours, à la fois chez des patients

non diabétiques et chez des patients avec fraction d'éjection préservée²⁴ ou maladie rénale sans albuminurie.²⁰

Les résultats de l'ensemble de ces études menées à bien avec les iSGLT2 ont profondément influencé les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient DT2 à risque, que ce soit le consensus de l'ADA et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD)¹ ou les guidelines 2020 de l'European Society of Cardiology (ESC),²⁵ comme discuté dans un autre article de ce numéro.² Dans tous les cas de figure, les iSGLT2 occupent maintenant une place importante dans la prise en charge du DT2, et particulièrement chez les patients à risque CV (insuffisance cardiaque) ou rénal, avec des extensions d'indications récemment proposées, notamment en termes de niveau de DGF.²⁶

Terminons cet article, essentiellement centré sur l'efficacité des iSGLT2, par quelques mots sur leur profil de tolérance et leur sécurité.²⁷ Globalement, les manifestations indésirables rapportées dans ces six grandes études contrôlées sont relativement rares et peu différentes de celles rapportées dans les groupes placebo, hormis le risque d'infections génitales mycotiques qui est, en général, multiplié par 3 à 4 avec toutes les gliflozines. Le risque d'acidocétose euglycémique est multiplié par 2 environ. Cependant, il survient, en fait, très rarement dans la population DT2, sauf dans des situations particulières, comme dans le contexte d'une chirurgie (notamment abdominale), où les iSGLT2 devraient être interrompus. Le risque d'amputations distales des membres inférieurs, rapporté dans CANVAS⁹ avec la canagliflozine, n'a pas été confirmé dans CREDENCE avec la même molécule,¹² ni d'ailleurs dans les essais cliniques réalisés avec les autres iSGLT2 discutés dans cet article, y compris dans la dernière étude VERTIS CV (augmentation marginale).¹⁶ Les données rapportées dans certaines études observationnelles et, surtout, dans les rapports de pharmacovigilance font état de manifestations indésirables qui ont d'ailleurs conduit à des mises en garde (*warnings* de la part de la FDA), ce qui doit inciter le clinicien à rester vigilant dans la pratique quotidienne, en particulier chez les patients fragiles ou à risque de complications spécifiques.²⁷ Globalement, il ne fait guère de doute que la balance bénéfices/risques des iSGLT2 est favorable²⁸ et que des précautions, finalement de bon sens, suffisent, généralement, à limiter le risque de manifestations indésirables dans la clinique de tous les jours.²⁹

CONCLUSION

Les effets de l'empagliflozine sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et sur les événements rénaux, rapportés dans EMPA-REG OUTCOME, ont été confirmés dans différentes études (CANVAS avec la canagliflozine, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine), dont la dernière, VERTIS CV, avec l'ertugliflozine. Cette dernière étude n'a, cependant, pas confirmé la réduction de la mortalité CV et de la mortalité de toutes causes rapportée dans EMPA-REG OUTCOME et ce, bien qu'elle ait testé une population apparemment comparable comprenant des patients DT2 avec maladie CV établie. Les effets positifs sur l'insuffisance cardiaque et sur la maladie rénale ont été confirmés dans des études spécifiques, respectivement, DAPA-HF et CREDENCE. Les effets protecteurs

sur les événements CV majeurs sont plus marqués en prévention secondaire (sauf dans VERTIS CV, pour une raison inconnue) qu'en prévention primaire. EMPA-REG OUTCOME est la seule étude à avoir démontré une réduction significative de la mortalité CV. Les raisons de certaines discordances observées entre EMPA-REG OUTCOME, d'une part, CANVAS et DECLARE-TIMI 58, d'autre part, s'expliquent plus que probablement par des différences dans les populations étudiées (prévention secondaire exclusive versus en partie prévention primaire). Les résultats plus étonnants de VERTIS CV, dans une population comparable à celle d'EMPA-REG OUTCOME, n'ont pas trouvé d'explication évidente jusqu'à présent. Quoi qu'il en soit, les résultats de l'ensemble des études plaident, globalement, pour un effet classe des iSGLT2 et justifient la place privilégiée désormais accordée à cette classe pharmacologique dans la prise en charge du patient DT2 à risque, comme discuté dans un autre article de ce numéro.²

Conflit d'intérêts : A. J. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk et Sanofi. Il a été investigateur clinicien dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-R et DECLARE-TIMI 58.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'empagliflozine a démontré une réduction des événements cardiovasculaires (CV) majeurs et de la mortalité chez des patients diabétiques de type 2 avec maladie CV établie
- Ces résultats ont été confirmés, au moins en partie, dans d'autres études avec la canagliflozine (CANVAS) et la dapagliflozine (DECLARE-TIMI 58), dans des populations plus diversifiées
- Les effets favorables des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sur le risque d'insuffisance cardiaque (DAPA-HF) et de progression de la maladie rénale (CREDENCE) sont les plus importants, y compris dans VERTIS CV avec l'ertugliflozine
- L'empagliflozine, dans EMPA-REG OUTCOME, est le seul iSGLT2 à avoir montré une réduction significative de la mortalité CV
- Les résultats positifs de l'ensemble de ces études ont contribué à donner une position privilégiée aux iSGLT2 dans les recommandations internationales pour le traitement du diabète de type 2 (DT2)

1 Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221-8.
2 **Scheen AJ, Paquot N. Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire : ESC versus ADA-EASD. *Rev Med Suisse* 2020;16:1478-82.
3 Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res*

2018;122:1439-59.
4 Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020; epub ahead of print.
5 *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
6 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
7 Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain

- B, et al. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2 : d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse* 2016;12:1370-5.
- 8 Scheen AJ. Focus sur l'empagliflozine : synthèse des analyses post-hoc de l'étude cardiovasculaire EMPA-REG OUTCOME. *Rev Med Liege* 2019;74:185-91.
- 9 *Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 10 *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- 11 Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse* 2017;13:1421-6.
- 12 *Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- 13 *McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- 14 Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liege* 2019;74:508-13.
- 15 Cannon C. VERTIS CV: cardiovascular and renal outcomes. Présentation au congrès de l'American Diabetes Association, Chicago, 16 juin 2020. Disponible sur : www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=307A7E103BC04A588A3370709253FC35 (dernier accès 20 juin 2020).
- 16 Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018;206:11-23.
- 17 *Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
- 18 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
- 19 Scheen AJ, Paquot N. Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1 chez un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire ? *Rev Med Suisse* 2018;14:1460-5.
- 20 Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:274-82.
- 21 Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85.
- 22 Scheen AJ. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:88-100.
- 23 Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes: cardiovascular and kidney effects. Potential mechanisms and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752-72.
- 24 Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1279-87.
- 25 Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- 26 Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les antidiabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2020;75:233-9.
- 27 Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Safety* 2019;18:295-311.
- 28 Bauduceau B, Bordier L, Bordier L, et al. Prise de position de la SFD : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Med Mal Metab* 2019;13:195-209.
- 29 Scheen AJ. À propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Med Mal Metab* 2020;14:320-30.

* à lire

** à lire absolument

Comment estimer la filtration glomérulaire dans le contexte de l'adaptation posologique de médicaments?

Pr PIERRE DELANAYE^{a,b}, Dr ANTOINE BOUQUEGNEAU^a, Prs OLIVIER MORANNE^b et ÉTIENNE CAVALIER^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 1489-93

En cas de maladie rénale chronique, il convient d'ajuster la dose des médicaments au débit de filtration glomérulaire (DFG). L'estimation du DFG est obtenue à partir de formules basées sur la mesure de la créatinine sérique. Plusieurs formules existent dans la littérature et elles n'aboutissent pas toujours à la même conclusion en termes d'adaptation posologique. Le débat dans la littérature sur le choix de la formule se pose entre celle de Cockcroft et Gault et celles appelées *Modified Diet in Renal Diseases (MDRD)* ou *Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)*. Ces dernières sont surtout utilisées en néphrologie, alors que celle de Cockcroft reste très usitée en gériatrie et en pharmacologie. Nous discuterons des arguments des uns et des autres, en finissant par quelques recommandations pratiques.

How to estimate glomerular filtration rate in the context of drug dosage adaptation?

In chronic kidney disease (CKD) patients, the dosage of many medications should be adapted according to the glomerular filtration rate (GFR). GFR estimation is obtained by using creatinine-based equations. Many different equations have been proposed in the literature, and they don't systematically lead to the same result in terms of drug dosage. There is an ongoing debate to determine which equations should be recommended, with the Cockcroft equation on one side and the MDRD («Modified Diet in Renal Diseases») or CKD-EPI («Chronic Kidney Disease Epidemiology») on the other side. The last two equations are especially used by nephrologists whereas the Cockcroft is still considered by geriatrists and pharmacologists. In the current article, we discuss the pro/cons from both sides, and propose recommendation for the clinical practice.

FONCTION RÉNALE DU PATIENT DIABÉTIQUE

La maladie rénale chronique (MRC) est une complication fréquente du diabète. À tous les stades de la MRC (mais

surtout en dessous de 45 ml/min de débit de filtration glomérulaire (DFG)), se pose la question de l'éventuelle adaptation posologique des médicaments. On estime que 2 à 10% des hospitalisations sont liées aux complications de la prise de médicaments et les chiffres montent jusqu'à 30% pour le sujet âgé.¹⁻³ Hellden et coll. décrivent que, chez les sujets de plus de 65 ans, 14% des hospitalisations sont expliquées par les effets secondaires d'un traitement et que, dans 32% des cas, ces manifestations indésirables sont liées à une posologie inadaptée dans un contexte de MRC.⁴ Une analyse récente de la cohorte française *Chronic Kidney Disease-Réseau épidémiologie et information en néphrologie (CKD-REIN)* a observé les prescriptions réalisées chez 3011 patients avec une MRC. Parmi ceux-ci, 1804 avaient bénéficié d'une prescription d'un médicament antidiabétique, et parmi celles-ci, 7,6% contenaient au moins une prescription contre-indiquée pour le niveau de fonction rénale et 13,7% contenaient une prescription avec un dosage trop élevé pour le niveau de fonction rénale. Dans cette étude, le diabète est un facteur de risque pour la survenue d'erreurs thérapeutiques.⁵

DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET ADAPTATION POSOLOGIQUE

Les médicaments hydrosolubles, qui sont métabolisés et/ou excrétés par le rein, verront leur concentration plasmatique et leur activité pharmacodynamique dépendre du DFG. Cependant, l'accumulation des toxines urémiques lors de la MRC peut influencer la pharmacocinétique de nombreux médicaments, entre autres via un effet sur la métabolisation hépatique ou la liaison aux protéines.⁶⁻⁸ La nécessité de l'adaptation posologique au niveau de DFG concerne donc bien plus que les médicaments à élimination rénale.

COMMENT ESTIMER LE DFG EN PRATIQUE CLINIQUE?

En pratique clinique, le biomarqueur le plus utilisé pour estimer le DFG reste la créatinine sérique, et nous ne discuterons pas ici les nouveaux biomarqueurs.⁹ Ce marqueur est cependant imprécis, entre autres raisons parce que sa concentration ne dépend pas uniquement du DFG mais également de la masse musculaire.^{10,11} Pour l'estimation du DFG, la clairance de

^a Service de néphrologie-dialyse-transplantation, CHU Sart Tilman, Université de Liège (ULiège CHU), Avenue de L'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique, ^b Service de néphrologie, dialyse et aphérèse, Hôpital universitaire Caremeau, 4 Rue du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes, Cédex 9, France, ^c Service de chimie médicale, CHU Sart Tilman, Université de Liège (ULiège CHU), Avenue de L'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique
pierre.delanaye@yahoo.fr | antoine.bouquegneau@chuliege.be
olivier.moranne@chu-nimes.fr | etienne.cavalier@chuliege.be

créatinine sur les urines de 24 heures n'est plus recommandée aujourd'hui (trop imprécise suite à une récolte urinaire souvent incomplète et, par ailleurs, biaisée par une sécrétion tubulaire).^{12,13} Elle a fait place aux formules d'estimation basées sur la créatininémie. Celles-ci font intervenir des variables comme l'âge, le sexe et, éventuellement, l'ethnie ou le poids.¹⁴⁻¹⁷ La formule de Cockcroft et Gault (CG) (**tableau 1**) est, de loin, celle qui a été la plus utilisée jusqu'au début des années 2000.¹⁷ Elle a été développée en 1976, sur la base d'une cohorte relativement limitée en nombre (et avec très peu de femmes). Elle est facile à mémoriser et son calcul est relativement simple, ce qui explique, sans doute, une partie de son succès à l'époque où la médecine était peu informatisée.

En 1999, Levey et ses collègues de Boston ont proposé une nouvelle formule, appelée MDRD, pour *Modified Diet in Renal Diseases* (**tableau 1**).¹⁴ Cette formule présentait l'avantage de rendre une estimation du DFG avec des variables simples comme l'ethnie, l'âge ou le genre. L'avantage pratique fondamental de la formule MDRD est qu'elle ne prend pas en compte le poids, présent dans CG. Le laboratoire de biologie clinique peut donc rendre un résultat de DFG estimé automatiquement.¹⁸ De plus, MDRD est le résultat d'une régression obtenue par rapport à une mesure de référence du DFG, à

savoir la clairance de l'iothalamate, alors que, stricto sensu, la formule CG n'est qu'une estimation de la clairance urinaire de la créatinine, qui, elle-même, ne peut être considérée comme une méthode de référence.¹² Notons, par ailleurs, que la formule MDRD rend un résultat indexé par la surface corporelle, ce qui n'est pas le cas de la formule CG. Plusieurs études ont démontré la supériorité de la formule MDRD pour l'estimation du DFG par rapport à CG.^{19,20} Cependant, la formule MDRD a tendance à sous-estimer le DFG dans les valeurs normales.

En 2009, la même équipe de Boston a proposé une évolution de la formule MDRD, connue sous le nom de CKD-EPI, pour *Chronic Kidney Disease Epidemiology*. Par rapport à MDRD, cette nouvelle formule estime un peu mieux le DFG dans les valeurs hautes (mais donne un résultat très comparable pour les DFG inférieurs à 45 ml/min, c'est-à-dire dans les valeurs relevant de l'adaptation thérapeutique). C'est aujourd'hui la formule recommandée pour l'estimation du DFG dans les guidelines internationaux *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).¹³

Cas des patients diabétiques

Quelques réflexions méritent d'être apportées dans le cadre spécifique de l'adaptation posologique des médicaments chez le patient diabétique. Plusieurs études ont montré que le statut diabétique, en lui-même, n'était pas source d'erreur dans l'estimation du DFG.^{15,21} Cependant, la MRC précoce du sujet diabétique est souvent caractérisée par un état d'hyperfiltration, qui est très mal rendu par toutes les formules basées sur la créatinine.²² De la même manière, le diabète de type 2 peut être associé et favorisé par un certain degré d'obésité. Or, en cas d'obésité sévère, toutes les formules (la pire étant probablement CG) manquent de précision.^{23,24} La performance des formules dans la MRC avancée (en dessous de 30 ml/min), qu'elle soit d'origine diabétique ou non, est également loin d'être optimale.²⁵ De manière générale, il faut garder à l'esprit que toutes ces formules ne sont que des estimations. Certains auteurs ont souligné le manque de précision de ces formules pour classer les patients dans les différents stades de la MRC.^{26,27} Enfin, si les recommandations KDIGO donnent parfois l'impression que les choses sont fixées, il existe toujours une recherche active dans le domaine de l'estimation du DFG basée sur la créatinine, avec le développement de nouvelles formules comme la formule *Lund-Malmö Revised* (LMR),²⁸ utilisée en Suède, ou la formule *Full Age Spectrum* (FAS).¹⁶ Elles ont, toutes les deux, l'avantage par rapport à CKD-EPI de pouvoir être utilisées à tout âge (de l'enfant au sujet âgé)²⁹ (**tableau 1**).

CHOIX DE LA FORMULE : EST-CE VRAIMENT IMPORTANT ?

De très nombreux auteurs ont illustré, dans des études de simulation, que l'utilisation de l'une ou l'autre formule pouvait avoir des conséquences importantes en termes d'adaptation posologique des médicaments.³⁰ Plusieurs études concernent les nouveaux anticoagulants et les dérivés du platine.³¹ Dans le cadre des traitements antidiabétiques, les publications sont moins nombreuses. Citons celle de McFarland et coll. qui

TABEAU 1

Les formules basées sur la créatinine les plus utilisées

Pour utiliser la créatinine exprimée en µmol/l, le résultat en mg/dl doit être multiplié par 88,4.

CG: Cockcroft-Gault; DFG: débit de filtration glomérulaire; SCr: créatinine sérique; Q: valeur médiane de créatinine en population normale (soit 0,9 mg/dl pour les hommes et 0,7 mg/dl pour les femmes); CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology; FAS: Full Age Spectrum; LMR Lund-Malmö revised; MDRD: Modified Diet in Renal Diseases.

Formule MDRD (ml/min/1,73 m²)

DFG (ml/min/1,73 m²) = 175 × SCr (mg/dl)^{-1,154} × Age^{-0,203} (× 0,742 pour les femmes) (× 1,21 pour les Afro-américains)

Formule CKD-EPI (ml/min/1,73 m²)

Femmes

- Créatinine sérique ≤ 0,7 mg/dl
– DFG (ml/min/1,73 m²) = 144 × (SCr/0,7)^{-0,329} × 0,993^{âge}
- Créatinine sérique > 0,7 mg/dl
– DFG (ml/min/1,73 m²) = 144 × (SCr/0,7)^{-1,209} × 0,993^{âge} (× 1,15 pour les Afro-américaines)

Hommes

- Créatinine sérique ≤ 0,9 mg/dl
– DFG (ml/min/1,73 m²) = 141 × (SCr/0,9)^{-0,411} × 0,993^{âge}
- Créatinine sérique > 0,9 mg/dl
– DFG (ml/min/1,73 m²) = 141 × (SCr/0,9)^{-1,209} × 0,993^{âge} (× 1,15 pour les Afro-américains)

Formule de CG (ml/min)

Clairance de créatinine (ml/min) = [(140 – âge)/(72 × SCr)] × poids (× 0,85 pour les femmes)

Formule FAS (ml/min/1,73 m²)

- DFG (ml/min/1,73 m²) = 107,3/(SCr/Q) si âge entre 2 et 40 ans
- DFG (ml/min/1,73 m²) = 107,3/(SCr/Q) × 0,988^(âge - 40) si plus de 40 ans

Formule LMR (ml/min/1,73 m²)

e^{(x-0,0158 × âge + 0,438 × ln(âge))}

- x = 2,5 + 0,0101 × (150 – SCr × 88,4) pour les femmes avec SCr < 150/88,4
- x = 2,5 – 0,926 × ln(SCr × 88,4/150) pour les femmes avec SCr ≥ 150/88,4
- x = 2,56 + 0,00968 × (180 – SCr × 88,4) pour les hommes avec SCr < 180/88,4
- x = 2,56 – 0,926 × ln(SCr × 88,4/180) pour les hommes avec SCr ≥ 180/88,4

reprend les données de 121 patients traités par la sitagliptine. Ils ont étudié les discordances qui auraient été observées dans la prescription de la dose initiale de ce traitement selon l'utilisation de la formule CG ou MDRD (nécessité d'une adaptation sous le seuil de 30 ml/min et entre 30 et 50 ml/min). McFarland retrouve un taux de discordance de 9% (avec une majorité de patients qui auraient reçu une dose plus élevée avec la formule MDRD).³² Dans un autre exercice de simulation, il a été démontré que des différences significatives seront surtout observées entre CKD-EPI et CG en fonction de l'âge et de l'indice de masse corporelle.^{33,34} Plus le patient est jeune, plus il y a de risques d'observer des discordances entre CG et CKD-EPI. Plus le patient est obèse, plus il y aura également de discordances, avec une tendance pour CG à donner des valeurs de DFG plus hautes (et, donc, conduisant à la prescription de doses de médicaments plus élevées également).³³

Si la littérature est riche pour illustrer les discordances d'adaptation posologique en fonction des formules (sur base de simulations), elle reste très pauvre pour nous donner des arguments fermes et définitifs en faveur de l'une ou l'autre. Ainsi, une étude randomisée comparant, par exemple, la balance risque-bénéfice d'un médicament en fonction de la dose déterminée par l'une ou l'autre formule serait intéressante, mais une telle étude n'existe pas.

D'un point de vue néphrologique, pour l'estimation du DFG, les nouvelles formules font indiscutablement mieux que CG. Il nous faut donc expliquer pourquoi CG persiste, en pharmacologie, dans le contexte de l'adaptation posologique.

L'ADAPTATION POSOLOGIQUE OU LE RETOUR EN FORCE DE CG

Trois arguments en faveur de la formule CG peuvent être discutés. Tout d'abord, CG reste très appréciée dans le contexte gériatrique. En effet, nos confrères gériatres, et personne ne pourra le leur reprocher, veulent adopter une conduite de prudence dans la prescription de médicaments, tant les effets secondaires peuvent être délétères dans une population fragilisée.^{3,4} Le poids mathématique de l'âge dans la formule CG est plus important que dans les formules MDRD ou CKD-EPI. Chez le sujet âgé, CG donnera, donc, plus souvent un DFG estimé plus bas que MDRD ou CKD-EPI, et ce d'autant plus que le poids du patient (qui est au numérateur de la formule) est normal ou bas.³³ Cet argument repose sur une réflexion à l'échelle de la population, alors que la problématique de l'adaptation posologique nous semble la quintessence de la médecine personnalisée. Ainsi, si le patient est âgé mais présente une obésité significative, la formule CG donnera un résultat de DFG supérieur à celui de MDRD ou CKD-EPI.

Le deuxième argument fréquemment avancé pour la défense de CG est historique. En effet, pour la plupart des anciens médicaments nécessitant une adaptation posologique en fonction du DFG, les études ont été réalisées, pour la majorité, sur base de la formule CG ou de la clairance de créatinine, justifiant l'utilisation de cette formule. Cependant, ces études anciennes ne donnent pas toujours des indications claires sur la formule utilisée.^{35,36} De plus, elles ont, le plus souvent, été

menées à une époque où la mesure de la créatinine plasmatique n'était pas standardisée, et donc pas comparable aux valeurs de créatinine utilisées de nos jours.^{37,38} Ce problème ne doit pas être négligé, même s'il a parfois été amplifié.⁸ Il est à noter que l'Agence européenne du médicament (AEM) recommande maintenant que les études visant à déterminer la posologie d'un médicament en fonction du DFG soient réalisées avec une méthode de référence pour la mesure de ce DFG.³⁹ Ainsi, l'adaptation de la posologie sera déterminée à partir d'une étude dans laquelle le DFG a été mesuré et non estimé.

Le troisième argument concerne le poids, qui est une variable importante de la formule CG, mais qui est absent des formules MDRD ou CKD-EPI. Or, le poids est important en pharmacologie clinique, car il représente, même si ce n'est que très indirectement, le volume de distribution du médicament. Ceci explique que certaines données de prédiction de concentrations de médicaments soient meilleures avec la formule CG qu'avec les nouvelles équations.³¹ Cet argument peut être pondéré car ce n'est pas toujours le poids réel du patient qui est pris en compte dans les études pharmacocinétiques, mais le poids idéal ou la masse «maigre».

ET L'INDEXATION PAR LA SURFACE CORPORELLE POUR FINIR...

Les résultats de DFG, mesurés ou estimés, sont souvent indexés par la surface corporelle (SC). Cette façon de faire, bien que très ancienne, reste controversée.⁴⁰ Le but de cette indexation est de permettre une comparaison de DFG entre des sujets de gabarits différents. L'indexation ne se justifie pas dans le cadre de l'adaptation posologique. En effet, la variable d'intérêt est le DFG de l'individu lui-même, avec son propre gabarit, et non pas le DFG qu'aurait cet individu s'il avait un gabarit «standard» avec une SC de 1,73 m².⁴¹ Tant les directives KDIGO que la Food and Drug Administration (FDA) ou l'AEM affirment que le DFG, dans le cadre de l'adaptation posologique, ne doit pas être indexé à la SC.^{39,42,43} Pour les nouvelles formules qui rendent un résultat automatiquement indexé, il est même recommandé de désindexer le résultat de l'estimation par la SC (ce qui, en pratique, est rarement réalisé !). Cette désindexation permet d'introduire le poids de manière un peu détournée dans les formules MDRD et CKD-EPI. Cette désindexation n'est pas sans critique possible. L'effet mathématique de cette désindexation ne sera cependant important que chez les sujets avec des SC extrêmes.⁴⁰

QUELQUES AVIS PERSONNELS EN GUISE DE CONCLUSION

Si la question posée au début de cet article est simple, la réponse est complexe. Ni l'AEM ni la FDA ne font de recommandations claires en faveur de CG versus des formules plus récentes. Les avis ci-dessous ne sont pas tranchés et ne représentent que notre opinion.³¹

- Quelle que soit la formule d'estimation, il faut considérer le résultat non indexé ou désindexé pour la SC.
- Les néphrologues que nous sommes favorisent les formules plus récentes de type CKD-EPI.^{8,31} Cependant, en l'absence

de recommandations internationales fortes, on pourrait proposer d'estimer le DFG par CKD-EPI et CG et de comparer les résultats par rapport aux recommandations retenues pour l'adaptation posologique du médicament. Si les formules sont concordantes, on peut raisonnablement s'y fier (il faut toutefois garder à l'esprit la possibilité que les deux formules puissent mal estimer le DFG vrai !). Si les résultats sont discordants en termes d'adaptation de doses, nous proposons de choisir le résultat en fonction du patient et de la situation clinique. Prenons deux exemples illustratifs. S'il s'agit de prescrire un médicament potentiellement dangereux chez un patient fragile et dans un contexte non urgent (par exemple, la prescription de metformine à un sujet âgé, en prévention), on peut recommander d'utiliser la formule dont le résultat aboutira à la prescription de la dose la plus faible. À l'inverse, si nous sommes dans une situation relativement aiguë avec un médicament qui présente peu de risques (par exemple, la prescription d'une pénicilline pour une infection), on utilisera la formule qui aboutira à la dose la plus libérale. Cette dernière opinion est le résultat d'un souci de compromis entre les deux stratégies (CG versus les formules plus récentes) plus qu'une recommandation basée sur l'évidence. Elle reste très critiquable (avec le risque de multiplier les comparaisons avec le recours à un nombre croissant de formules ou de biomarqueurs, ce qui, pratiquement, est difficilement envisageable).

- Dans certaines situations exceptionnelles, il reste une place pour une mesure vraie de DFG par une méthode de

référence, comme la clairance plasmatique de l'iohexol qui est simple et peu coûteuse.^{44,45} C'est le cas pour les médicaments à fenêtre thérapeutique très étroite et/ou pour les patients avec un gabarit extrême.

- Nous recommandons de préférer les médicaments pour lesquels un monitoring thérapeutique est possible, surtout lorsque le DFG est très altéré.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'adaptation posologique des médicaments en cas de maladie rénale chronique nécessite un recours à l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Ce DFG peut être estimé par différentes formules basées sur la créatinine sérique. Plusieurs formules existent, avec, pour chacune, des arguments recevables. Le débat n'est malheureusement pas clos
- L'adaptation posologique doit, dans tous les cas, être une intervention médicale personnalisée, dépendant du DFG exprimé en ml/min, du médicament à utiliser, de la situation clinique et, surtout, des caractéristiques cliniques et anthropométriques du patient

1 Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, et al. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf* 2012;35(Suppl 1):29-45.

2 Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:759-70.

3 Roux-Marson C, Baranski JB, Fafin C, et al. Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease. *BMC Geriatr* 2020;20:87.

4 Helldén A, Bergaman U, von Euler M, et al. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging* 2009;26:595-606.

5 *Laville SM, Metzger M, Stengel B, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2811-23.

6 Verbeek RK, Musumba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:757-73.

7 *Dreisbach AW, Flessner MF. Drug metabolism and chronic kidney disease. In: Kimmel PL, Rosenberg, ME. *Chronic Renal Disease*. Oxford: Elsevier; 2014. p. 674-81.

8 *Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale: focus sur les patients en cardiologie. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*

2015;64:1-8.

9 Barreto EF, Rule AD, Murad MH, et al. Prediction of the renal elimination of drugs with cystatin C vs creatinine: a systematic review. *Mayo Clinic Proc [En ligne]* 2019;94(3):500-14. Disponible sur : doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.002.

10 Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.

11 Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, et al. La créatinine: d'hier à aujourd'hui. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010;68:531-43.

12 Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;64:411-24.

13 *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

14 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

15 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.

16 Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimating glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:798-806.

17 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

18 Levey AS, Stevens LA, Hostetter T.

Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate—just what the doctor ordered. *Clin Chem* 2006;52:2188-93.

19 Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.

20 Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1316-22.

21 Nyman U, Grubb A, Larsson A, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:815-24.

22 Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int* 2013;84:164-73.

23 Bouqueneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsni F, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):iv122-30.

24 Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:720-7.

25 Evans M, van Stralen KJ, Schön S, et al. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced

chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2518-26.

26 Luis-Lima S, Escamilla-Cabrera B, Negrín-Mena N, et al. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:287-94.

27 Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:177-90.

28 Björk J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232-9.

29 Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int* 2019;95:1234-43.

30 McConachie SM, Shammout L, Martirosou DM. Clearance confusion: an exploratory analysis of inpatient dosing discordances between renal estimating equations. *Ann Pharmacother* 2020;1060028020922492.

31 **Delanaye P, Flamant M, Cavalier E, et al. Adaptation posologique des médicaments et fonction rénale : quel(s) estimateur(s) faut-il choisir? *Nephrol Ther* 2016;12:18-31.

32 McFarland MS, Markley BM, Zhang P, Hudson JQ. Evaluation of Modification of Diet in Renal Disease Study and Cockcroft-Gault equations for sitagliptin dosing. *J Nephrol* 2012;25:515-22.

33 Delanaye P, Guerber F, Scheen A, et al. Discrepancies between the Cockcroft – Gault and Chronic Kidney Disease

Epidemiology (CKD-EPI) equations: implications for refining drug dosage adjustment strategies. Clin Pharmacokinetics 2017;56:193-205.

34 Bouqueneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. Br J Clin Pharmacol 2016;81:349-61.

35 Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE, Burckart GJ. Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. Pharmacotherapy 2010;30:776-86.

36 Berdugo J, Delorère É, Deray G, Launay-Vacher V. Clarification de la méthode utilisée pour adapter la posologie des médicaments chez les

patients insuffisants rénaux : étude CLEAR. Nephrol Ther 2020;16:59-64.

37 Delanaye P, Cohen EP. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. Nephron Clin Pract 2008;110:c48-53.

38 Stevens LA, Manzi J, Levey AS, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. Am J Kidney Dis 2007;50:21-35.

39 European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2014. Disponible sur : www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/

WC500162133.pdf.

40 Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Indexation du débit de filtration glomérulaire par la surface corporelle: mythe et réalité. Nephrol Ther 2009;5:614-22.

41 Delanaye P, Krzesinski JM. Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? Nephron Clin Pract 2011;119:c289-92.

42 Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2010. Disponible sur : www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM204959.pdf.

43 Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson Jr AJ,

et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2011;80:1122-37.

44 Agarwal R, Delanaye P. Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients? Nephrol Dial Transplant 2019;34:2001-7.

45 Delanaye P, Melsom T, Ebert N, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? Clin Kidney J 2016;9:700-4.

* à lire

** à lire absolument

Pancréas artificiel: où en sommes-nous en 2020?

Pr RÉGIS PIERRE RADERMECKER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1494-7

Le pancréas artificiel (PA) est un système couplant la perfusion automatique d'insuline en fonction de la concentration du glucose enregistrée de manière continue. Il s'adresse, principalement, aux patients diabétiques de type 1. Les nombreux progrès en la matière ont permis d'aboutir à la commercialisation de systèmes de PA dits hybrides. Ceux-ci nécessitent toujours une intervention humaine pour l'annonce de la quantité de glucides ingérés aux différents repas. La fermeture complète de la boucle aboutissant à un système autorégulé est en cours d'évaluation grâce à l'amélioration des algorithmes de prédiction. Cet article fait le point sur l'état d'avancement du PA en 2020.

Artificial pancreas: where are we in 2020?

The artificial pancreas is a system coupling an automatic insulin infusion according to a continuous glucose monitoring. It is mainly intended for type 1 diabetic patients. Many advances in this area have led to the commercialization of so-called hybrid artificial pancreas devices. These devices always require human intervention to announce the amount of carbohydrates ingested at each meal. The complete fully automated system, called closed loop, is being evaluated thanks to the improvement of prediction algorithms. This paper aims to describe the progress of the artificial pancreas in 2020.

INTRODUCTION

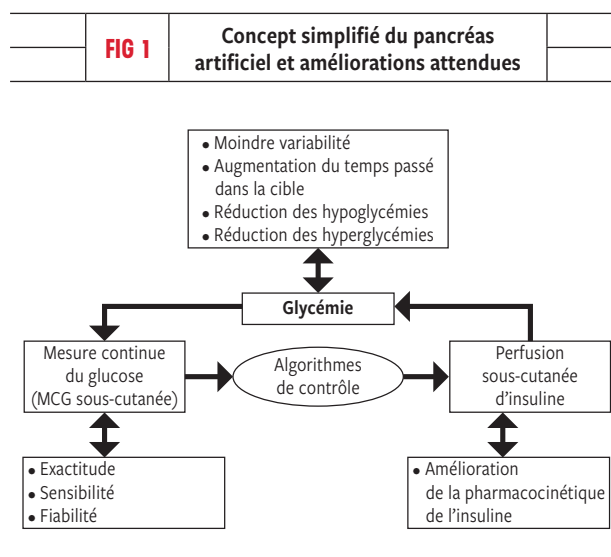
Le pancréas artificiel (PA) est un vieux rêve des diabétologues et, certainement, de certains patients. À défaut d'être en mesure de guérir leur diabète, le PA devrait réduire les contraintes liées à la maladie et améliorer la stabilité glycémique. Déjà dans les années 70, un modèle de PA était évalué en milieu hospitalier, mieux connu notamment sous le nom de Bio-stator.^{1,2} Il s'agit de mettre au point un système qui administrerait de manière autorégulée l'insuline nécessaire aux besoins du patient afin de maintenir une normoglycémie. Pour atteindre cet objectif, il existe deux composantes majeures: une mesure continue du glucose (MCG) et une administration automatique d'insuline. Ce système fonctionnerait idéalement de manière autonome et libérerait le sujet des contraintes fréquentes de contrôles de la glycémie et d'adaptations régulières de ses doses d'insuline, tout en obtenant une cinétique glycémique la moins variable possible. Pour arriver à un résultat cliniquement utilisable, de nombreuses questions ont dû être posées et de nombreuses étapes franchies.

^a Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, Avenue de L'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique, et Liège Université, Bâtiment B35, 4000 Liège, Belgique
regis.radermecker@chuliege.be

La première question est de savoir à quel type de patients pourrait s'adresser le PA. Sur ce point, il semble unanime que les patients diabétiques de type 1 (DT1) paraissent les candidats idéaux. En effet, d'une part, ce sont des patients chez qui la variabilité glycémique est souvent la plus importante et, d'autre part, sur le plan physiopathologique, il s'agit du modèle le plus «pur» puisque le DT1 présente une carence quasi absolue en insuline tandis que la sensibilité à l'insuline est, dans la majorité des cas, conservée. Une autre question essentielle était celle sur les modalités de mesure et d'administration à relier entre elles: une MCG intravasculaire versus sous-cutanée (SC) couplée à une administration continue d'insuline intrapéritonéale versus SC. Sur ce point, la plupart des essais réalisés avec un certain aboutissement concernent la MCG SC couplée à une pompe à perfusion externe SC d'insuline. Cet article a pour but d'aborder brièvement ce dernier concept (modèle SC-SC) à la lumière des résultats actuellement disponibles permettant l'utilisation de tels dispositifs en pratique clinique.

PRINCIPES DU PANCRÉAS ARTIFICIEL

Le PA est un système automatisé qui administre, de manière continue, l'insuline dont a besoin le patient sur la base d'un enregistrement continu de ses concentrations de glucose. Ses deux composantes actuelles sont, donc, une pompe à insuline externe et une technique SC de mesure continue du glucose (figure 1). Afin de pouvoir fonctionner de manière autonome, la mesure continue du glucose doit répondre à de nombreuses



exigences d'exactitude qui ont été décrites dans un précédent article de cette revue.³ Les valeurs devront être communiquées en temps réel avec le plus petit délai possible (appelé *lag time* par les auteurs anglo-saxons: délai entre les variations de la glycémie et celles de la concentration de glucose en SC) afin que la pompe à insuline puisse modifier sa perfusion en conséquence. Un autre délai est rencontré lorsque le système de délivrance de l'insuline intègre les valeurs de MCG. En effet, l'insuline est délivrée dans l'espace sous-cutané, ce qui engendre un délai avant d'être effective. Ces deux délais sont des écueils majeurs à l'obtention d'un système réactif de manière instantanée, permettant d'anticiper les excursions et les chutes glycémiques rapides. C'est la raison pour laquelle le PA doit faire appel à des algorithmes complexes permettant de tenir compte des modifications récentes de la concentration du glucose tout en intégrant un modèle prédictif, appelé *Model Predictive Control*, se basant sur la rapidité de ces modifications. En outre, l'amélioration des propriétés pharmacocinétiques des insulines utilisées dans un PA doit permettre de réduire considérablement le délai entre leur perfusion et leur action hypoglycémisante. Ces différents éléments ont été bien détaillés, déjà en 2011, dans un remarquable article publié par Cobelli et coll.⁴

ÉTAPES NÉCESSAIRES POUR LA RÉALISATION D'UN PANCRÉAS ARTIFICIEL

En 2006, la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) a établi, dans le cadre d'un consortium visant à planifier la mise au point du PA, les différentes étapes nécessaires pour réaliser cette approche thérapeutique innovante.⁵ Ce modèle «étape par étape» me semble le plus approprié pour faire le point sur l'état d'avancement du PA.

Première étape

Cette étape implique l'arrêt de la pompe à insuline lorsque le patient ne répond pas à une alarme de glucose bas. Dans ce cas de figure, le capteur de glucose communique une information de glucose bas (arbitrairement choisie par les soignants et le patient), déclenchant une alarme pour en informer l'utilisateur. S'il ne répond pas à l'alarme, le système arrête toute distribution d'insuline durant un certain temps. La remise en route automatique de la perfusion d'insuline aurait lieu lorsque les mesures du capteur indiquent que le patient est sorti de cette zone à risque d'hypoglycémie (toujours fixée arbitrairement, de commun accord entre soignant et soigné). Ce mécanisme de sécurité aiderait l'utilisateur à ne plus recevoir d'insuline en cas d'hypoglycémie, ce qui contribuerait à prévenir l'aggravation de la situation et donc le risque d'hypoglycémie sévère. La première pompe à insuline avec MCG et mécanisme d'arrêt automatique de l'administration d'insuline en cas d'atteinte d'une valeur basse de concentration en glucose qui est arrivée sur le marché fut la pompe Paradigm Veo de MiniMed.

Deuxième étape

Cette deuxième étape minimise encore davantage le risque hypoglycémique. Il s'agit d'avertir le patient non plus quand celui-ci présente une concentration de glucose basse mais

quand la chute glycémique est telle qu'une hypoglycémie est plus que probable dans les minutes qui suivent si aucune action n'est entreprise. Dans ce cas, le système réduit ou arrête l'administration d'insuline en fonction des informations reçues et du seuil d'hypoglycémie fixé antérieurement par l'utilisateur faisant appel à des algorithmes prédictifs. Il s'agit ici d'une anticipation de l'hypoglycémie permettant au dispositif de moduler à la baisse, voire d'interrompre, temporairement la perfusion d'insuline et, ainsi, prévenir l'hypoglycémie. La première pompe à insuline avec MCG et mécanisme d'arrêt automatique de l'administration d'insuline en cas de prédiction d'atteinte d'une valeur basse de concentration en glucose qui est arrivée sur le marché fut la pompe MiniMed 640G et faisait appel à la technologie prédictive SmartGuard.

Troisième étape

Cette étape ajoute à la précédente la capacité d'adapter la perfusion d'insuline en cas d'excursions glycémiques vers des valeurs élevées. Dans ce cas, lorsque le capteur détecte une glycémie supérieure à un seuil d'hyperglycémie prédéfini, le dispositif module une quantité d'insuline corrective qui est un calcul individualisé par l'algorithme correcteur.

Quatrième étape

Cette étape est ce que l'on appelle le PA hybride. Cette approche consiste en une adaptation continue de la perfusion d'insuline tant à la hausse qu'à la baisse (voire à l'interruption momentanée) en fonction de la cinétique de la concentration du glucose. Néanmoins, l'intervention humaine reste nécessaire pour l'annonce du repas et le calcul des glucides compris dans ce dernier. Le premier système hybride en boucle fermée arrivé sur le marché européen fut le dispositif 670G de MiniMed.⁶ Il adapte en permanence les besoins de base du patient par l'intermédiaire de microbolus. Le système Tandem est un autre dispositif pouvant fonctionner selon la modalité dite Basal-IQ (diminution et/ou arrêt momentané de la perfusion d'insuline) ou Control-IQ (adaptation de la perfusion d'insuline à la hausse en cas d'excursions glycémiques et diminution et/ou arrêt en cas de risque d'hypoglycémie). Ce système ne nécessite plus de calibrages (introduction d'une valeur de glycémie capillaire dans le dispositif) contrairement au système 670G. L'utilisation d'une telle boucle de régulation comparée à des patients utilisant une MCG et une pompe non reliées entre elles (système non fermé, appelé *Sensor Augmented Pump* (SAP)) montre des résultats plus qu'encourageants en termes de stabilité glycémique.⁷ En outre, le tout nouveau système MiniMed 780G vient d'obtenir le marquage CE et permet d'ajuster, aussi bien à la hausse qu'à la baisse, la perfusion basale d'insuline, tout en offrant la possibilité de réaliser automatiquement des bolus correcteurs.

Cinquième étape

Cette cinquième étape consiste en une adaptation permanente de la perfusion d'insuline, sans avoir recours à l'intervention humaine pour annoncer les repas. Le bolus manuel au moment des repas ne sera, dès lors, plus nécessaire et la boucle sera entièrement fermée (*closed loop* pour les Anglo-Saxons).⁸ Le patient commencerait simplement à manger son

repas et le dispositif modulerait la perfusion de l'insuline en fonction des informations fournies par le capteur. Le patient pourrait continuer à vivre sans avoir à faire de tests et à calculer les glucides comme le font actuellement les personnes diabétiques, ce qui d'ailleurs peut représenter un frein dans la sélection des patients (habilités à compter les glucides). Certains essais ont comparé ce type de PA au système hybride avec des résultats prometteurs.⁹

Sixième étape

Il s'agirait d'un véritable système de PA qui serait un système multihormone entièrement automatisé en boucle fermée. À ce stade, nous disposerions de toute la technologie précédente, mais aussi d'une approche bihormonale (insuline et glucagon) utilisée pour traiter et prévenir automatiquement les épisodes d'hypoglycémie. Différents freins existent actuellement pour cette étape, notamment le besoin de glucagon soluble ainsi qu'une pompe à double chambre.¹⁰

PERSPECTIVES ET LIMITES DU PANCRÉAS ARTIFICIEL

Force est de constater qu'à la lumière des étapes décrites par le JDRE, la mise au point du PA est en bonne voie puisque certaines de ces étapes sont accessibles dans certains pays et moyennant certains critères. À ce titre, il est intéressant d'analyser l'article du *British Medical Journal*, issu d'une revue systématique des études publiées ayant utilisé un modèle de PA. On peut en retenir que l'insulinothérapie automatisée améliore le temps passé dans la cible glycémique entre 70 et 180 mg/dl (3,9 et 10,0 mmol/l) de 9,62% (intervalle de confiance à 95% (IC 95%): 7,54-11,70) sur 24 heures et de 15,15% (IC95%: 12,21-8,09) lorsque le dispositif n'est utilisé qu'en période nocturne. Le temps passé au-dessus de 180 mg/dl est réduit de 8,50% (IC 95%: 5,90-11,14) et au-dessous de 70 mg/dl réduit de 1,49% (IC 95%: 1,11-1,86). Bien que la moyenne glycémique ne soit que modestement diminuée de 8,7 mg/dl (0,5 mmol/l) (IC 95%: 5,5-12), le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) l'est de 0,26% (IC 95%: 0,13-0,38) alors que la plupart des groupes contrôles concernent déjà des modalités de traitement par pompe à insuline et par capteur de glucose mais non reliés (appelées *sensor augmented pump* par les Anglo-Saxons).¹¹

Les perspectives laissent entrevoir la possibilité d'utiliser prochainement une boucle totalement fermée en mode autonome plutôt qu'un modèle de PA hybride dans lequel l'intervention humaine reste nécessaire, notamment pour l'annonce des repas.

Par ailleurs, le concept de PA bihormonal contenant à la fois de l'insuline, mais aussi du glucagon, comme décrit dans l'étape 6, semble séduisant. Néanmoins, les contraintes d'un double système de perfusion plus encombrant, la nécessité de changer quotidiennement le réservoir de glucagon peu stable en solution à température ambiante ainsi que l'innocuité inconnue de la perfusion de glucagon de façon prolongée sont à mettre en balance avec les bénéfices obtenus sur le contrôle glycémique et la réduction potentielle du risque d'hypoglycémie sévère par rapport à la seule perfusion d'insuline.¹⁰

Bien que les progrès techniques, les évidences, la fiabilité des dispositifs, leur miniaturisation, la performance des algorithmes ne cessent de s'améliorer, il ne faut certainement pas oublier que le PA ne concernera qu'une infime partie des DT1, tant en raison des critères de sélection stricts que sur le plan des capacités à vivre et gérer un dispositif porté en continu.

Une des limites majeures au développement du PA est, évidemment, le coût important que représente la mise au point de tels systèmes. Ils devront, également, démontrer des rapports coût-efficacité favorables si l'on veut espérer obtenir le remboursement de telles techniques par les autorités de santé.

CONCLUSION

Le PA est un vieux rêve qui semble devenir réalité. Les progrès en la matière ont été certainement plus lents que ce qui avait été anticipé, mais on note, à présent, qu'ils ont été considérables ces dernières années. Le PA hybride est maintenant accessible dans certains pays. Il doit répondre à des critères stricts de sélection et n'est pas le remède miracle pour soigner le DT1. L'investissement du patient et des équipes multidisciplinaires reste la clé de voûte d'une utilisation optimale de ce type de dispositif qui doit rester un traitement spécifique et pointu du DT1. Il ne faut pas oublier que la grande majorité des DT1 ne sera pas bénéficiaire d'un tel traitement. Néanmoins, les services de pointe en matière de traitement du DT1 se doivent de suivre ces remarquables évolutions.

Conflit d'intérêts: Régis Pierre Radermecker n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. L'intégralité des honoraires qu'il a pu recevoir de l'industrie est accessible sur le site internet www.betransparent.be. Ceux-ci ne concernent en aucun cas la thématique du pancréas artificiel.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Certains modèles de pancréas artificiel sont actuellement disponibles en Europe. Ils concernent seulement la modalité hybride, c'est-à-dire que l'intervention humaine est toujours nécessaire, notamment pour l'annonce des repas et de leur quantité de glucides
- Actuellement, cette technique ne concerne qu'une «niche» de patients rigoureusement sélectionnés par des équipes expertes dans le domaine, vu la complexité du dispositif à mettre en place, principalement en termes d'éducation diabétologique donnée par l'équipe mais aussi en termes de capacités d'apprentissage par le patient

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les articles sélectionnés pour cet article de synthèse sont ceux qui ont semblé les plus pertinents à l'auteur. Les termes anglo-saxons utilisés dans la base de données MEDLINE ont été: *diabetes* et/ou *continuous glucose monitoring* et/ou *trial* et/ou *review* et/ou *artificial pancreas*

- 1 Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, et al. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes* 1974;23:389-96.
- 2 Pfeiffer EF, Thum C, Clemens AH. The artificial beta cell- a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Horm Metab Res* 1974;6:339-42.
- 3 *Radermecker RP. Mesure continue du glucose dans la prise en charge du diabète : état des lieux et perspectives. *Rev Med Suisse* 2019;15:1444-7.
- 4 **Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes* 2011;60:2672-82.
- 5 Kowalski A, Lum JW. Juvenile diabetes research foundation artificial pancreas consortium update. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1224-6.
- 6 Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes* 2019;37:94-5.
- 7 *Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707-17.
- 8 Lal RA, Ekhlaspour L, Hood K, Buckingham B. Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Endocr Rev* 2019;40:1521-46.
- 9 Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018;392:1321-9.
- 10 Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and imitations compared with single-hormone systems. *Diabet Med* 2018;35:450-9.
- 11 **Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1310.

* à lire

** à lire absolument

Diabète gestationnel: prise en charge en 2020 et risque futur

Drs VIRGINIE RENSON^a, SÉBASTIEN GRANDFILS^b et Pr JEAN-CHRISTOPHE PHILIPS^{a,c}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1498-501

Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse. Son dépistage et sa prise en charge tendent, enfin, à s'uniformiser, même si différents éléments sont toujours débattus. Par contre, les grands principes de prise en charge et les données quant au risque de présenter des troubles métaboliques futurs sont bien décrits dans la littérature depuis plusieurs années. Nous évoquons ici les informations actualisées relatives à cette pathologie métabolique si particulière.

Gestational diabetes mellitus: management in 2020 and long-term risk

Gestational diabetes mellitus is a frequent complication of pregnancy. Its diagnosis and management tend now to a better uniformization than in the past years, even if some guidelines still remain debated. Nevertheless, useful actions in GDM's management, as well as the follow-up regarding the long-term metabolic risk for women who underwent this dysglycaemia in a limited time are now quite well described in the literature. In this review, we aim to discuss recent data related to this very particular metabolic disease.

INTRODUCTION

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme «tout degré d'intolérance au glucose objectivé pour la première fois au cours de la grossesse». Sa prévalence est importante, mais reste difficile à estimer avec précision dans le monde. La prise en charge est basée sur le respect de mesures hygiéno-diététiques, l'autosurveillance glycémique et, si nécessaire, l'instauration d'une insulinothérapie ou d'un traitement par des antidiabétiques oraux (ADO).¹

La démarche diagnostique la plus répandue à l'heure actuelle repose sur les recommandations de l'«International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups» (IADPSG).² Celles-ci proposent un dépistage en un temps avec une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de 75 g de glucose entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (SA). Les seuils de référence retenus pour le diagnostic du DG sont basés sur les observations de l'étude «Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome» (HAPO).³ Cette étude avait pour but de clarifier le lien entre l'hyperglycémie maternelle et l'apparition de com-

plications périnatales. Le dépistage ciblé chez les femmes à risque ou universel, comprenant toutes les femmes enceintes, fait toujours débat. Néanmoins, de nombreuses équipes tendent maintenant à proposer un dépistage universel. Il est en effet démontré que la prise en charge du DG réduit les complications chez la mère et l'enfant, que les facteurs de risque ne permettent pas de diagnostiquer l'ensemble des patientes avec DG et que cette stratégie est coût-efficace, si ces femmes sont suivies sur le plan métabolique en post-partum.

Le DG expose la mère et l'enfant à un risque accru de complications périnatales. Chez la femme, mentionnons l'accouchement dystocique ou par césarienne, l'hypertension artérielle gravidique, la prééclampsie et les hémorragies. Chez l'enfant, il existe un risque accru de macrosomie, d'hypoglycémie néonatale, d'hyperbilirubinémie, d'hypocalcémie, de polyglobulie et de détresse respiratoire.⁴

PRISE EN CHARGE

La prise en charge du DG concerne trois axes: les conseils hygiéno-diététiques, l'autosurveillance glycémique et les traitements médicamenteux. Il s'agit d'une prise en charge multidisciplinaire où l'éducation joue un rôle primordial. Médecins, infirmiers et diététiciens doivent travailler ensemble pour une prise en charge optimale. La télémédecine s'avère une bonne opportunité dans cette pathologie. Certaines applications telles que MyDiabby sont déjà très répandues et peuvent faciliter le suivi.

Mesures hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont apparemment simples car elles correspondent aux conseils destinés à la population générale. Il est cependant indispensable que la patiente puisse bénéficier d'une consultation personnalisée en diététique: les horaires, les goûts et les cultures alimentaires sont si variables que cela semble une évidence. Les anomalies glucidiques observées ne découlent pas toujours d'erreurs diététiques préalables (influence des hormones placentaires hyperglycémiantes), même si la prise en charge peut dépister des fautes éventuelles qui devront être corrigées. Une anamnèse est réalisée avec l'aide de l'agenda alimentaire, rédigé préalablement par la patiente, afin d'analyser les habitudes alimentaires et d'en identifier les erreurs. Les besoins énergétiques de la femme enceinte sont rappelés, en indiquant qu'il est nécessaire de limiter une prise pondérale excessive, tout en maintenant des apports caloriques minimums, de 1600 à 1800 kcal par jour. Le contrôle de la prise de poids et la restriction calorique seront variables en fonction du statut

^aService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU de Liège, ULiège, 4000 Liège, Belgique, ^bService de gynécologie obstétrique, CHU de Liège, ULiège, 4000 Liège, Belgique, ^cService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique
v.renson@student.uliege.be | sgrandfils@chuliege.be
jcphilips@chuliege.be

pondéral avant la grossesse et de la prise pondérale au cours de celle-ci. Il convient de limiter la prise de calories sous forme de glucides, mais également sous forme de lipides. Le respect des horaires et la régularité des repas doivent être évoqués, ainsi que le fractionnement, ce qui permettra de réduire la charge glucidique ponctuelle et donc les variations glycémiques postprandiales. Le choix des glucides et leur répartition au long de la journée doivent être envisagés, ainsi que la préférence de consommer les glucides avec une source protéique ainsi que des fibres, ce qui permet de limiter l'excursion glycémique postprandiale. Il est utile de détailler avec la patiente la liste des aliments permis ou à éviter, en signalant en quoi ils sont utiles ou non (par exemple, rappeler que les pains complets sont à privilégier), tout en expliquant la notion d'index glycémique des aliments. Enfin, en l'absence d'une contre-indication obstétricale, la pratique d'une activité physique adaptée à la grossesse permet souvent de limiter la prise pondérale, mais également d'améliorer le contrôle glycémique. Des exercices durant 30 minutes, adaptés et quotidiens, seraient idéaux.⁵ Si la patiente adhère à ces mesures, le traitement médicamenteux peut être évité dans 80% des cas, en moyenne.

Autocontrôle glycémique

L'autocontrôle glycémique est l'autre élément essentiel de la prise en charge du DG. Des divergences existent dans la littérature quant à la fréquence, la durée et les horaires de ces contrôles. Ceux-ci doivent néanmoins être effectués dès le diagnostic. Les horaires proposés sont le matin à jeun et après les trois repas quotidiens. Il existe deux écoles quant au moment opportun de mesurer la glycémie postprandiale : 1 ou 2 heures après le début des repas. La littérature n'a pas apporté de réponse définitive, mais indique des objectifs glycémiques forcément différents en fonction de l'horaire du test. Des études concluent néanmoins que la satisfaction des patientes oriente vers une mesure 1 heure après les repas, ce qui est plus facile à réaliser dans la pratique. Les objectifs à atteindre sont des glycémies inférieures à 95 mg/dl (5,3 mmol/l) à jeun, 140 mg/dl (7,8 mmol/l) 1 heure après le repas et 120 mg/dl (6,7 mmol/l) 2 heures après celui-ci. Ces objectifs ne semblent plus débattus et sont issus de différentes études prospectives visant à établir le lien entre hyperglycémie et complications.^{6,7} La notion de moyenne glycémique est également importante afin de ne pas traiter d'emblée par insuline une patiente en présence d'une hyperglycémie isolée, probablement expliquée par un écart alimentaire inhabituel. La fréquence des contrôles glycémiques à réaliser reste à l'appréciation des équipes médicales, le bon sens prévaut en fonction des résultats obtenus lors des jours initiaux.

Notre équipe a étudié les fluctuations du glucose interstitiel chez les femmes présentant un DG. La mesure continue du glucose (MCG) offre l'avantage d'obtenir des données fiables et exhaustives sur plusieurs jours. Nous avons réalisé un travail préliminaire en utilisant la MCG avec le système iPro, qui effectue une mesure de glucose interstitiel 288 fois par jour, pendant 5 jours. L'étude des variations de glucose après les repas en vie réelle et après un repas test standardisé a démontré que la concentration maximale de glucose postprandial est atteinte aux alentours de 70 minutes après le repas du matin et du midi et 110 minutes après le repas du

soir (classiquement le plus riche en lipides, ce qui retarde l'absorption du bol alimentaire).⁸ Enfin, nous avons aussi évalué l'intérêt du FreeStyle Libre (FSL) dans le suivi du DG. Nous avons combiné les données obtenues avec les autocontrôles glycémiques sanguins et le scan du FSL exactement au même moment (2736 paires de mesures). La majorité (68%) des pics postprandiaux est observée après 60 minutes. L'exactitude du FSL a été évaluée grâce à deux méthodes statistiques (Error Grid Analysis de Clarke et méthode de Bland-Altman). Les résultats suggèrent que le FSL n'est pas recommandé dans la surveillance et la prise de décision thérapeutique chez les patientes avec un DG, en raison d'une exactitude insuffisante, notamment dans les valeurs de glycémie à jeun qui peuvent être sous-évaluées (risque de retarder ou même de ne pas initier une insulinothérapie pourtant nécessaire). En corrigeant ces problèmes d'exactitude (notre étude a été réalisée avec le FSL de première génération), cet outil reste néanmoins prometteur, compte tenu des nombreuses informations qu'il fournit et de la satisfaction des patientes qui l'ont utilisé.⁹

Parallèlement à l'autocontrôle glycémique, quel est l'intérêt pour le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), la fructosamine ou l'albumine glyquée dans le DG? Sur le plan du diagnostic, il a été suggéré qu'une valeur d'HbA_{1c} $\geq 5,8\%$ pourrait être utilisée comme test diagnostique, permettant à des femmes d'éviter l'HGPO.¹⁰ Sur le plan du suivi, les données restent rares. Dans le cadre du DG, certains spécialistes croient cependant en l'intérêt majeur de l'HbA_{1c}, de la fructosamine et surtout de l'albumine glyquée. En effet, cette dernière n'est pas influencée par la carence en fer ni par la dilution; de plus, elle rend compte des moyennes glycémiques des 2 à 3 dernières semaines plutôt que 2 à 3 mois pour l'HbA_{1c}, ce qui permet des ajustements thérapeutiques plus rapides, élément essentiel dans une condition dynamique comme la grossesse. Peu d'équipes ont une large expérience, mais l'intérêt pour ces paramètres pourrait être grandissant, d'autant plus qu'il existe des données corrélant les événements maternels et fœtaux avec ces mesures.¹¹

Pharmacothérapie

Les médicaments sont proposés après échec des mesures hygiéno-diététiques. L'insuline est habituellement le premier choix thérapeutique. Sa sécurité a été démontrée pour l'ensemble des insulines humaines actuellement sur le marché. Le type d'insuline et le schéma instauré dépendent des anomalies observées : les hyperglycémies à jeun devront être maîtrisées avec une injection d'insuline basale la veille au soir, selon une titration basée sur l'évolution des glycémies au lever. L'insuline *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) est adéquate, mais plusieurs équipes utilisent aussi des analogues lents tels que la glargine ou la détémir, afin de réduire le risque d'hypoglycémies nocturnes (très rares néanmoins dans le DG) ou de bénéficier d'une couverture basale supplémentaire sur l'ensemble du nyctémère, compte tenu de la durée d'action plus longue de ces analogues. Les hyperglycémies postprandiales sont traitées avec une insuline rapide avant le ou les repas responsables des pics au-delà de l'objectif. Les analogues d'insuline rapides, voire ultrarapides, seront préférés afin de réduire au plus vite les pics glycémiques. Les insulines prémixées sont rarement utilisées dans le DG.

Dans une cohorte de plus de 300 patientes avec DG, nous avons pu identifier certains facteurs prédictifs de passage à l'insulinothérapie: la glycémie pathologique à jeun lors de l'HGPO de dépistage, la parité, l'indice de masse corporelle (à la fois avant la grossesse et au moment du diagnostic), la valeur d'HbA1c au diagnostic et les antécédents familiaux de premier degré de diabète de type 2 (DT2). Il s'agissait néanmoins d'une étude corrélationnelle, sans mise en évidence de valeurs-seuils pour ces paramètres.¹²

Les ADO font l'objet de vives discussions concernant leur utilisation dans le DG. La metformine et le glibenclamide ont été étudiés dans le DG. Les données actuelles peuvent être résumées de la manière suivante. La metformine bénéficie d'une expérience de longue date dans la grossesse (chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques et également chez des femmes avec un DT2, dans certains pays qui l'utilisent depuis longtemps au cours de la grossesse).¹³ Jusqu'à présent, aucun élément négatif ne lui a été associé, hormis une publication isolée relative à un éventuel effet métabolique défavorable chez les enfants nés de mères sous metformine durant la grossesse.¹⁴ Néanmoins, l'utilisation de metformine est régulièrement proposée par différentes équipes, surtout en cas d'excès pondéral chez la mère ou avant que l'insulinothérapie soit envisagée. Les avantages de la metformine sont la prise orale, le rôle favorable sur le poids et la satisfaction des patientes.¹⁵ Le glibenclamide (ou glyburide) est un sulfamidé qui a été étudié dans le DG, avec des résultats positifs en termes d'équilibration glycémique et de simplicité d'usage, notamment en comparaison avec l'insuline.¹⁶ Le risque hypoglycémique et un doute quant à son passage transplacentaire expliquent cependant que cette molécule reste peu utilisée, bien qu'elle bénéficie d'une littérature importante et souvent favorable. Certaines équipes plaident même pour l'association de ces deux ADO (metformine et glibenclamide) et ont rapporté d'excellents résultats avec une telle combinaison.¹⁷ Le faible prix des ADO est aussi un argument en leur faveur dans certains pays. Plusieurs sociétés savantes (anglaise, sud-africaine, canadienne, australienne, écossaise...) se sont prononcées en faveur de l'utilisation des ADO dans le DG, alors que d'autres restent au stade de la réflexion et n'officialisent pas cette recommandation. Les autres classes de médicaments antihyperglycémiques n'ont pas été étudiées et ne doivent pas être données dans la grossesse.

Intérêt de la collaboration entre le diabétologue et l'obstétricien

En complément de la surveillance glycémique, le suivi échographique fœtal est primordial. Une hyperglycémie chronique contribue à l'augmentation du périmètre abdominal fœtal (lié au stockage du glucose sous forme de glycogène intrahépatique), ainsi qu'à une augmentation du liquide amniotique (en raison de la polyurie fœtale). Ces paramètres sont à suivre au troisième trimestre et doivent être renseignés au diabétologue, qui peut ainsi les intégrer dans sa stratégie thérapeutique. Par ailleurs, une macrosomie ou un déséquilibre glycémique significatif sont des indications de faire naître l'enfant vers 39 SA plutôt que 40 SA. La multidisciplinarité est donc essentielle dans la prise en charge du DG.

PRONOSTIC

La prise en charge complète, du dépistage au traitement, du DG est aussi justifiée, car elle identifie une population à très haut risque sur le plan métabolique dans les suites du DG. La grande majorité des patientes retrouvent des valeurs glycémiques normalisées dès l'accouchement, en raison de la disparition brutale des hormones placentaires hyperglycémiantes. Néanmoins, le challenge que représente une grossesse pour le métabolisme glucidique identifie une population à très haut risque de présenter une intolérance au glucose ou un DT2 franc, au cours des années qui suivent l'accouchement. Le risque de présenter un DT2 après un DG est quasi multiplié par 5 et par 10, respectivement, à 5 et 10 ans après l'accouchement (en comparaison avec des femmes n'ayant pas présenté de DG).¹⁸ Ce risque majeur a été confirmé récemment, en indiquant que plus de 50% des femmes ayant présenté un DG présentent une anomalie du métabolisme glucidique lors d'un suivi moyen de 11 années.¹⁹ Un contrôle métabolique est classiquement proposé 2 à 3 mois après l'accouchement, puis à une fréquence variable selon la littérature. Le dépistage comprend les tests validés pour diagnostiquer l'intolérance au glucose et le DT2: HGPO de 2 heures avec 75 g de glucose, glycémie à jeun et HbA1c. Afin de simplifier ce suivi indispensable, notre équipe propose, avec l'aide des médecins généralistes, la réalisation annuelle d'une glycémie à jeun associée à un dosage d'HbA1c.

La prescription de metformine chez les femmes avec antécédents de DG réduirait de 40% le risque d'évoluer vers un DT2 dans les 15 années qui suivent ce DG. Cette molécule devrait ainsi être rapidement proposée, surtout en présence d'autres facteurs de risque de présenter un DT2, comme une obésité ou des antécédents familiaux.²⁰ Plus encore que cette molécule, le bienfait des règles hygiéno-diététiques doit être rappelé sans relâche chez toutes les femmes ayant présenté un DG. Le risque de présenter à nouveau un DG dans le cadre d'une grossesse future est de l'ordre de 50%.

Enfin, il existe des données relatives à une association entre le DG et le risque à long terme de présenter des événements cardiovasculaires. En effet, même si le risque absolu de survenue de ces événements est faible, compte tenu de la population jeune, un lien entre DG et maladies coronariennes et cérébrovasculaires existe. Ce risque est aussi lié à l'hygiène de vie, l'indice de masse corporelle et le fait d'avoir présenté un DT2 dans les années suivant l'accouchement.²¹

Les risques pour les enfants nés de mère avec un DG ne font pas l'objet de cette revue, mais ceux-ci semblent souffrir aussi de troubles métaboliques fréquents. Des études tendent d'ailleurs à montrer que le fait de naître macrosome est un facteur de risque d'être exposé, à l'âge adulte, à davantage de complications métaboliques diverses.¹⁹

CONCLUSION

Le DG est une complication de la grossesse qui a des implications à court terme pour la mère et le bébé. Les complications liées à la macrosomie et aux hypoglycémies néonatales sont les principales inquiétudes à court terme et justifient la prise

en charge basée sur trois éléments: respect des conseils hygiéno-diététiques, surveillance des glycémies et traitement médicamenteux si nécessaire. Même s'il persiste un manque relatif d'uniformité quant aux modalités précises du suivi et du traitement, les objectifs glycémiques à atteindre sont bien connus et les principales actions pour y arriver aussi. Les femmes ayant présenté un DG sont à plus haut risque de présenter des troubles métaboliques, dont un DT2, voire des événements cardiovasculaires dans le futur. La metformine mais surtout les règles hygiéno-diététiques semblent efficaces pour réduire ce risque. Un suivi métabolique régulier et à long terme doit impérativement être proposé chez toutes les femmes avec antécédent de DG.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse et doit idéalement être dépisté par une HGPO de 2 heures avec 75 g de glucose chez toutes les femmes enceintes
- Son impact péjoratif à court et à long termes, pour la femme et son enfant, justifie la prise en charge centrée sur une alimentation adéquate, l'automesure des glycémies et un traitement médicamenteux si nécessaire
- La poursuite des règles hygiéno-diététiques et le suivi métabolique chez les femmes avec DG sont indispensables sur le long terme, vu le risque élevé de présenter ultérieurement un DT2, voire des maladies cardiovasculaires

- 1 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81-90.
- 2 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
- 3 HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- 4 *Billionnet C, Mitanche D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 2017;60:636-44.
- 5 Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001;10:52-8.
- 6 de Veciana M, Major C, Morgan M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-41.
- 7 *Combs CA, Gunderson E, Kitsmiller JL. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-7.
- 8 Franck M, Philips JC, Emonts P, et al. Contribution of continuous glucose measurement in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Rev Med Liege* 2017;72:295-300.
- 9 Heinrichs A, Radermecker R, Paquot N, Philips JC. Evaluation of the accuracy of FreeStyle Libre during gestational diabetes: is this device acceptable for decision making? *Acta Diabetol* 2020, in press.
- 10 Renz PB, Cavagnoli G, Weinert LS, et al. HbA1c test as a tool in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2015;10:e0135989
- 11 Mendes N, Tavares R, Serrano F. Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non-traditional glycaemic markers in gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol* 2018;38:762-9.
- 12 Philips JC, Radermecker R, Rodari A, et al. Facteurs prédictifs de recourir à l'insulinothérapie dans le diabète gestationnel. Présentation au congrès de la Société francophone du diabète, 2019, Marseille, CA-039.
- 13 Scheen AJ, Philips JC, Kridelka F. Comment je traite : place de la metformine en gynécologie-obstétrique. *Rev Med Liege* 2018;73:597-602.
- 14 Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002848.
- 15 *Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1224-34.
- 16 Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
- 17 Nachum Z, Zafran N, Salim R. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 2017;40:332-7.
- 18 **Bellamy L, Casas JP, Hingorani A, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
- 19 Lowe W, Scholtens D, Lowe L, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018;320:1005-16.
- 20 Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2019;42:601-8.
- 21 Tobias D, Stuart J, Li S, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med* 2017;177:1735-42.

* à lire

** à lire absolument

Stratégies de prise en charge de la nutrition parentérale au domicile du patient adulte en 2020

Dr^s HUU HANH LÊ^a, JENNY DE FLINES^a et Pr NICOLAS PAQUOT^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1502-5

La nutrition parentérale à domicile (NPAD) est de plus en plus souvent utilisée afin de permettre aux patients un retour au domicile malgré une dépendance partielle ou totale à une alimentation artificielle intraveineuse. Un suivi par une équipe pluridisciplinaire est nécessaire. Le médecin de famille est en première ligne et fait le lien entre l'équipe infirmière au domicile et le personnel soignant hospitalier. Son rôle est primordial dans le suivi clinique du patient au quotidien ainsi que dans le diagnostic précoce des complications. Les patients peuvent nécessiter une NPAD pour différentes pathologies et, en fonction de celles-ci, sa durée peut varier de quelques mois à plusieurs années. Dans cet article, nous discuterons les différents points relatifs à la gestion et à l'organisation de la NPAD.

Strategies of home parenteral nutrition in adult patients in 2020

Home parenteral nutrition (HPN) is increasingly used to allow patients to return home despite a partial or total dependency on artificial intravenous feeding. The follow-up, carried by a multi-disciplinary team, is essential. The general practitioner (GP) is on the front line and establishes a network between the home nursing team and the hospital staff. The GP role is fundamental in the patients' daily clinical monitoring as well as in the early diagnosis of complications. Patients may need HPN for different pathologies, depending on these, the duration of the HPN may vary from a few months to several years. In this article, we will review the different practical modalities relating to the management of the HPN.

INTRODUCTION

Apparue dans les années 70 aux États-Unis et ensuite en Europe,^{1,2} la nutrition parentérale à domicile (NPAD) est utilisée de manière de plus en plus fréquente, car elle permet de diminuer la durée d'hospitalisation pour le patient et, pour ce dernier, de retrouver une autonomie malgré la nécessité de poursuivre une alimentation artificielle intraveineuse partielle ou totale.³ En France, la prévalence de la NPAD est évaluée à 19700 patients par an.³ Le patient qui nécessite une NPAD doit bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire, intra- et extrahospitalière, comprenant un suivi médical et infirmier, associé à la mise en place d'une infrastructure au domicile

identique à celle en hospitalisation, afin de garantir une sécurité maximale dans la gestion de ce traitement.

Cet article a pour but de décrire les indications, les techniques de perfusion, les critères de remboursement, le suivi, les complications et les répercussions sur la qualité de vie (QdV) de la NPAD.

INDICATIONS

La nutrition parentérale (NP) à long terme est indiquée chez les patients présentant une insuffisance gastro-intestinale chronique ne permettant plus une absorption adéquate des nutriments par voie orale ou entérale de façon suffisante. En fonction de l'indication, la NP peut constituer la source complète ou partielle des apports protéino-caloriques du patient. Le degré de dépendance par rapport à la NP peut varier dans le temps. Les pathologies les plus fréquentes nécessitant une NPAD sont résumées dans le **tableau 1**.⁴⁻⁷

VOIES D'ABORD

Le cathéter (KT) central à insertion périphérique (PICC-line), inséré dans une veine profonde du bras par un spécialiste formé à la technique, présente plusieurs avantages: son rapport coût-efficacité, l'utilisation d'une veine périphérique plutôt que centrale, sa durée d'utilisation de 6 mois, renouvelable par réenfilage sur le KT en place et la simplicité de son retrait. Son inconvénient principal est un risque plus important de thrombose de la veine lié à son petit calibre intraluminal.⁴⁻⁷

Le port-à-cath (PAC) est un dispositif complètement sous-cutané (SC), dont la durée d'utilisation peut dépasser plusieurs années. Ses inconvénients sont la relative difficulté pour le personnel infirmier à manipuler des aiguilles courbes, spécifiques à ce type de dispositif, ainsi que la nécessité d'une intervention chirurgicale pour son retrait.⁴⁻⁷

Le KT central tunnalisé (Hickman-Broviac) est inséré au niveau de la veine cave supérieure par voie chirurgicale. Il est recouvert d'un manchon en velours de Dacron qui va obturer la sortie du tunnel SC et permettre une étanchéité au bout de 15 jours. On observe moins d'occlusions et de phénomènes thrombotiques avec ce type de KT qui peut rester en place plusieurs années. Lorsque la partie externe est endommagée, elle peut être remplacée grâce un kit de réparation.^{5,6}

^aService de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, CHU Liège, Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique
hhlh@chuliege.be | jenny.deflines@chuliege.be | nicolas.paquot@chuliege.be

ÉVALUATION DES BESOINS NUTRITIONNELS

L'évaluation des besoins nutritionnels du patient doit tenir compte de la pathologie sous-jacente, du statut nutritionnel, du niveau d'activité physique et des possibles restrictions hydriques imposées. Le nombre total de calories nécessaires se situe habituellement entre 20 et 30 kcal/kg/jour. La NP peut être administrée à partir de poches préparées sur mesure pour le patient par le pharmacien hospitalier ou bien par des poches industrielles prémélangées (compartiments multi-chambres). Celles-ci varient selon leur apport protéino-énergétique, leur volume et leur osmolalité. Les poches sur mesure sont essentiellement utilisées pour les patients pédiatriques. Les autres sont la plupart du temps utilisées en médecine adulte. Les poches consistent en des mélanges binaires (glucides et acides aminés) ou ternaires (glucides, acides aminés et lipides), contenant également des électrolytes. Au moment de la perfusion de la NP, il faut y ajouter un mélange de vitamines liposolubles et hydrosolubles, ainsi qu'un mélange d'oligoéléments essentiels, administrés en complément de la poche principale. Ces ajouts sont indispensables en cas de NPAD, car les poches d'alimentation ne contiennent ni vitamines ni oligoéléments. Il existe deux modes d'administration de la NP: en continu (24 heures sur 24) ou cyclique (10 à 12 heures sur 24), la plupart du temps la nuit. Au domicile, on utilise préférentiellement l'administration cyclique nocturne, afin que le patient puisse bénéficier d'une autonomie complète en journée, mais également pour des raisons physiologiques, lorsque la NP devient un traitement à long cours.⁵⁻⁷

CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN SUISSE

Pour l'obtention du remboursement, l'indication médicale d'une NPAD doit être posée selon les pathologies reprises dans le **tableau 1**. La NPAD est ancrée dans l'assurance de base de la loi de l'assurance maladie, c'est-à-dire que la prise en charge des frais est garantie. Elle est accordée si l'état nutritionnel ne peut être que maintenu ou garanti par une administration adéquate de NP. Sur la base des normes légales (loi fédérale sur l'assurance maladie (LAMal), article 32), l'efficacité, la convenance et la rentabilité de la thérapie sont à vérifier périodiquement. Par conséquent, la prise en charge des frais pour la nutrition artificielle est valable pendant une année au maximum, après cela une demande de prolongation doit être remplie. Sinon, la prise en charge des frais sera annulée.⁸

SUIVI

Les recommandations concernant le suivi des patients bénéficiant d'une NPAD sont principalement basées sur l'expérience clinique des centres agréés.^{6,7} Une consultation médicale comprenant un monitoring du poids, des paramètres hémodynamiques et un examen clinique à la recherche de signes de surcharge est proposée toutes les 4 à 6 semaines après l'instauration de la NPAD, puis tous les 3 à 6 mois une fois que le patient est stabilisé. Un suivi biologique est préconisé de façon hebdomadaire, puis mensuel et ensuite trimestriel. Celui-ci inclut un bilan protéique (protéines, albumine et préalbumine), glycémique, ionique, hépatorénal, vitaminique,

TABLEAU 1	Principales étiologies d'insuffisance intestinale chronique
-----------	---

POIC: pseudo-obstruction intestinale chronique; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

Malabsorptions graves

1. Syndrome du grêle court
 2. Entéropathies diffuses
- Maladie cœliaque ne répondant pas au régime sans gluten
 - Lymphome intestinal diffus
 - Jéjuno-iléites ulcéreuses
 - Maladie du greffon contre l'hôte
 - Entéropathie VIH et divers déficits immunitaires
 - Entéropathie auto-immune

Fistules entérocutanées

Occlusions chroniques intestinales

1. Obstacles
- Maladie de Crohn
- Lésions ischémiques chroniques
- Entérite radique
- Carcinose péritonéale
2. POIC
- Maladies dysimmunitaires (sclérodémie et connectivites apparentées, paranéoplasiques)
- Maladies non dysimmunitaires (POIC primitive, maladie de Hirschsprung étendue au grêle)

(Adapté de réf. 4).

ainsi qu'une formule hémoleucocytaire et un bilan lipidique. Les oligoéléments doivent être dosés biannuellement.⁵⁻⁷

Parallèlement au suivi médical, la NPAD nécessite l'expertise d'une équipe infirmière spécialisée au domicile. L'objectif de celle-ci est d'administrer correctement la NPAD, d'assurer le suivi des paramètres en première ligne, notamment la pression artérielle et la température du patient, et de surveiller le point de ponction du KT (recherche d'une infection débute, notamment). Elle peut être appelée 24 heures sur 24 en cas de problème. Le suivi diététique est également préconisé. Il a pour objectif d'assurer des apports protéino-énergétiques adaptés dans le temps. En effet, le patient reprend progressivement du poids dans la majorité des cas et retrouve également une fonctionnalité meilleure du tube digestif. Par conséquent, les apports doivent être réévalués régulièrement. Il faut également, dans certains cas, tenir compte des apports oraux du patient.⁵⁻⁷

COMPLICATIONS DE LA NUTRITION PARENTÉRALE À DOMICILE

Les complications de la NPAD sont similaires à la NP en milieu hospitalier. Il existe deux types de complications: celles liées au KT, résumées dans le **tableau 2**, et celles liées à l'apport nutritionnel reprises dans le **tableau 3**. Les complications peuvent entraîner un arrêt temporaire de la NPAD. Elles seront, pour la plupart, gérées en milieu hospitalier.⁹

Les complications liées au KT, qui touchent 5 à 10% des patients, sont la septicémie par infection du KT, la thrombose veineuse sur KT et l'occlusion du KT. Une étude rétrospective incluant 210 patients bénéficiant d'une NPAD a été réalisée au Royaume-Uni entre janvier 2011 et mars 2015. L'objectif était de recenser le nombre de sepsis sur infection de KT, le nombre de réadmissions hospitalières toutes causes

TABLEAU 2 Complications liées au cathéter

NP: nutrition parentérale.

Complications	Facteurs favorisants	Traitements
Infections et sepsis	<ul style="list-style-type: none"> • Non-respect de l'asepsie lors du branchement/débranchement • Mauvaise manipulation • Arrêt récurrent de la NP par le patient 	Antibiothérapie au domicile ou en milieu hospitalier en fonction de la gravité et après prélèvement des hémocultures
Obstruction du cathéter	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvais rinçage • Arrêt récurrent de la NP par le patient 	Protocole de désobstruction en hôpital de jour
Thrombose veineuse	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombophilie • Diamètre du cathéter non adapté au calibre veineux 	Hospitalisation et ablation
Fuite, fissuration	Mauvaise manipulation	Réparation ou changement

(Adapté de réf. 8).

TABLEAU 3 Complications liées à la nutrition

IV: intraveineux; NP: nutrition parentérale.

Complications	Facteurs favorisants	Traitements
Troubles ioniques et d'hydratation	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Insuffisance rénale • Hyperglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Correction par voie IV • Suivi clinique et biologique
Hyperglycémie, hyperlipidémie et altération des tests hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète préexistant • Corticothérapie • Grêle pathologique • Excès d'apport en émulsion lipidique 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidiabétiques oraux ou insulinothérapie • Diminution des apports lipidiques • Suivi clinique et biologique
Sous ou surnutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme de repos mal estimé • Cancers, lymphome • Dénutrition sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Modification des apports caloriques • Surveillance régulière du poids
Carences	<ul style="list-style-type: none"> • Dénutrition sévère • Pathologie catabolique • NP exclusive 	<ul style="list-style-type: none"> • Apport IV vitaminique et en oligoéléments

(Adapté de réf. 4).

confondues et la mortalité. Sur les 210 patients, 22 ont présenté un sepsis sur infection de KT, soit 0,199 épisode infectieux sur 1000 jours de perfusion. Cette étude révèle un taux très bas d'infections liées au KT, lorsque les précautions d'usage sont respectées.¹⁰

Les infirmiers au domicile et le patient doivent être attentifs aux signes cliniques (pyrexie dans les heures qui suivent le branchement de la NP) évocateurs d'un sepsis débutant à point de départ du KT, afin de permettre une prise en charge rapide et efficace en milieu hospitalier. Dans cette situation, une antibiothérapie systémique empirique puis ciblée, une fois le germe identifié, est indiquée.

Le retrait du KT doit être discuté au cas par cas, notamment en fonction de la sévérité du sepsis ou si celui-ci se répète. Dans les autres cas, il est recommandé d'essayer un sauvetage de l'accès veineux via des verrous antibiotiques. En général,

les bactéries responsables de ces infections sont des Gram positif.^{5,6,7,9}

La thrombose veineuse sur KT est également un diagnostic clinique qui nécessite le changement du KT. En cas d'occlusion du KT, il existe des procédures afin de tenter de le repermeabiliser et d'éviter ainsi son remplacement. Ces procédures peuvent se faire au domicile pour certaines d'entre elles, par injection SC d'héparine de bas poids moléculaire ou par flush d'héparine non fractionnée. Une hospitalisation est nécessaire dans les situations réfractaires. Les procédures consistent alors en l'instillation d'agents fibrinolytiques: altéplase ou urokinase, souvent très efficaces en cas d'occlusion du KT.¹¹

Le second type de complications est en rapport avec la nutrition elle-même. Elles peuvent être cliniques telles qu'une évolution pondérale insatisfaisante ou un bilan hydrique en déséquilibre, dû à des pertes hydriques qui restent abondantes (en cas de résections intestinales importantes), ou à des apports hydriques trop importants. Dans le cadre de cette complication, le suivi du bilan hydrique est primordial.^{5,6,7,9}

Les complications peuvent aussi être biologiques, comme les perturbations métaboliques telles que l'apparition d'une hyperglycémie ou d'une hyperlipidémie. En cas d'hyperglycémie, celle-ci peut être secondaire à la mise en place de la NP ou aggravée par la mise en place de la NP, si le patient est diabétique au préalable. L'instauration d'un schéma insulinaire est la plupart du temps le traitement de choix, soit une insuline lente en une ou deux injections par jour en SC, soit une insuline prémixée en une ou deux injections par jour également en SC, tout dépend de la durée de perfusion sur le nyctémère. Il faut éviter, si possible, la mise en place d'insuline rapide dans la poche de NP au domicile, afin de limiter le risque infectieux. Si le patient s'alimente en journée, un traitement SC par insuline rapide peut être réalisé.¹² De plus, on peut également observer la survenue d'hypoglycémies liées à l'arrêt ou au ralentissement brutal de la perfusion. Cette complication n'est pas rare et peut être aisément prévenue en respectant des paliers décroissants à la fin de la perfusion.

En cas de dyslipidémie, essentiellement l'hypertriglycéridémie, il est préférable d'alterner des mélanges binaires et ternaires ou bien de diminuer les apports protéino-caloriques. L'apport en glucides doit également être vérifié. En cas de troubles ioniques, une supplémentation par voie orale ou IV peut être envisagée.

Les complications hépatiques sont parmi les plus fréquentes de la NP et justifient un contrôle biologique régulier. En cas de cholestase et de cytolyse modérées sans élévation de la bilirubine, la NP peut se poursuivre sous surveillance régulière. Ces anomalies apparaissent, habituellement, après une dizaine de jours de NP et sont, le plus souvent, le signe d'une stéatose hépatique. Celle-ci est principalement liée à un apport glucidique excessif, responsable d'un excès de synthèse hépatique des triglycérides. L'évolution de cette stéatose est toujours favorable, les troubles régressant dès l'arrêt de la NP. Si la bilirubine augmente, une cholestase est probable. Celle-ci est fréquente et apparaît aux environs de la 3^e semaine de NP, particulièrement en cas d'affections intestinales inflamma-

toires et après résection intestinale importante. Il faut alors réduire les apports lipidiques ou diminuer les apports énergétiques. L'évolution se fait habituellement vers la régression spontanée des troubles lors de l'arrêt de la NP. Si la poursuite de celle-ci est indispensable, ces complications hépatiques peuvent devenir un problème majeur, avec survenue de fibrose hépatique et évolution cirrhotique. Les complications biliaires sont également à prendre en compte. En effet, la prévalence de la lithiase dans la NP est beaucoup plus élevée que dans une population de référence.^{5,6,7,9}

QUALITÉ DE VIE

Une étude internationale observationnelle, incluant 699 patients provenant de 14 pays, a été menée pour évaluer la QdV des patients bénéficiant d'une NPAD. Cette étude repose sur un questionnaire, le *Home Parenteral Nutrition Quality of Life* (HPN-QoL).¹³

Les résultats montrent une amélioration de la QdV, dans le groupe des patients bénéficiant d'une NPAD à long terme ou dont la pathologie sous-jacente est une maladie de Crohn ou une ischémie mésentérique.¹⁴

CONCLUSION

La NPAD est utilisée de plus en plus couramment, car elle permet au patient un retour plus rapide au domicile, tout en améliorant la QdV de celui-ci. Un suivi régulier mixte (intra- et extrahospitalier) permet de suivre les patients sur le plan clinique et biologique, d'adapter la NP en fonction des besoins

du patient, de reconnaître les éventuelles complications pour les prendre en charge rapidement.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La nutrition parentérale à domicile (NPAD) au long cours est parfois indispensable chez les patients qui ont subi de lourdes chirurgies de résection intestinale, quelle que soit la pathologie initiale (Crohn, tumeur, ischémie...)
- La NPAD nécessite la mise en place d'un cathéter central pour une longue durée. Le choix du cathéter reste libre en fonction des habitudes du centre hospitalier : port-à-cath, cathéter central à insertion périphérique ou cathéter central tunnelisé
- La NPAD exige une prise en charge multidisciplinaire du patient, et notamment la présence d'une équipe infirmière disponible 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 au domicile. Le suivi médical s'espace avec le temps, dès que la situation du patient se stabilise, notamment pour ce qui concerne le bilan hydrique et métabolique
- Le suivi du risque de complications doit être réalisé quotidiennement : surveillance des paramètres cliniques, bon fonctionnement du cathéter. La fréquence du suivi biologique se fait au cas par cas

1 Durick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhodes JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-42.

2 Fleming CR, McGill DB, Berkner S. Home parenteral nutrition as primary therapy in patients with extensive Crohn's disease of the bowel and malnutrition. *Gastroenterology* 1977;73:1077-81.

3 Lescut D, Diebold F, Gonneau-Lejeune J, et al. Épidémiologie de la nutrition parentérale à domicile chez l'adulte en France (étude préliminaire). *Nutrition clinique et métabolisme* 2019;33:4-114.

4 *Dall'Osto H, Simard M, Delmont N, et al. Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. EMC

– Hépatogastroentérologie 2005;2:223-48.

5 *Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009;28:467-79.

6 **Schneider SM, Pishvaie D, Hébuterne X. Nutrition parentérale à domicile : grands principes. *Colon Rectum* 2016;10:226-31.

7 Kirby DF, Corrigan ML, Heindrickon E, et al. Overview of home parenteral nutrition: An Update. *Nutr Clin Pract* 2017;32:739-52.

8 *Ballmer PE, Meier R, Möltgen C, Rühl M. Directives de la Société suisse de nutrition clinique (SSNC) sur Home Care, Nutrition artificielle à domicile,

révisé en janvier 2013.

9 Barnoud D, Fayemendy P. La Commission nutrition et parcours de soins de la SFNEP. Parcours de soins en nutrition parentérale, de l'hôpital au domicile. *Nutrition clinique et métabolisme* 2016;30:372-84.

10 Sorrel B, Hemstock M, Taylor M, et al. The impact of home parenteral nutrition on the burden of disease including morbidity, mortality and rate of hospitalizations. *Clin Nutr ESPEN* 2018;28:222-7.

11 Bachand M-P, Hébuterne X, Schneider S. Les thromboses veineuses en nutrition parentérale à domicile de la prévention au traitement. *Nutrition clinique et métabolisme* 2013;27:218-22.

12 McCulloch A, Bansiya V, Woodward JM. Addition of insulin to parenteral

nutrition for control of hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:846-54.

13 Baxter JP, Fayers PM, McKinlay AW. The clinical and psychometric validation of a questionnaire to assess the quality of life of adult patients treated with long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:131-42.

14 Baxter JP, Fayers PM, Bozzetti F, et al. An international study of the quality of life of adult patients treated with home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2019;38:1788-96.

* à lire

** à lire absolument

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Testez vos connaissances...

Stratégies de prise en charge de la nutrition parentérale au domicile du patient adulte en 2020

(voir article p. 1502)

1. Parmi les affirmations suivantes concernant la NPAD, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. La NPAD nécessite un suivi infirmier 7 jours sur 7 pour les manipulations et la surveillance du cathéter afin de limiter au maximum le risque infectieux
 - ☐ B. Les vitamines et les minéraux sont présents dans les poches de NPAD
 - ☐ C. La NPAD est préférentiellement administrée de façon cyclique sur le nycthémère
 - ☐ D. La NPAD doit être prescrite en première intention par rapport à l'alimentation par voie entérale au domicile

Protection cardiorénale avec les inhibiteurs des SGLT2: d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV

(voir article p. 1483)

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Dans les six grands essais réalisés avec les iSGLT2 chez les patients DT2:
- ☐ A. Un effet classe est évident pour la protection contre l'insuffisance cardiaque
 - ☐ B. Une réduction de la mortalité CV est systématiquement observée
 - ☐ C. Un effet protecteur sur les événements CV majeurs est observé en prévention primaire
 - ☐ D. Une réduction de la progression de la maladie rénale est régulièrement observée

Comment estimer la filtration glomérulaire dans le contexte de l'adaptation posologique de médicaments?

(voir article p. 1489)

2. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Un patient diabétique de type 2 (75 ans, 1,80 m, 110 kg) se voit prescrire de la metformine, malgré une néphropathie.
- ☐ A. Son DFG estimé par CG est à 50 ml/min, sans doute sous-évalué par l'obésité
 - ☐ B. Son DFG estimé par CKD-EPI est à 32 ml/min/1,73 m², un résultat indexé guidant l'adaptation posologique
 - ☐ C. Son DFG estimé par MDRD sera d'office très proche de l'estimation donnée par CKD-EPI
 - ☐ D. Vu son obésité, toutes les formules risquent d'être imprécises (d'où une vraie mesure)

Diabète gestationnel: prise en charge en 2020 et risque futur

(voir article p. 1498)

5. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s)? Le diabète gestationnel:
- ☐ A. Est diagnostiqué classiquement entre la 30 et 34^e semaine d'aménorrhée
 - ☐ B. Nécessite des conseils hygiéno-diététiques personnalisés dès son diagnostic
 - ☐ C. Nécessite des contrôles glycémiques à jeun et après les repas
 - ☐ D. Identifie des femmes avec un risque futur élevé de présenter un diabète de type 2

Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardio-rénal: ESC versus ADA-EASD

(voir article p. 1478)

3. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Un patient DT2 à risque CV mais sans antécédent:
- ☐ A. Doit être traité par un iSGLT2 uniquement s'il existe une maladie rénale associée
 - ☐ B. Devrait être traité par un iSGLT2 s'il existe une maladie rénale avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²
 - ☐ C. Doit bénéficier d'un AR GLP-1 ou d'un iSGLT2 en présence de deux facteurs de risque CV traditionnels selon l'ADA-EASD
 - ☐ D. Devrait être traité par un AR GLP-1 s'il est à risque d'insuffisance cardiaque

Pancréas artificiel: où en sommes-nous en 2020?

(voir article p. 1494)

6. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s)? Le pancréas artificiel:
- ☐ A. Est le couplage d'encapsulation de cellules bêta à une mesure continue du glucose
 - ☐ B. Est actuellement une modalité thérapeutique accessible en routine pour les personnes diabétiques de type 1 et de type 2
 - ☐ C. Est basé sur l'asservissement d'une pompe à perfusion continue d'insuline à une mesure continue du glucose
 - ☐ D. Concerne des patients diabétiques de type 1 rigoureusement sélectionnés

Réponses correctes: 1ACD, 2D, 3B, 4AD, 5BCD, 6CD

Réadaptation post-COVID-19: retour d'expérience

Drs CHRISTOPHE ROTH^{a,*}, NICOLAS BERAT^{b,*}, Prs ARMIN SCHNIDER^a et CHRISTOPHE E. GRAF^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1507-10

L'épidémie de la maladie *Coronavirus Disease 19* (COVID-19), consécutive à l'infection virale du *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) a particulièrement mis sous pression les systèmes de santé occidentaux, notamment en termes de ressources de soins aigus et de compétences en soins intensifs. Un certain nombre de patients atteints ont nécessité par la suite une phase de réadaptation, en raison de limitations fonctionnelles multiples, consécutives, soit à un séjour prolongé aux soins intensifs, soit aux conséquences de l'infection elle-même. Le but de cet article est de rapporter l'expérience genevoise en réadaptation post-COVID-19, à travers 2 vignettes cliniques, illustrant l'hétérogénéité des symptômes et déficits qui peuvent se rencontrer suite à cette maladie.

Feedback on post COVID-19 rehabilitation

The outbreak of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) following the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral infection has placed particular pressure on occidental health systems, especially in terms of acute care resources and critical care skills. A number of affected patients subsequently required a rehabilitation process, due to multiple functional limitations, either as a result of an extended stay in intensive care or the consequences of the infection itself. The aim of this article is to report on the Geneva experience in post COVID-19 rehabilitation, through 2 clinical vignettes, illustrating the heterogeneity of symptoms and deficits that may be encountered following this disease.

INTRODUCTION

La maladie (*Coronavirus Disease 19* (COVID-19)) à coronavirus 2019 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2)) initialement identifiée en Chine en décembre 2019 fait son apparition en Suisse en février 2020. Le canton de Genève a été un foyer important de la pandémie dans le pays avec une incidence à fin juin de 1052 cas pour 100 000 habitants.¹ Les hôpitaux universitaires de Genève ont admis leurs premiers patients le 27 février, pour totaliser 1052 hospitalisations de patients COVID-19 à fin juin 2020.

La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRAS) a contraint un nombre important de patients à un séjour hospitalier long et 148 patients (14%) ont nécessité un

passage en unité de soins intensifs avec, pour la plupart, une intubation orotrachéale. Au décours de cette phase aiguë, la sévérité de l'infection, la survenue de complications, la décompensation de comorbidités, et la baisse de fonctionnalité ont imposé une poursuite de l'hospitalisation. Ainsi 147 (14%) patients ont été transférés dans une unité de réadaptation post-COVID-19 et 45 (4%) en unité de neuroéducation post-COVID-19. Leur durée moyenne de séjour a été de 21,3±2,8 jours en réadaptation gériatrique et 28,3±15,1 jours en neuroéducation. Ainsi, ces patients ont présenté des besoins divers, pour certains une réadaptation neurologique intensive et pour d'autres, une réadaptation gériatrique visant à récupérer une fonctionnalité compatible avec un retour à domicile. Afin d'illustrer cet état de fait, nous rapportons ici les cas cliniques de 2 patients ayant souffert d'une infection au SARS-CoV-2 et ayant nécessité une réadaptation.

VIGNETTE CLINIQUE 1: M. A. A.

Ce patient de 69 ans, connu pour une hypertension artérielle (HTA), une obésité et un glaucome à angle ouvert, présente une toux sèche et un état fébrile, associés à une dyspnée d'effort et une inappétence, symptômes persistants qui le conduisent aux urgences. La tomodensitométrie (TMD) thoracique montre des infiltrats interstitiels bilatéraux évocateurs d'une broncho-pneumonie virale. Le frottis nasopharyngé confirme le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2. Le lendemain, le patient évolue vers une insuffisance respiratoire hypoxémique sévère, motivant un transfert en soins intensifs et une intubation orotrachéale durant 16 jours. Le patient reçoit un traitement antibiotique pour une suspicion de surinfection pulmonaire ainsi qu'un traitement associant azithromycine et hydroxychloroquine.

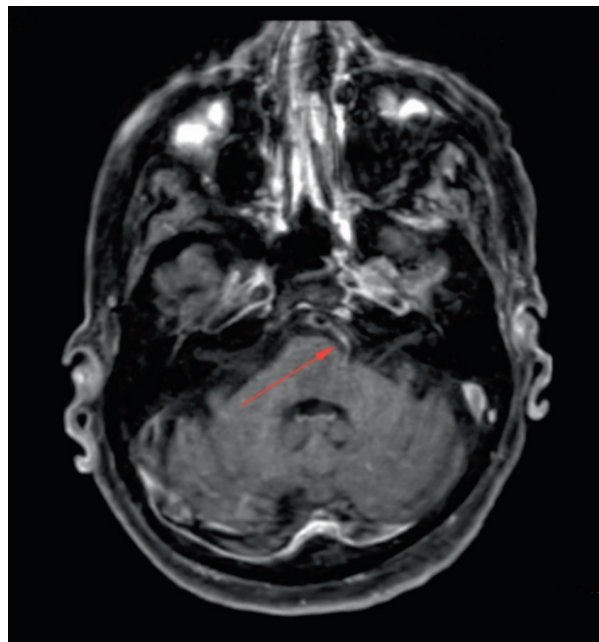
Le sevrage ventilatoire est difficile (persistance d'un score de Glasgow à 6/15 lors de la levée de la sédation), justifiant une trachéotomie durant 14 jours. La persistance d'un état confusional dans le service des soins intermédiaires fait pratiquer une électroencéphalographie (EEG) qui révèle une encéphalopathie modérée à sévère avec une faible réactivité. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre une prise de contraste de la paroi de certains vaisseaux extra- et intra-crâniens (figure 1), sans lésion ischémique. La ponction lombaire est normale et les *Polymerase chain reaction* (PCR) virales sont négatives y compris pour le SARS-CoV-2. Ces résultats sont compatibles avec le diagnostic de vascularite parainfectieuse et le patient reçoit une corticothérapie composée d'une dose initiale de prednisone de 1 mg/kg puis d'une diminution progressive pour une durée totale de 3 semaines. L'existence d'une faiblesse musculaire des 4 membres ainsi

^aService de neuroéducation, Département des neurosciences cliniques, HUG, 1211 Genève 14, ^bService de médecine interne et de réadaptation Loëx Bellerive, Département de réadaptation et gériatrie, HUG, 1211 Genève 14
christophe.roth@hcuge.ch | nicolas.berat@hcuge.ch
armin.schnider@hcuge.ch | christophe.graf@hcuge.ch

* Ces auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

FIG 1 IRM cérébrale de la vignette clinique 1

Prise de contraste de la paroi du segment V4 de l'artère vertébrale gauche (flèche rouge).



qu'une biparésie faciale et des réflexes ostéotendineux hypovifs fait suspecter une polyneuromyopathie des soins. L'électro-neuromyogramme (ENMG) montre une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale, longueur dépendante, de degré modéré pour laquelle une étiologie toxico-métabolique est peu probable. Sur le plan métabolique, on notera une perte pondérale de 17 kg, soit 15% du poids corporel, correspondant à une malnutrition protéino-énergétique sévère. Dans ce contexte le patient développe deux escarres sacrée et occipitale de stade 2.

À l'entrée du patient en réadaptation, 56 jours après les premiers symptômes, l'examen des fonctions supérieures montre une désorientation spatio-temporelle, des déficits attentionnels et de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique prédominant en récupération, et des troubles exécutifs sévères. Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test est mesuré à 11/30.² La faiblesse musculaire prédomine aux quatre membres et est sévère. Il y a un déficit de la sensibilité superficielle aux extrémités des deux membres inférieurs, des réflexes ostéo-tendineux normovifs, des réflexes cutanéoplantaires en flexion des deux côtés, un discret tremblement d'action aux deux membres supérieurs. Monsieur reste dépendant du fauteuil roulant, et la mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF) est évaluée à 44/126, soit une autonomie sévèrement perturbée dans toutes les activités quotidiennes. L'état de malnutrition est toujours sévère avec un Nutritional Risk Screening (NRS) à 6, justifiant une alimentation entérale en complément de la reprise per os avec texture adaptée. Les deux escarres nécessitent toujours une cicatrisation dirigée avec pansement.

Le patient bénéficie d'un programme de neurorééducation stationnaire, intensif et pluridisciplinaire durant 38 jours. L'évolution est marquée par une disparition de la désorien-

tation. Il persiste quelques difficultés attentionnelles et une fragilité en mémoire épisodique. Le score MoCA à la sortie est à 24/30. En physiothérapie, le renforcement musculaire et l'entraînement cardiorespiratoire permettent une récupération de la marche sans moyen auxiliaire sur un périmètre de près de 200 mètres et l'utilisation des escaliers en autonomie. La force est évaluée à M5 aux 4 membres. L'autonomie dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) est acquise et la MIF de sortie est mesurée à 112/126. L'amélioration de la déglutition a autorisé l'arrêt de l'alimentation artificielle. L'escarre occipitale est guérie, et l'escarre sacrée relève encore de pansements simples qui seront effectués en ville. Le patient regagne son domicile avec poursuite de la physiothérapie d'endurance, et suivi par son médecin traitant.

VIGNETTE CLINIQUE 2: M. B. B.

Ce patient de 78 ans, connu pour un diabète de type 2 traité, une hypertension traitée et un syndrome dépressif, consulte dans une permanence pour toux, asthénie et diarrhées. Un frottis nasopharyngé est positif pour le SARS-CoV-2. Son état se dégrade progressivement avec péjoration de sa pneumopathie qui devient oxygène-requérante et il est transféré aux urgences. Le CT thoracique met en évidence des infiltrats interstitiels bilatéraux, avec une atteinte touchant plus de 50% des poumons; il n'y a pas d'embolie pulmonaire associée.

Transféré en service de médecine aiguë, le patient est mis au bénéfice d'une antibiothérapie et d'un traitement de remdésivir selon un protocole d'étude clinique. La combinaison lopinavir/ritonavir (Kaletra) et l'hydroxychloroquine ne sont pas introduits du fait d'un QT corrigé (QTc) trop long chez ce patient sous deux antidépresseurs. Durant son séjour, il est alité et mis au fauteuil. Dès la baisse de l'oxygénothérapie, la prise en charge en rééducation est initiée. Elle tient compte de la dyspnée majeure à l'effort. Le patient perd 4,3 kg en 13 jours. La mobilisation à la marche reprend le 17 avril après 6 jours d'alitement. Il fait alors 2 allers-retours dans les barres parallèles.

À l'entrée du patient en réadaptation, 20 jours après les premiers symptômes, le bilan met en évidence une asthénie subjective avec sarcopénie objectivée par un test du levé de chaise à 16,5 secondes pour une normale inférieure à 15 secondes et un hand Grip à 18 kg pour une normale supérieure à 27 kg. Nous notons une perte de poids de 5,5 kg avec un NRS-2002 à 5/7. Le patient présente une oxygène-dépendance à l'effort, il marche sur 12 mètres sans oxygène en désaturant à 84%. La marche sur 50 mètres avec oxygénothérapie à 1,5 l/min est possible tout en maintenant une saturation au-dessus de 91%. La pratique de l'escalier n'est pas testée en raison du risque de défaillance respiratoire. La MIF est à 95/126.

Un projet thérapeutique individualisé sur 15 jours est établi en colloque interprofessionnel visant à récupérer une autonomie permettant un retour à domicile. La prise en charge allie l'intervention d'une diététicienne avec monitoring de la prise de repas et l'introduction de suppléments nutritifs oraux pour atteindre un apport en calories de 30 kCal/kg/j et un apport en protéines de 1 g/kg/j; un programme physiothérapeutique journalier avec renforcement musculaire global et plus spécifiquement du train porteur et travail de l'endurance

sous surveillance de la saturation. L'intervention ergothérapeutique teste la mise en situation et évalue les besoins à domicile. Les soignants veillent à stimuler le patient pour les actes de la vie quotidienne.

À la sortie pour le domicile le patient n'est plus asthénique ni oxygène-dépendant. Son poids est stabilisé (+500 g). La marche se fait sur 300 mètres sans oxygène. Il monte et descend 18 marches. La saturation reste au-dessus de 90% avec une fréquence cardiaque entre 125 et 129 à l'effort. La MIF est à 100/126. Un suivi est mis en place avec un programme interprofessionnel coordonné à domicile et physiothérapie.

DISCUSSION

La réadaptation post-COVID-19 peut donc prendre plusieurs formes, selon les déficits consécutifs à l'infection ou à un séjour prolongé aux soins intensifs. Les services de rééducation des patients post-COVID-19 ont dû s'organiser avec une prise en charge modifiée par les mesures de distanciations, l'isolement des patients de leur famille, la mise en place de protections adaptées au risque de contagiosité et des unités ont été spécialement dédiées pour accueillir ces patients.³ D'un point de vue neurologique, plusieurs séries récentes de cas rapportent des symptômes divers, allant troubles centraux (agitation, vertiges, céphalées, troubles dysexécutifs) et périphériques (faiblesse musculaire, altérations du goût, de l'odorat et douleurs neuropathiques).^{4,5} Parmi les 45 patients admis en neuroéducation, 25 cas présentaient une atteinte du système nerveux central (10 cas de vasculite, 12 AVC ischémique, 2 états confusionnels persistant sans anomalie à l'IRM, 1 méningo-encéphalite). Dans ce sous-groupe, le score moyen au MoCA était de $17,0 \pm 6,4/30$, illustrant la sévérité des troubles cognitifs. Des signes d'atteinte du tractus corticospinal ont été retrouvés dans 10 cas et un tremblement d'action nouvellement apparu chez 15 patients.

Ces observations viennent donc apporter des arguments en faveur d'un neurotropisme central du SARS-CoV-2. Les mécanismes de ce neurotropisme sont encore mal connus, mais certains auteurs évoquent le rôle des récepteurs de l'enzyme de conversion 2 localisés non seulement au niveau des poumons, du cœur et des reins mais aussi des cellules endothéliales.⁶ Les sévères conséquences sur le système nerveux central, telles que nous avons pu les constater dans notre expérience, pourraient donc être en lien avec une infection directe des cellules endothéliales. Le dysfonctionnement microvasculaire en résultant pourrait induire une vasoconstriction, une ischémie localisée ou une inflammation avec œdème tissulaire et majoration d'un état procoagulant.

Au niveau respiratoire, les lésions sont la conséquence de l'effet cytopathogénique direct du virus, d'atteinte vasculaire avec microthrombi et/ou d'embolies pulmonaires. Par ailleurs des lésions liées à la ventilation mécanique peuvent se surajouter. En phase aiguë, la rééducation respiratoire est mal tolérée et une stabilisation est souvent de mise avant de commencer.⁷ Actuellement il n'y a pas de protocole de rééducation spécifique. La réadaptation à l'effort profite de l'expérience cardiopulmonaire avec utilisation, pour l'évaluation, des tests habituels (test de marche de 6 minutes avec saturomètre,

débitmétrie et échelle de dyspnée). Les thérapies physiques utilisées sont mises en place en fonction de chaque indication comme l'aide à l'expectoration, le soutien ventilatoire et le renforcement des muscles respiratoires.⁸ Les activités aérobies sur appareil sont à mettre en place progressivement en fonction de la tolérance du patient. Un bénéfice de cette thérapie sur la force, l'endurance et sur la consommation d'oxygène maximale (VO_2 max) a été mis en évidence en cas d'atteinte pulmonaire dans un essai randomisé contrôlé.⁹

Que ce soit en raison de l'atteinte respiratoire, du risque de complications infectieuses, d'un séjour prolongé aux soins intensifs ou de la cachexie induite par l'infection elle-même, le risque de dénutrition est important suite à la maladie COVID-19. Bien que non spécifiques, la société européenne de nutrition entérale et parentérale (ESPEN) a récemment publié une liste de 6 recommandations à appliquer hors soins intensifs dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2.¹⁰ Celles-ci vont de la nécessité de dépister la dénutrition au moyen d'outils reconnus (NRS-2002),¹¹ de la diagnostiquer selon la dernière définition au traitement allant supplémentation calorique, protéiques et de micronutriments en fonction des besoins individuels et selon différentes modalités (enrichissement des repas, suppléments nutritifs oraux, alimentation entérale ou parentérale).¹²

D'un point de vue fonctionnel, en post-COVID-19 comme pour les autres pathologies entraînant un retentissement fonctionnel, une prise en charge globale et adaptée au bilan doit aboutir à un projet thérapeutique individualisé. La principale différence est la mise en place d'un dispositif tenant compte du risque infectieux et limitant la présence des aidants et l'accès aux thérapies de groupe. Dans la littérature, on retrouve l'importance de réaliser un bilan complet avec mesure de la force, évaluation des amplitudes articulaires et évaluation de l'équilibre.^{3,13} La mobilisation des patients au lit et le renforcement musculaire peuvent commencer en soins aigus et se poursuivre en service de réadaptation. Elles comprennent le travail en actif et en passif.³ Un monitoring du patient sur le plan respiratoire par saturomètre peut être utile si le patient est toujours oxygène-requérant ou si le sevrage en oxygène est proche. Un bénéfice est visible sur la récupération de la force, l'endurance ou la VO_2 max.⁹ Le travail de réadaptation des AVQ pratiquées par les ergothérapeutes débute dès la stabilisation des paramètres vitaux.¹⁴ La réadaptation des AVQ et l'évaluation du domicile doivent être pratiquées de façon parallèle à la prise en charge en physiothérapie en vue de récupérer une indépendance fonctionnelle et d'organiser le retour à domicile du patient.¹⁵

CONCLUSION

La réadaptation post-COVID-19 doit être adaptée individuellement aux déficits présentés par le patient et peut donc prendre des formes aussi diverses que les symptômes de la maladie elle-même. Sans être spécifique à cette maladie, l'approche nécessite une évaluation structurée et une prise en charge multidisciplinaire visant à récupérer le maximum de fonctionnalité. Du fait du peu de recul sur l'épidémie, la littérature reste actuellement cruellement pauvre sur les risques de séquelles à moyen ou long terme.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les déficits fonctionnels post-COVID-19 sont divers et dépendent de la durée et de la sévérité de la maladie
- La réadaptation post-COVID-19 est individualisée et s'adapte aux déficits fonctionnels, sans pour autant être spécifique à cette maladie
- Les atteintes neurologiques sont particulièrement prévalentes dans la maladie COVID-19

1 COVID-19: Situation épidémiologique à Genève. 2020.
 2 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
 3 Chinese Association of Rehabilitation M, Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation M, Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese

Society of Physical M, Rehabilitation. [Recommendations for respiratory rehabilitation of coronavirus disease 2019 in adult]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:308-14.
 4 **Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268-70.
 5 **Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA*

Neurol 2020 ;epub ahead of print.
 6 *Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995-8.
 7 *Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. « Instant paper from the field » on rehabilitation answers to the Covid-19 emergency. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020 ;epub ahead of print.
 8 *Liu K, Zhang W, Yang Y, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract* 2020;39:101166.
 9 Lau HM, Ng GY, Jones AY, et al. A randomised controlled trial of the effectiveness of an exercise training program in patients recovering from severe acute respiratory syndrome. *Aust J Physiother* 2005;51:213-9.
 10 Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020;39:1631-8.
 11 Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG.

Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36.
 12 Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9.
 13 Vitacca M, Carone M, Cini EM, et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration* 2020;1-7.
 14 **Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother* 2020;66:73-82.
 15 Kho ME, Brooks D, Namasivayam-MacDonald A, Sangrar R, Vrkljan B. Rehabilitation for patients with COVID-19. Guidance for Occupational Therapists, Physical Therapists, Speech-Language Pathologists and Assistants. School of Rehabilitation Science, McMaster University 2020 ;epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument

Pneumopathies associées au vapotage

Dr LÉON GENECAND^a et Pr PIERRE-OLIVIER BRIDEVAUX^{b,c}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1511-7

La pneumopathie liée au vapotage est définie par un tableau clinique et radiologique compatible chez un sujet ayant inhalé de la vapeur de cigarette électronique dans les 90 jours, après exclusion des diagnostics différentiels. La sévérité est variable allant d'une atteinte discrète à l'insuffisance respiratoire hypoxémique pouvant conduire au décès. La clinique associe des symptômes généraux, respiratoires et gastro-intestinaux. Le laboratoire montre une leucocytose avec une élévation des marqueurs inflammatoires. L'imagerie thoracique révèle des infiltrats bilatéraux en verre dépoli avec ou sans condensation. Le lavage bronchoalvéolaire peut être utilisé pour préciser le diagnostic et exclure une infection. Les corticostéroïdes constituent le centre du traitement. Des antibiotiques sont souvent administrés en suspectant initialement une atteinte infectieuse.

E-Cigarette associated lung injury

Vaping associated lung injury is defined by a compatible clinical and radiological picture in a patient who smoked an electronic cigarette in the previous 90 days and after exclusion of other conditions, notably infections. The severity varies from mild symptoms to hypoxemic respiratory failure eventually leading to death. The clinical presentation includes general, respiratory and gastrointestinal symptoms. Laboratory findings show leukocytosis with elevated inflammatory markers. Radiological features consist of bilateral ground-glass opacities with or without consolidation. Bronchoalveolar lavage can be used to refine the diagnosis and exclude an infection. Corticosteroids are at the center of therapy. Antibiotics are often given because of the initial suspicion of infection.

INTRODUCTION

La cigarette électronique (cigarette-E) est commercialisée presque universellement pour un usage récréatif ou comme une aide au sevrage tabagique. En effet, le vapotage semble plus sûr que la cigarette traditionnelle, même si les risques à long terme sont inconnus. Une crainte est que le vapotage puisse servir comme porte d'entrée vers le tabagisme. Dans ce contexte, les États-Unis vivent une épidémie d'utilisation de la cigarette-E touchant les jeunes. Parallèlement, une épidémie de pneumopathies associées au vapotage (e-cigarette/Vaping Product Use Associated Lung Injury (EVALI)) s'est déclarée. Fin juin 2019, cinq adolescents avec une insuffisance respiratoire aiguë, des infiltrats pulmonaires bilatéraux et un bilan d'étiologie négatif sont hospitalisés au Children's Hospital of Wisconsin. Tous avaient vapoté dans les jours ou semaines avant l'hospitalisation. Une alerte a alors été lancée.

Par la suite, des cas étaient détectés dans tous les États américains et plusieurs décès étaient constatés. Les cas d'EVALI décrits initialement ont touché surtout des jeunes de sexe masculin utilisant des liquides à base de tétrahydrocannabinol (THC) provenant du marché non régulé. Cependant, d'autres produits à base de nicotine uniquement, ou ne contenant que des arômes, ont également été incriminés. L'acétate de vitamine E (AVE) pourrait être le principal coupable de cette épidémie. Suite au début de celle-ci, les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont rapidement conseillé l'abstinence complète des cigarettes-E.

La première partie de cet article présente le fonctionnement des cigarettes-E et l'épidémiologie de leur consommation. La seconde décrit les mécanismes, la présentation clinique et la prise en charge de l'EVALI. Les risques associés au vapotage sont brièvement abordés. Le but de l'article est de rendre attentif le clinicien sur l'importance d'obtenir une anamnèse d'exposition à la cigarette-E chez les personnes consultant pour des problèmes respiratoires.

CIGARETTE-E ET VAPOTAGE

Définition et histoire du vapotage

La cigarette-E a été commercialisée pour la première fois en Chine en 2004.¹ Aujourd'hui, il existe plus de 460 marques et 7700 liquides différents.¹ En Suisse, la cigarette-E est comprise dans le champ d'application de la loi sur les denrées alimentaires. Le Tribunal administratif fédéral (TAF) a autorisé l'importation et la vente des cigarettes-E contenant de la nicotine en Suisse depuis 2018, à condition qu'elles satisfassent aux réglementations techniques des pays de l'Union européenne.² Toutefois, le vapotage de produits illégaux (THC, «dabs», hallucinogènes) ou échappant aux normes (arômes) semble fréquent chez les adolescents.³ Même si aucune loi fédérale ne régule encore l'âge minimal pour la vente des cigarettes-E et leur publicité, la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil des États (CSSS-CE) a décidé en août 2019 d'élargir l'interdiction de la vente de ces produits aux jeunes de moins de 18 ans partout en Suisse et de renforcer les restrictions à leur publicité.

Fonctionnement des cigarettes-E

Les batteries des cigarettes-E contiennent une résistance chauffant le liquide du réservoir et permettant la génération d'un aérosol qui est inhalé. Les principaux composants des liquides commercialisés légalement sont les arômes, la glycérine, le propylène glycol et la nicotine. De nombreuses autres substances peuvent être ajoutées aux liquides comme le THC, le cannabidiol (CBD) ou l'huile de hasch au butane appelée «dabs»⁴ (ce processus permet l'extraction d'une forme presque pure de THC à partir d'injection de butane dans la plante de cannabis).

^aService de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais, Hôpital de Rennaz, 1847 Rennaz, ^bService de pneumologie, Hôpital de Sion, Hôpital du Valais, 1950 Sion, ^cService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14
leon.genecand@hopitalrivierachablais.ch
pierre-olivier.bridevaux@hopitalvs.ch

Différence entre vapotage et tabac brûlé

Le fonctionnement des cigarettes-E, contrairement aux cigarettes traditionnelles, ne repose pas sur un phénomène de combustion. Ainsi, elles n'émettent ni goudrons ni autres composants prouvés dangereux pour la santé en particulier via un effet carcinogène, athérogène ou pro-inflammatoire. On y retrouve d'autres substances qui sont absentes dans la cigarette traditionnelle et dont certaines ont des effets prouvés ou suspectés négatifs sur la santé lorsqu'elles sont inhalées (propylène glycol, glycérine, acétone, nitrososonnicotine, certains métaux lourds et endotoxines).^{4,5}

Croissance de la consommation des cigarettes-E

La consommation de cigarettes-E a explosé ces dernières années aux États-Unis, particulièrement chez les jeunes, passant de 11,7% en 2017 à 27,5% en 2019 chez les collégiens de 14 à 18 ans.^{6,7} La population adulte américaine semblait préservée avec seulement 3,2% d'utilisateurs en 2018.⁵ En Suisse, le nombre de jeunes de 15 ans ayant fumé une cigarette-E dans les 30 derniers jours passait de 1,3% chez les femmes et 1,8% chez les hommes en 2016 à respectivement 12,9 et 20,6% en 2018. De plus, 34,8% des femmes et 50,9% des hommes de plus de 15 ans avaient essayé le vapotage en 2018 versus respectivement 12,6 et 18,1% en 2016.^{3,8}

Cigarette-E comme aide au sevrage de la cigarette traditionnelle

Dès son apparition, la cigarette-E a rapidement été proposée comme aide au sevrage à la cigarette traditionnelle en vantant un moindre risque pour la santé.⁴ Avec l'épidémie d'EVALI, plusieurs institutions et journaux scientifiques ont appelé à la prudence concernant la sécurité de la cigarette-E.^{9,10} L'European Respiratory Society s'est positionnée contre son utilisation tant pour un usage récréatif que pour l'arrêt du tabac.⁹ Plusieurs États américains ont interdit la vente des cigarettes-E contenant des arômes⁹ et les CDC ont recommandé l'arrêt de leur consommation tant que les causes de l'EVALI n'étaient pas élucidées.¹¹ Certains pays comme l'Inde ont planifié leur interdiction.⁹ L'Angleterre est restée sur sa position de leur utilisation comme moyen possible de sevrage à la cigarette traditionnelle.¹²

PNEUMOPATHIE ASSOCIÉE AU VAPOTAGE (EVALI)

Définition

Face à un patient présentant des symptômes respiratoires aigus ou subaigus, les critères diagnostiques de l'EVALI «confirmée» sont les suivants: 1) l'utilisation de cigarette-E dans les 90 jours, 2) des infiltrats pulmonaires bilatéraux à l'imagerie et 3) l'exclusion d'une cause alternative telle qu'une infection, une maladie rhumatismale (arthrite, connectivite et vasculite), une néoplasie ou une insuffisance cardiaque.

Les critères diagnostiques de l'EVALI «probable» sont identiques à l'exception de deux points: 1) les examens complémentaires les plus sensibles pour exclure une infection ne sont pas réalisés ou contre-indiqués, toutefois, le clinicien considère celle-ci comme peu probable et 2) un agent infectieux est retrouvé (culture ou PCR positive) mais sa présence ne peut expliquer isolément l'ensemble du tableau clinique.

Épidémiologie de l'EVALI

L'épidémie d'EVALI a probablement débuté en juin 2019 avec un pic en septembre, puis une diminution du nombre de cas jusqu'en décembre.¹³ Une augmentation des consultations en urgence liée à l'utilisation de cigarette-E et associée aux symptômes «dyspnée» ou «douleurs thoraciques» est déjà notée depuis janvier 2017 jusqu'à ce jour.¹³ En date du 7 janvier 2020, on notait 2602 cas d'EVALI dont 57 décès. La majorité était des hommes et 78% avaient moins de 35 ans.^{14,7} La présentation clinique était variable allant d'une symptomatologie discrète pouvant être gérée en ambulatoire à une insuffisance respiratoire hypoxémique nécessitant des soins intensifs, voire une ventilation mécanique, et pouvant mener au décès.^{5,14,15} La seule comorbidité fréquemment retrouvée était l'asthme.^{5,15} La plupart des cas avaient consommé des cigarettes-E dans les jours ou semaines précédant les premiers symptômes.^{5,16,17} Les cas où le vapotage remontait à plus d'un mois étaient rares. Dans ce cadre, il a été proposé de reconsidérer la durée d'exposition à 30 jours.¹⁶ Les liquides non régulés à base de THC étaient les plus fréquemment retrouvés dans les cas d'EVALI.^{5,15-17} Cependant, des liquides contenant uniquement de la nicotine ou des arômes ont été incriminés.^{16,5} La composition des cigarettes-E de 1782 patients atteints d'EVALI est décrite dans le **tableau 1**.¹⁴

Causes de l'EVALI

Une étude récente sur 18 États américains a collecté 51 prélèvements de lavages bronchoalvéolaires (LBA) de patients avec un diagnostic confirmé ou probable d'EVALI et les a comparés avec des LBA témoins.¹⁸ L'AVE a été retrouvé chez 93% (48/51) des cas d'EVALI et aucun des témoins. Les trois cas d'EVALI où l'AVE n'était pas retrouvé étaient classifiés comme «probables» et présentaient des maladies alternatives pouvant expliquer l'atteinte pulmonaire. Cette enquête amène l'AVE comme principal agent causal de l'EVALI. Ce toxique pourrait induire une réaction inflammatoire pulmonaire via une action sur le surfactant pulmonaire ou par la production de cétènes connus pour être des toxiques pulmonaires.¹⁸ De manière intéressante, l'AVE est apparu sur le marché non régulé fin 2018 comme épaississant des liquides des cigarettes-E.¹⁸

D'autres hypothèses pour la pathogenèse de l'EVALI ont été proposées: la première est la contamination microbienne des contenus des cigarettes-E.¹⁹ En effet, des composants de la paroi fongique (β -D-Glucan) ont été détectés dans 25 produits de la marque JUUL parmi 54 échantillons analysés au hasard sur le marché (46%), mais aucun lien entre cette contamination et le développement d'une infection fongique ou l'induction d'une inflammation au niveau pulmonaire chez

TABLEAU 1					
Composition des liquides de cigarettes-E de 1782 patients admis pour EVALI ¹					
THC et autres substances	Nicotine et autres substances	THC et nicotine	THC exclusivement	Nicotine exclusivement	Pas de nicotine ni de THC
80%	54%	40%	35%	13%	5%

EVALI: Vaping Product use Associated Lung Injury; THC: tétrahydrocannabinol.

les sujets atteints d'EVALI n'a été démontré. La seconde est l'induction d'une pneumonie lipidique exogène par l'inhalation d'huiles.²⁰ Trois cas plus anciens de pneumonies lipidiques associées à la cigarette-E ont été publiés.¹ Ils se basaient sur la présence de macrophages chargés de lipides au LBA pour affirmer le diagnostic. Cependant, la pneumonie lipidique classique se manifeste typiquement par une réponse inflammatoire moins importante que celle retrouvée dans les cas d'EVALI.²¹ De plus, les macrophages chargés de lipides sont non spécifiques pouvant être retrouvés dans d'autres pathologies pulmonaires aiguës.^{22,20} Finalement les biopsies pulmonaires et les autopsies récentes de cas d'EVALI ne soutiennent pas l'hypothèse de la pneumonie lipidique.²³ À noter que la variabilité de composition des liquides de vapotage et l'action de la pyrolyse rendent la recherche d'un agent causal spécifique difficile. En effet, les composants des liquides, quand ils sont soumis à une température élevée, ont le potentiel de générer des composants chimiques secondaires qui pourraient par eux-mêmes causer des EVALI.

Clinique

Quatre séries de cas publiées aux États-Unis en 2019 (53 cas dans le Wisconsin et l'Illinois, 60 dans l'Utah, 12 à Rochester (Minnesota) et 6 à Pittsburgh (Pennsylvanie)) servent de références pour les **tableaux 2, 3 et 4** qui décrivent la clinique, le laboratoire, le LBA, le traitement et les issues cliniques des cas d'EVALI.^{5,15-17}

La symptomatologie est pulmonaire, gastro-intestinale et générale.^{5,15-17} Plus rarement, une odynophagie, une congestion nasale, une épistaxis et des céphalées sont notées.^{5,16} Les symptômes commencent typiquement plusieurs jours avant la première consultation.^{5,16} Les patients ont fréquemment reçu un antibiotique empirique en ambulatoire qui n'a pas arrêté la progression des symptômes.⁵ L'examen clinique montre une désaturation, une tachypnée, une tachycardie et un état fébrile.^{5,15,16} La présentation clinique et les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints d'EVALI sont résumées dans le **tableau 2**.

Laboratoire et microbiologie

Le laboratoire montre une leucocytose à prédominance neutrophilique et une élévation importante des paramètres inflammatoires (c'est-à-dire CRP, vitesse de sédimentation (VS) et procalcitonine (PCT)).^{5,15,16} Les dépistages des maladies immunologiques par les facteurs antinucléaires (FAN), les anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et les anticorps antimembranes basales glomérulaires sont négatifs.^{5,16,15}

L'évaluation de l'EVALI nécessite un bilan sanguin et microbiologique large et systématique incluant hémocultures, culture d'expectoration, RT-PCR (reverse transcription polymérase chain reaction) (frottis nasopharyngé/LBA) d'un panel de virus respiratoires comprenant *Influenza A* et *B* en période d'épidémie et les antigènes urinaires à la recherche de *Legionella pneumophila* et *Streptococcus pneumoniae*.²⁴ Dans le contexte actuel, le Covid-19 devrait être exclu selon les guidelines locales. Un dépistage du VIH est recommandé.^{5,16,17} D'autres examens peuvent être ajoutés en fonction de la suspicion

TABEAU 2 Caractéristiques cliniques à l'admission

méd : médiane ; iq : écart interquartile ; ND : non disponible.

^a mesuré chez 23 patients ; ^b mesuré chez 21 patients.

	Layden et coll. ⁵	Blagev et coll. ¹⁵	Kalininskiy et coll. ¹⁶
N total	53	60	12
Âge, méd (iq) ou [min max]	19 [16-53]	27 (22-36)	27 (21-35)
Sexe masculin, n (%)	44 (83%)	48 (80%)	7 (58%)
Anamnèse d'asthme, n (%)	16 (30%)	14 (23%)	3 (25%)
Dépression ou anxiété, n (%)	18 (34%)	19 (32%)	4 (33%)
Durée des symptômes précédant l'admission médiane (iq) ou [min max]	6 [0-61]	6 [3-9]	7 [6,5-10]
Symptômes respiratoires, n (%)	52 (98%)	59 (98%)	11 (92%)
Dyspnée	46 (87%)	51 (85%)	10 (91%)
Douleurs thoraciques	29 (55%)	26 (43%)	ND
Douleurs pleurétiques	20 (38%)	21 (35%)	6 (55%)
Toux	44 (83%)	47 (78%)	9 (82%)
Hémoptysie	6 (11%)	7 (12%)	1 (9%)
Symptômes gastro-intestinaux, n (%)	43 (81%)	54 (90%)	11 (92%)
Nausée	37 (70%)	45 (75%)	7 (91%)
Vomissement	35 (66%)	43 (72%)	10 (91%)
Diarrhées	23 (43%)	ND	3 (27%)
Douleurs abdominales	23 (43%)	28 (47%)	3 (27%)
Symptômes et signes généraux, n (%)	53 (100%)	53 (88%)	12 (100%)
Sensation de fièvre	43 (81%)	46 (78%)	10 (83%)
Frissons	31 (58%)	28 (48%)	9 (75%)
Perte de poids	14 (26%)	7 (12%)	3 (25%)
Fatigue ou malaise	24 (45%)	29 (48%)	ND
Fièvre ($\geq 38,0^\circ$)	15 (29%)	34 (57%)	9 (75%)
Tachypnée (≥ 20)	34 (64%)	43 (72%)	3 (25%)
Désaturation ($< 94\%$)	36 (69%)	50 (87%)	9 (75%)
Tachycardie (≥ 100 min)	34 (64%)	50 (83%)	8 (67%)
Laboratoire			
Leucocytes ($> 11\,000/\text{mm}^3$), n/N (%)	45/52 (87%)	46/60 (77%)	8/12 (67%)
Neutrophiles $> 80\%$ de leucocytes, n/N (%)	34/36 (94%)	ND	ND
Vitesse de sédimentation > 30 mm/h, n/N (%)	14/15 (93%)	21/21 (100%)	5/6 (83%)
Protéine C réactive mg/l, méd (iq)	ND	31 (21-33) ^a	23,2 (14,9-34,7)
Procalcitonine $\mu\text{g/l}$, méd (iq)	0,58 (ND) ^b	0,30 (0,09-0,74)	1,59 (0,08-4,43)

clinique (RT-PCR pour *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*, antigènes fongiques dont *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* sp., RT-PCR pour *Pneumocystis jiroveci*, *Brain Natriuretic Peptide*, recherche d'une hématurie en cas de suspicion de vasculite).

Un test de toxicologie urinaire à la recherche de THC peut être utile pour confirmer l'exposition.¹⁶

Le **tableau 2** résume les résultats de laboratoire des quatre séries de cas publiées en 2019.

Imagerie

La définition actuelle de l'EVALI nécessite la présence d'infiltrats pulmonaires bilatéraux, diffus.⁵ Une revue de littérature a retrouvé quatre « patterns » radiologiques:²⁵

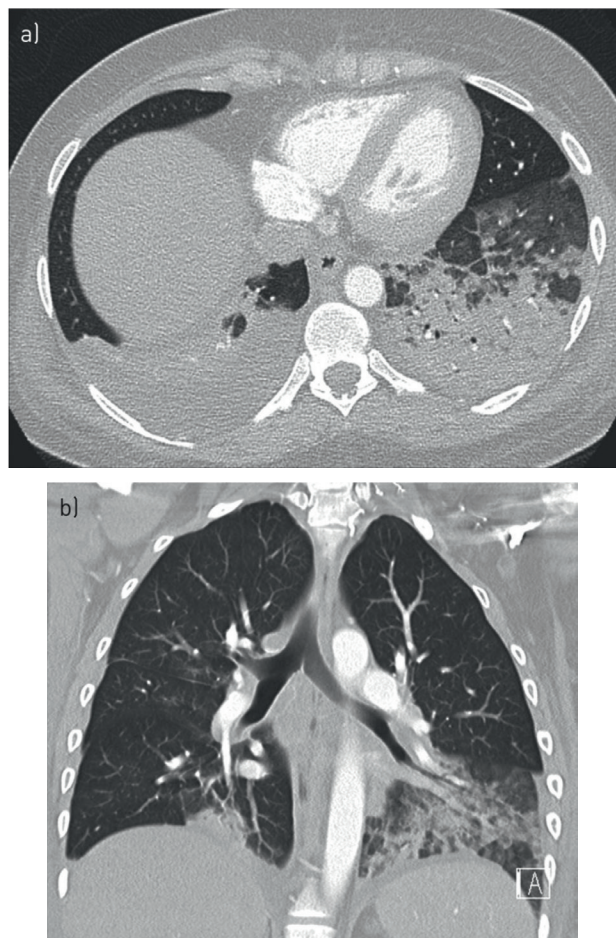
1. Des infiltrats diffus en verre dépoli épargnant parfois la zone sous-pleurale.^{5,15-17}
2. Des consolidations alvéolaires en particulier au niveau basal.^{15,17}
3. Des condensations nodulaires périphériques.¹⁷
4. Des réticulations associées à du verre dépoli et des bronchiectasies de traction.^{16,17}

De plus, on peut retrouver des pneumothorax,^{5,15,17} des pneumomédiastins,^{5,15,17} des épanchements pleuraux^{5,16,17} et des adénopathies médiastinales.^{16,17}

Un cas d'imagerie représentatif du pattern n° 2 est montré dans la **figure 1**.

FIG 1 CT-scan thoracique injecté d'un patient souffrant d'EVALI

CT-scan: tomodensitométrie; EVALI: Vaping Product use Associated Lung Injury. a) coupe axiale; b) reconstruction coronale montrant un épanchement pleural droit, des foyers de condensation alvéolaire et de verre dépoli bilatéraux de distribution péribronchovasculaire, périlobulaire et lobaire.



(Reproduite avec la permission de l'éditeur (© ERS 2020: European Respiratory Journal 552 1902076; DOI: 10.1183/13993003.02076-2019)).²⁶

Lavage bronchoalvéolaire

La numération cellulaire du LBA montre une alvéolite macrophagique^{16,17} ou neutrophilique.^{5,15} Dans deux cas, une prédominance d'éosinophiles a été notée.¹⁵ Des macrophages chargés de lipides sont fréquemment retrouvés.¹⁵ La microbiologie élargie est typiquement négative.^{5,15,16} Dans une série, 4 LBA ont montré des streptocoques alpha-hémolytiques, considérés comme des contaminants. La réalisation d'un LBA peut comporter des risques dans l'EVALI en induisant une péjoration de l'hypoxémie ou un bronchospasme.²⁷ Les résultats des LBA disponibles pour les quatre séries de cas publiées sont décrits dans le **tableau 3**.

Pathologie

Quand elles sont effectuées, les biopsies transbronchiques et chirurgicales ont montré des foyers de pneumonie organisante ou un dommage alvéolaire diffus.^{5,23} Aucun élément trouvé à ce jour n'est pathognomonique.²³ Des macrophages chargés de cholestérol sont souvent retrouvés.⁵ D'autres éléments pathologiques ont été décrits tels que des granulomes dans le tissu interstitiel et péribronchiolaire, comparables à ceux retrouvés en cas de pneumopathie d'hypersensibilité⁵ ou une pneumonie organisante fibrineuse aiguë.²⁸

TABLEAU 3 Résultats des LBA des patients avec EVALI

EVALI: Vaping Product use Associated Lung Injury; méd: médiane; iq: écart interquartile; LBA: lavages bronchoalvéolaires; N*: coloration spéciale effectuée; ND: non disponible.

^a 4 foyers streptocoques alpha hémolytiques.

	Layden et coll. ⁵	Blagev et coll. ¹⁵	Kalininskiy et coll. ¹⁶	Triantafyllou et coll. ¹⁷
N total	53	60	12	6
Bronchoscopie avec LBA, n (%)	24 (45%)	19 (32%)	4 (33%)	2 (33%)
Type d'alvéolite				
Macrophagique	ND	4/19 (21%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)
Neutrophilique	ND	12/19 (63%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Éosinophilique	ND	2/10 (11%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Microbiologie positive	ND	4/19 ^a (21%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Répartition alvéolaire				
Leucocytes n/μl (iq)	ND	279 (101-520)	ND	330 (280-380)
Macrophages, méd (iq)	21% (2-68)	21% (9-25)	ND	60% (51-69)
Macrophages chargés de lipides n/N*	7/7 (100%)	8/9 (89%)	ND	ND
Neutrophiles, méd (iq)	65% (10-91)	61% (38-69)	ND	12% (11-13)
Lymphocytes, méd (iq)	7% (1-40)	12% (7-19)	ND	20% (8-31)
Rapport CD4/CD8	ND	2,43 (1,16-2,79)	ND	ND
Éosinophiles, méd (iq)	0 (0-6)	0,5% (0-4)	ND	1% (0-2)

Démarche diagnostique

Le diagnostic différentiel initial inclut la pneumonie d'origine infectieuse, les pneumopathies d'origine immunologique (notamment la polyarthrite rhumatoïde, la dermatopolymyosite, la sclérodermie systémique, le syndrome de Sjögren, les vasculites à ANCA), les néoplasies, la pneumopathie d'hyper-sensibilité, la pneumonie aiguë à éosinophiles, la pneumonie lipidique, les pneumopathies interstitielles idiopathiques et l'œdème pulmonaire cardiogénique. Il s'agit avant tout d'exclure une cause infectieuse. La démarche diagnostique actuelle, basée sur des opinions d'experts, est décrite dans la **figure 2**.

Traitement

Actuellement, aucun essai clinique contrôlé n'est publié permettant d'opter pour une thérapie fondée sur des preuves. Le traitement de l'EVALI se base sur l'expérience pragmatique obtenue à partir des séries de cas publiées.

Les symptômes initiaux de l'EVALI ne pouvant être distingués de ceux d'une pneumopathie infectieuse, un traitement anti-

biotique est empiriquement administré. Le spectre antibiotique utilisé est celui de la pneumonie communautaire.

Les corticostéroïdes systémiques sont administrés à une majorité de patients. La décision de traiter ne devrait pas être systématique. Le dosage et la durée de la corticothérapie dépendent de l'appréciation du risque/bénéfice par le clinicien, de la sévérité de la clinique¹⁵ et varient selon les séries.^{5,15,16} Les cas sévères reçoivent fréquemment un traitement initial intraveineux à haute dose suivi par un schéma dégressif. Les cas moins sévères sont traités par corticothérapie orale.¹⁵ Basé sur leur expérience, Kalininskiy et coll. ont proposé pour les cas sévères un schéma de méthylprednisolone IV 40 mg toutes les 6 heures avec un passage oral dès amélioration clinique et un schéma dégressif sur 2 semaines. Dû aux nombres de cas limités à ce jour et à l'absence d'études évaluant l'efficacité des corticostéroïdes, aucune recommandation concernant la posologie ou la durée de traitement n'a pu être émise.¹⁵ Les traitements administrés dans les séries publiées sont décrits dans le **tableau 4**.

De nombreux cas ont nécessité une oxygénothérapie, une ventilation non invasive ou encore une ventilation mécanique.²⁹ Les traitements de support et les issues cliniques à court terme sont décrits dans le **tableau 4**.

Finalement, l'arrêt de la cigarette-E doit être recommandé.^{5,15,29}

Évolution clinique à moyen et long termes

Un taux de réadmission de 2,7% a été noté après la sortie de l'hôpital dont plus de 25% dans les 2 jours après la sortie.¹¹ De plus, 7 patients (13,5%) sont décédés après leur sortie de l'hôpital.¹¹ Les facteurs de risque de réadmission et de décès étaient un âge avancé, la présence de comorbidités et la sévérité de la présentation initiale.¹¹ Dans ce cadre, les CDC ont proposé de surveiller les patients et d'obtenir une stabilité clinique d'au moins 24-48 heures avant la sortie.²⁹

L'évolution à long terme est inconnue. Certains patients ont complètement récupéré au niveau clinique, radiologique et fonctionnel.¹⁶ Chez d'autres, la persistance d'une dyspnée, d'infiltrats pulmonaires ou d'un trouble de la capacité de transfert du monoxyde de carbone est notée.¹⁵

AUTRES COMPLICATIONS LIÉES AU VAPOTAGE

Les pneumopathies décrites durant l'épidémie d'EVALI avaient déjà été sporadiquement rapportées.¹ D'autres maladies respiratoires en lien avec le vapotage ont été rapportées (bronchite, bronchiolite respiratoire avec ou sans pneumopathie interstitielle).¹

On note aussi des explosions du dispositif de vapotage entraînant des dégâts maxillo-faciaux importants³⁰ ou des brûlures par contact avec le dispositif en surchauffe.³¹

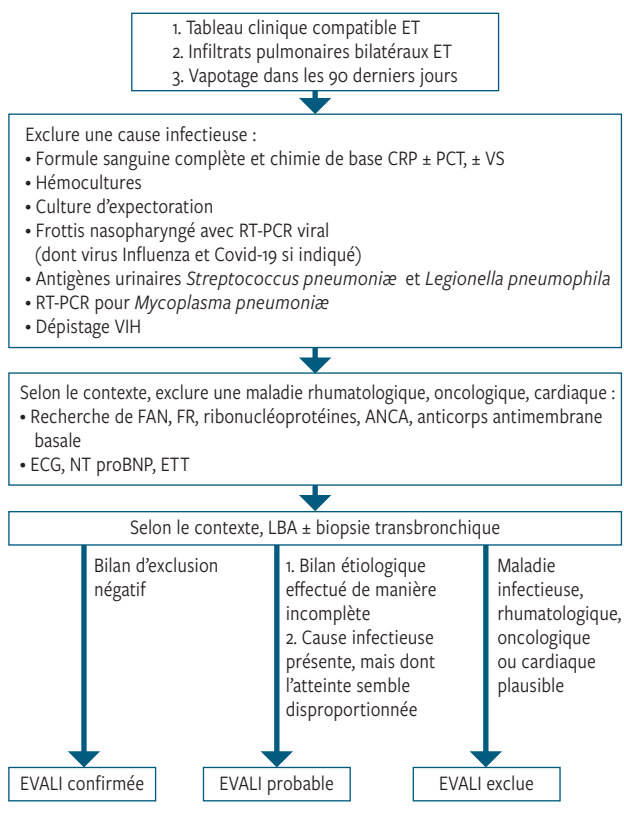
Les risques de développement de maladies oncologiques, cardiovasculaires, fœtotoxique, pulmonaire chronique telle que l'asthme ou la BPCO sont inconnus.³²

FIG 2

Démarche diagnostique de l'EVALI basée sur des opinions d'experts¹⁶

La démarche telle qu'elle apparaît ci-dessous a été modifiée selon les protocoles locaux.

ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; ETT; échocardiographie transthoracique; EVALI: E cigarette or vaping product use Associated Lung Injury; FAN: facteurs antinucléaires; FR: facteur rhumatoïde; LBA: lavage bronchoalvéolaire; PCT: procalcitonine; RT-PCR: Real-Time Polymerase Chain Reaction; VS: vitesse de sédimentation.



TABEAU 4 Traitements et évolution clinique à court terme

IV: intraveineux; ND: non disponible; méd: médiane; iq: écart interquartile.

^a en général durée prolongée (par ex 6 semaines); ^b antibiothérapie durant l'hospitalisation ou auparavant.

	Layden et coll. ⁵	Blagev et coll. ¹⁵	Kalininskiy et coll. ¹⁶	Triantafyllou et coll. ¹⁷
N total	53	60	12	6
Traitement				
Antibiothérapie ^b , n/N (%)	45/50 (90%)	54/60 (90%)	11/12 (92%)	6/6 (100%)
Corticostéroïdes systémiques n/N (%)	46/50 (92%)	57/60 (95%)	8/12 (67%)	La plupart des patients
Corticostéroïdes IV n/N (%)	38/46 (83%)	42/60 (70%)	ND	0/6
Méthylprednisolone IV (dose initiale), mg/jour	ND	125 (120-240)	240	ND
Prednisone orale, mg/jour	ND	40 (40-60)	ND	40 (40-60)
Durée (j) de la corticothérapie, méd (iq)	Min 7 jours ^a	11 (6-18)	24,5 (19,3-29,8)	4 (ND)
Oxygénothérapie, n (%)	46 (87%)	53 (88%)	ND	ND
Hospitalisation, n (%)	50/53 (94%)	54/60 (90%)	ND	ND
Admission aux soins intensifs, n (%)	31 (58%)	33 (55%)	8 (67%)	ND
Ventilation non invasive, n (%)	19 (36%)	17 (28%)	1 (8%)	ND
Ventilation mécanique, n (%)	17 (32%)	10 (17%)	1 (8%)	ND
Évolution clinique à court terme				
Amélioration clinique documentée sous corticostéroïdes	30/46 (65%)	48/57 (84%)	ND	ND
Durée d'hospitalisation – jours (iq) [min max]	6 [1-25]	5 [3-8]	ND	ND
Décès	1/53 (2%)	2/60 (2%)	0/12 (0%)	

MISE EN PERSPECTIVE

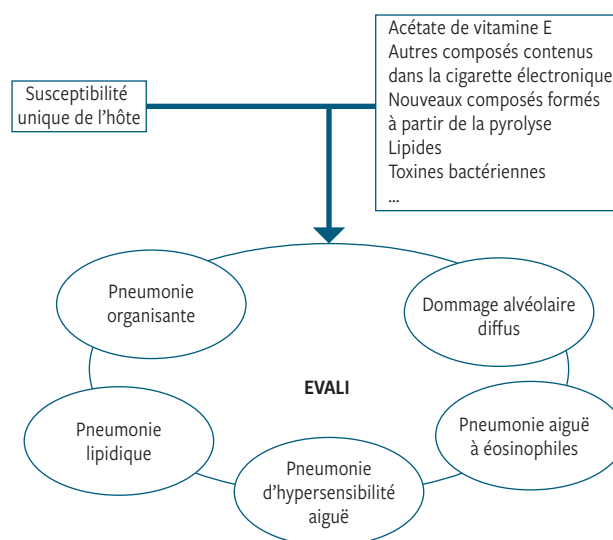
Après les cas d'EVALI aux États-Unis, au Japon et au Canada,²⁶ un premier cas a été diagnostiqué en Europe.²⁸ La définition actuelle de l'EVALI regroupe probablement différentes entités physiopathologiques dont le point commun est l'exposition à la cigarette-E. Plusieurs phénotypes pathologiques, radiologiques et cliniques distincts ont émergé depuis le début de l'épidémie, suggérant que les causes de l'EVALI sont multiples. Certains phénotypes rappellent la pneumonie aiguë à éosinophiles, d'autres la pneumonie organisée, le dommage alvéolaire diffus, la pneumonie lipidique ou la pneumopathie d'hypersensibilité aiguë.^{5,15-17,23} La **figure 3** résume les différents phénotypes pathologiques de l'EVALI.

CONCLUSION

Une épidémie d'utilisation de cigarettes-E touche actuellement les adolescents et les jeunes adultes. La croissance des cas d'EVALI aux États-Unis accompagne l'augmentation rapide du vapotage. Bien que des produits non régulés contenant du THC semblent être au premier plan de l'épidémie d'EVALI, une grande variété de produits légaux a été incriminée. L'AVE pourrait être le dénominateur commun à la source de l'épidémie d'EVALI aux États-Unis. La présentation clinique est variable allant de symptômes anodins traités en ambulatoire à une insuffisance respiratoire pouvant mener au décès. Le clinicien (pédiatre, médecin de premier recours ou urgentiste) devrait systématiquement s'interroger sur l'exposition au vapotage, en particulier face à un jeune patient consultant pour des symptômes respiratoires. Les services de santé

FIG 3 Physiopathologie de l'EVALI

La physiopathologie complexe de l'EVALI associe des éléments pathologiques en faveur de la pneumonie organisée,^{5,23} des dommages alvéolaires diffus^{5,23} et d'une pneumonie d'hypersensibilité²⁷ ainsi que des éléments au lavage bronchoalvéolaire en faveur d'une pneumonie lipidique¹ ou d'une pneumonie à éosinophiles.¹⁵ Le recoupement de ces différents phénotypes est inconnu mais existe probablement.
EVALI: Vaping Product use Associated Lung Injury.



publique et l'État ont un rôle important d'information et de régulation de la cigarette-E.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'EVALI doit être évoquée chez les consommateurs de cigarettes électroniques (cigarettes-E) présentant des symptômes respiratoires et des infiltrats pulmonaires bilatéraux
- La cigarette-E peut induire des pneumopathies sévères. Les présentations possibles sont extrêmement hétérogènes
- Une anamnèse d'utilisation de cigarette-E devrait être intégrée à la pratique clinique au même titre que la cigarette traditionnelle
- Au-delà de l'éviction, le traitement optimal de l'EVALI reste incertain et se base souvent sur les corticostéroïdes

IMPLICATIONS POUR LA SANTÉ PUBLIQUE

- Une épidémie d'utilisation de la cigarette électronique (cigarette-E) touche actuellement les jeunes
- Une régulation des produits contenus dans la cigarette-E est essentielle, même si un important marché illégal existe
- Une information de qualité doit cibler les populations les plus à risque (adolescents, jeunes adultes) sur les risques du vapotage

STRATÉGIES DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Une recherche de littérature a été effectuée sur PubMed avec les termes suivants: [«vaping» OR «e-cigarettes» OR «electronic cigarettes»] AND [«pneumopathy» OR «pulmonary lesions» OR «lung injury» OR «EVALI» OR «lipoid pneumonia» OR «organizing pneumonia» OR «eosinophilic pneumonia» OR «hypersensitivity pneumonitis» OR «bronchiolitis»]. La bibliographie des articles extraits de PubMed a été revue et les articles d'intérêt ayant échappé à la recherche initiale ont été inclus dans un deuxième temps.

- Landman ST, Dhaliwal I, Mackenzie CA, et al. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *CMAJ* 2019; 191:E1321-31.
- Suisse C. Cigarettes électroniques [En ligne].; 2020 [cited 2020 01 10]. Disponible sur : www.blv.admin.ch/blv/fr/home/gebrauchsgegenstaende/e-zigaretten.html
- Delgrande Jordan M, Schneider E, Eichenberger Y, Kretschmann A. La consommation de substances psychoactives des 11 à 15 ans en Suisse – Situation en 2018 et évolutions depuis 1986. Résultats de l'étude Health Behaviour in School-aged Children (HBSC). Lausanne: Addiction Suisse; 2019.
- Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL. E-cigarettes-An unintended illicit drug delivery system. *Drug Alcohol Depend* 2018;192:98-111.
- ** Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2019;382:903-11.
- Kirby T. Concerns over increased vaping in schoolchildren. *Lancet Respir Med* 2019;7:211-2.
- King BA, Jones CM, Baldwin GT, Briss PA. The EVALI and Youth Vaping Epidemics – Implications for Public Health. *N Engl J Med* 2020;382:689-91.
- Kuendig H, Notari L, Gmel G. Cigarette électronique et autres produits du tabac de nouvelle génération en Suisse en 2016 – Analyse des données du Monitoring

- suisse des addictions. Lausanne: Addiction Suisse; 2017.
- The Lancet. E-cigarettes: time to realign our approach? *Lancet* 2019;394:1297.
- Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, et al. Characteristics of Patients Experiencing Rehospitalization or Death After Hospital Discharge in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use – Associated Lung Injury – United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;68:1183-8.
- Newton JN. Time for The Lancet to realign with the evidence on e-cigarettes? *Lancet* 2019;394:1804-5.
- Harnett KP, Kite-Powell A, Patel MT, et al. Syndromic Surveillance for E-Cigarette, or Vaping, Product Use – Associated Lung Injury. *N Engl J Med* 2020;382:766-72.
- Medecine NEJo. Lung Injury Associated with Electronic Cigarettes, or Vaping [En ligne]. 2019. Disponible sur : https://interactives.nejm.org/file/cdc_vaping/index.html.
- ** Blagev DP, Harris D, Dunn AC, et al. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2019;394:2073-83.
- Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, et al. E-cigarette, or vaping, product use

- associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med* 2019;7:1017-26.
- Triantafyllou GA, Tiberio PJ, Zou RH, et al. Vaping-associated Acute Lung Injury: A Case Series. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1430-1.
- ** Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2019; epub ahead of print.
- Lee MS, Christiani DC. Microbial toxins in Nicotine Vaping Liquids. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; epub ahead of print.
- Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, et al. Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. *N Engl J Med* 2019;381:1488-9.
- Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, et al. Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:103-9.
- Marsden L, Michalick ZD, Christensen ED. More on the Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med* 2020;382:387-8.
- Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). *Am J Clin Pathol* 2020; 153:30-9.
- Russell CD, Cevik M. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use. *N Engl J Med* 2019;382:385-6.
- Henri TS, Kanne JP, Kligerman SJ.

- Imaging of Vaping-associated Lung disease. *N Engl J Med* 2019;381:1486-7.
- Casanova GS, Amaro R, Soler N, et al. An imported case of e-cigarette or vaping associated lung injury in Barcelona. *Eur Respir J* 2020;55.
- Diaz CD, Carroll BJ, Hemyari A. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use. *N Engl J Med* 2020;382:384-5.
- Lu MA, Jabre NA, Mogayzel PJ. Vaping-Related Lung Injury in an Adolescent. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; epub ahead of print.
- Evans ME, Twentymen E, Click ES, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Professionals Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and for Reducing the Risk for Rehospitalization and Death Following Hospital Discharge. *MMWR* 2020;68:94.
- Katz MG, Russell KW. Injury from E-cigarette explosion. *N Engl J Med* 2019;380:2460.
- Jones CD, Ho W, Gunn E, et al. E-cigarette burn injuries: Comprehensive review and management guidelines proposal. *Burns* 2019;45:763-71.
- Public health consequences of E-Cigarettes. Conclusions by level of evidence. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine 2018; epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument

Plan de santé mentale du canton de Fribourg: une approche systémique pour élaborer une politique publique

PHILIPPE VALLAT*, PATRICE GUEX*, CHRISTEL ZUFFEREY et ISABELLE GOTHUEY

Rev Med Suisse 2020; 16: 1518-21

INTRODUCTION

Elaborer un concept de santé mentale recouvre un champ multi-institutionnel et touche toutes les strates de la société. Pour élaborer son plan cantonal de santé mentale, le Service de la santé publique (SSP) du canton de Fribourg a débuté sa démarche en établissant une description de l'offre cantonale existante en matière de santé mentale. Il a poursuivi par une analyse des besoins, une étude de la littérature scientifique, une analyse des données d'enquête dans la population suisse et par une recherche d'informations auprès des autres cantons. Parmi cette profusion de données, il s'est avéré difficile de dégager des priorités et des besoins clairs. Pour sortir de ces impasses (obtenir toujours plus d'informations conduit à plus de confusion), le SSP a alors mandaté un accompagnement externe pour identifier les besoins, formuler les objectifs du futur Plan cantonal de santé mentale et obtenir un consensus parmi les décideurs.

MÉTHODE ET DÉFINITION

La démarche choisie comporte d'une part une modélisation qualitative¹⁻³ du système «santé mentale», ce afin de comprendre la dynamique du système, et d'autre part un travail en intelligence collective,^{4,5} la dynamique de groupe étant au service de la cocréation du modèle. Le projet s'est déroulé sur une période d'un an, en sollicitant un groupe de travail pour une série de huit ateliers d'un demi-jour.

La santé mentale est définie dans le système comme un niveau de bien-être subjectif, l'exercice des capacités mentales et la qualité des relations avec le milieu. Elle résulte d'interactions entre des facteurs de trois ordres: des facteurs biologiques, relatifs aux

caractéristiques génétiques et physiologiques de la personne, psychologiques, liés aux aspects cognitifs, affectifs et relationnels, et contextuels qui ont trait aux relations entre la personne et son environnement.⁶

MODÉLISATION SYSTÉMIQUE QUALITATIVE

Une modélisation systémique qualitative est une transcription abstraite et descriptive de tout ou partie d'une réalité concrète telle que perçue par des observateurs. Toute modélisation est partielle

et subjective.^{7,8} La modélisation décrit la problématique actuelle qu'on souhaite résoudre sous forme d'un ensemble de variables interconnectées de manière dynamique. Ces connexions comportent une *polarité* (plus de «variable A» conduit à plus ou moins de «variable B»), une *intensité* (faible, moyenne ou forte) et un *délai* (court, moyen ou long terme). La dynamique du système est décrite par différentes boucles de rétroactions,⁸ les boucles de renforcement ou feedbacks positifs (**figure 1**) et les boucles de régulation ou feedbacks négatifs (**figure 2**).

La modélisation systémique passe par quatre étapes de travail: 1) définition de la

	FIG 1	Boucle de renforcement, conduisant vers une croissance exponentielle ou un effondrement	
--	--------------	--	--

Renforcement de la structure

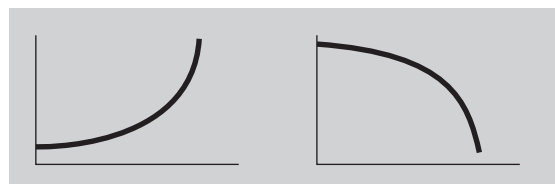
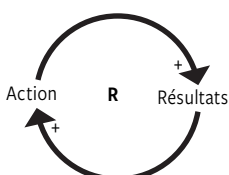
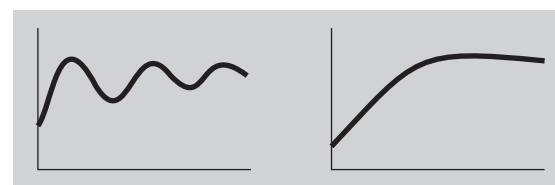
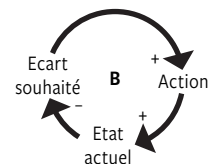
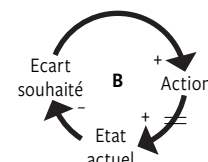


	FIG 2	Boucle de régulation conduisant vers un objectif stabilisé avec ou sans oscillation	
--	--------------	--	--

Stabilisation de la structure



Stabilisation retardée de la structure



* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

TABLEAU 1 Variables du système «santé mentale»

Var1	Amélioration de la santé mentale
Var2	Environnement immédiat malsain
Var3	Regard stigmatisant de la société
Var4	Appauvrissement des liens sociaux
Var5	Sentiment de sécurité
Var6	Bonne santé physique
Var7	Déséquilibre entre vie privée et activité
Var8	Comportements favorables à la santé
Var9	Inégalité des chances
Var10	Niveau de formation
Var11	Conditions de travail et de formation favorables à la santé
Var12	Événements critiques de l'existence
Var13	Capacité financière
Var14	Diminution des normes sociales explicites et structurantes pour l'individu
Var15	Ressources constitutives de la personne
Var16	Offres socio-sanitaires répondant de manière incomplète aux besoins
Var17	Manque de cohérence entre les politiques publiques sectorielles
Var18	Accès à l'emploi
Var19	Qualité de la collaboration entre professionnels

variable centrale représentative de la problématique; 2) identification des variables clés qui ont, directement ou indirectement, un lien avec la variable centrale; 3) définition des relations de causalité entre les variables et 4) interprétation et analyse du système et de sa dynamique.

Résultats de la modélisation

Lors des deux premières étapes de la modélisation, 19 variables ont été identifiées, chacune faisant l'objet d'une définition explicite et ayant été agrégée à partir des données recueillies. L'amélioration de la santé mentale (V1) a été définie comme la variable centrale du système (**tableau 1**).

Lors de la troisième étape de la modélisation, les connexions entre les variables ont été définies. Pour comprendre la dynamique du système et le rôle de chacune des variables, celles-ci sont ensuite positionnées dans un graphique en fonction de leur degré de connexion (le nombre de relations avec les autres variables, axe vertical) et de leur degré de passivité ou activité dans le système (selon qu'elles absorbent les effets des autres variables ou agissent sur les autres variables, axe horizontal) (**figures 1 et 2**). La caractérisation des variables du système santé mentale a donné les résultats mentionnés dans la **figure 3**.

RÔLE DES VARIABLES IDENTIFIÉES ET DYNAMIQUE DU SYSTÈME (figure 3)

La majorité des variables ont un rôle clair et marqué. Mais il n'existe pas de

variable qui soit active et fortement connectée, qui puisse être un important levier de changement dans le système à court terme. Il n'existe pas non plus de variable qui soit passive et faiblement connectée, ceci signifie que le système ne comporte pas d'objectif à atteindre sur le long terme, de l'ordre de la vision ou de l'innovation.

Le système semble être en équilibre, à maturité, avec une faible dynamique. La variable centrale *Amélioration de la santé mentale* (V1) est fortement connectée et neutre. Elle retransmet les forces qu'elle reçoit de manière équivalente en retour dans le système. Ainsi, si aucune intervention n'est entreprise ou si aucun nouvel événement ne vient l'affecter, le système maintient la situation actuelle qui considère les offres existantes.

La variable *Sentiment de sécurité* (V5) est définie comme l'impression subjective ressentie par celui qui ne perçoit pas de danger. Le besoin de sécurité est un besoin psychologique fondamental de l'homme, qui s'il n'est pas satisfait, suscite un malaise et mobilise une part importante des ressources intellectuelles, émotionnelles et physiques. Elle a un effet tampon dans le système. Elle accumule de l'énergie sans la restituer, ce qui fait d'elle un indicateur d'évolution de la santé mentale à moyen terme.

La variable *Regard stigmatisant de la société* (V3) est définie comme la percep-

FIG 3

Rôle et caractérisation des variables du système selon leur degré de connexion et d'activité

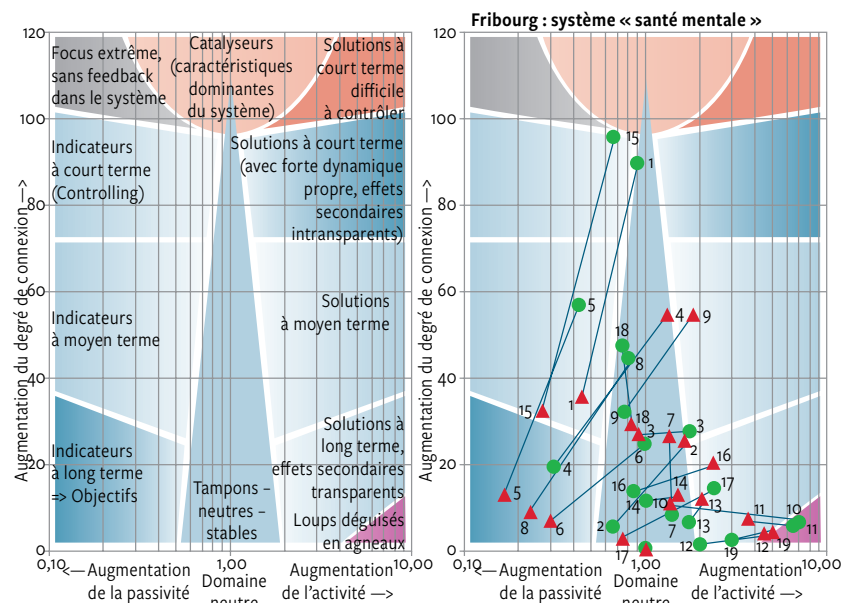
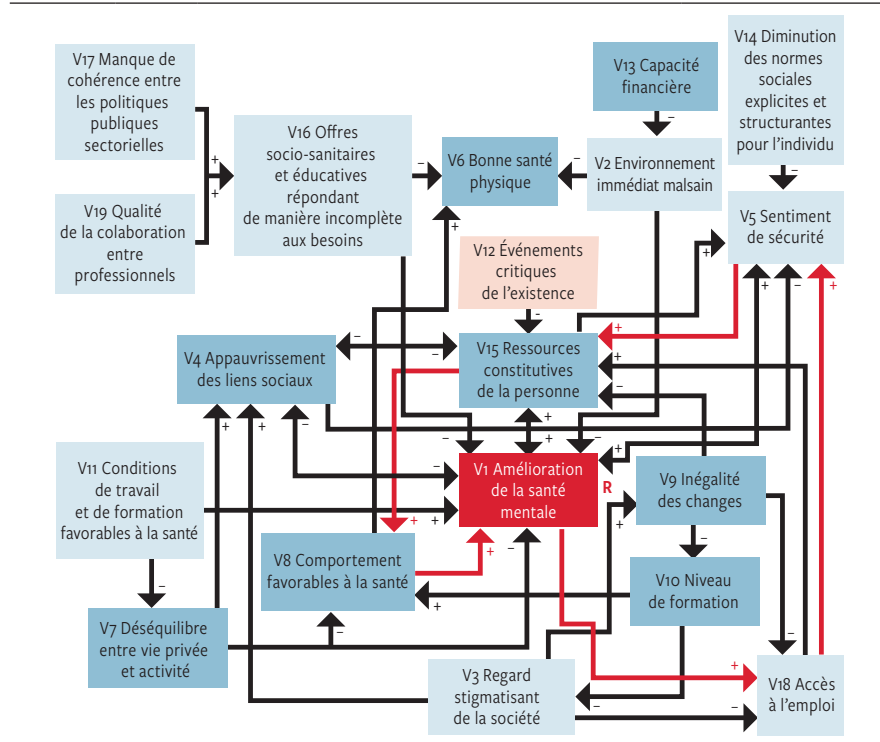


FIG 4 Boucle de renforcement positive constituant le «moteur R» et les leviers et freins du système

Boucle vertueuse (en rouge) : Amélioration de la santé mentale → Accès à l'emploi → Sentiment de sécurité → Ressources constitutives de la personne → Comportements favorables à la santé → Amélioration de la santé mentale.



tion négative, jugeante, discriminante, de la société envers les personnes concernées par les maladies psychiques et leurs proches, qui réduit les personnes à leur maladie, souvent de manière durable. Curieusement son rôle apparaît pratiquement neutre, elle ne jouerait ainsi qu'un rôle mineur dans le système. Cette observation est en contradiction avec les recommandations. En effet, la déstigmatisation des maladies psychiques est considérée comme une mesure prioritaire dans les documents de planification, que cela soit au niveau national⁹ ou dans les plans cantonaux de promotion de la santé mentale. Des études actuelles montrent que les aspects de stigmatisation sont plus portés par les professionnels et par les utilisateurs des services de psychiatrie publique, plutôt que par la population générale.¹⁰

Les variables *Amélioration de la santé mentale* (V1), *Ressources constitutives de la personne* (V15) (sentiment de cohérence et de maîtrise de sa vie), *Comportements favorables à la santé* (V8) et *Accès à l'emploi* (V18) sont constitutives du système. Avec la variable *Sentiment de sécurité* (V5), elles constituent un «moteur», une boucle vertueuse : à savoir *Plus de santé mentale* V1

→ *plus d'accès à l'emploi* V18 → *plus de sentiment de sécurité personnelle* V5 → *plus de ressources de la personne* V15 → *plus de comportements favorables à la santé* V8 → et donc en conséquence *plus de santé mentale* V1. Ce moteur central est freiné par diverses variables (V2, V3, V4, V7, V9, V12 et V14) (figure 4).

Les variables *Comportements favorables à la santé* (V8) et *Accès à l'emploi* (V18) sont nécessaires au système (car connectées) et impliquées dans plusieurs boucles de renforcement positives, sans toutefois constituer ni un objectif ni une solution. Agir directement sur elles aurait peu d'effet sur le système.

La variable *Manque de cohérence entre les politiques publiques sectorielles* (V17) renforce tous les «freins» du moteur et contribue à péjorer le système sur le long terme.

DE LA MODÉLISATION SYSTÉMIQUE À LA RÉFLEXION STRATÉGIQUE

Sur la base de la modélisation systématique, le comité de pilotage a défini une stratégie orientée vers les conditions-cadres et vers la cohérence des politiques

publiques. Le plan cantonal s'articule autour de cinq axes stratégiques définis en fonction du rôle des différentes variables dans le système. Ces axes servent de base à l'identification des objectifs d'impact et des mesures à mettre en œuvre pour les atteindre.

La variable *Sentiment de sécurité* (V5) étant un indicateur de la santé mentale, elle sera utilisée pour monitorer l'évolution du système. Les leviers *Qualité de la collaboration entre professionnels* (V19), *Offres socio-sanitaires répondant aux besoins* (V16) et *Conditions de travail et de formation favorables à la santé* (V11) qui ont sur le long terme une influence positive sur la santé mentale, seront renforcés. Le moteur du système sera consolidé en mettant l'accent sur le renforcement des variables les plus activables. Les effets favorables de toute politique publique sur la santé mentale seront valorisés, ceci afin de visibiliser et de développer les liens entre les différentes politiques publiques et la santé mentale. Pour cela, l'impact des freins du système *Appauvrissement des liens sociaux* (V4), *Inégalités des chances* (V9), *Déséquilibre entre vie professionnelle et activité* (V7), *Diminution des normes sociales explicites* (V14) et *Environnement immédiat malsain* (V2) sur la santé mentale sera évalué. Enfin, il s'agira de conscientiser la population à l'importance de la santé mentale.

SANTÉ MENTALE ET TRAVAIL

Le thème de la santé dans les entreprises¹¹ illustre bien les boucles de renforcement systémique amenant à la péjoration de la santé mentale des individus au travail. La souffrance au travail n'a cessé en effet de s'accroître ces dernières années. Si la santé des corps dépend des conditions du travail, la santé mentale est principalement en rapport avec l'organisation de l'activité. Les contraintes mentales au travail ayant un impact négatif sur la santé des travailleurs constituent des facteurs de risque psychosociaux connus : complexité du travail, horaires irréguliers, exigences émotionnelles, faible autonomie, conflits interprofessionnels, non-reconnaissance, insécurité de l'emploi. Ces facteurs de risque constituent des cibles susceptibles d'amélioration.¹²

La gouvernance actuelle d'entreprise est à l'origine de la dégradation du climat de travail : la recherche de l'efficacité, l'instauration de contrôles accrus, l'évaluation des performances, les certifications, la flexibilisation à outrance et la

standardisation des tâches. On sait qu'il existe une corrélation directe entre ces facteurs et le stress au travail, le burnout, des troubles physiques ou psychiques, voire des addictions.

Si le harcèlement est grave et correspond à des événements ciblés sur une ou des personnes en particulier, on parlera de *Mobbing, de harcèlement moral au travail, de psycho-terreur*.¹³ La solution de ces problèmes est systémique car on ne peut modifier un seul facteur à la fois sans mobiliser des résistances ou déséquilibrer l'ensemble. Ainsi, pour améliorer l'entreprise, il faut s'intéresser aux principes qui respectent la sécurité des personnes (V5), aux conditions de travail les plus favorables (V11), aux limites et les valeurs de ceux qui devront l'assumer (V15), sans compromettre pour autant la capacité de l'organisation à suivre ses objectifs (V1). Les changements ne pourront survenir que dans le cadre d'une action simultanée sur les différents vecteurs de transformation, pour assurer l'avenir de l'entreprise (V1), préserver ses acquis, son équilibre d'ensemble tout en évitant de péjorer les conditions de travail. Les espaces de parole et la décision par consentement s'avèrent être les clés du succès car ils intègrent ces cercles de valeurs.¹⁴

CONCLUSION

Cette démarche systémique a permis de jeter les bases du futur plan de santé mental cantonal en identifiant les domaines clés à prioriser. Premier constat: le modèle indique que la santé mentale dans la population tend continuellement à s'améliorer naturellement avec les offres existantes. Cette amélioration constante est freinée par diverses variables. Le modèle montre également qu'agir directement sur le *regard stigmatisant de la société* n'a, étonnamment, aucun effet sur l'amélioration de la santé mentale. En revanche, la cohérence des politiques publiques est un facteur crucial. Ainsi, la vision développée dans le canton de Fribourg dans son plan de santé mentale considère que chaque acteur sociétal des domaines politique, économique, sécurité, éducation, santé, social et culture, comme chaque personne résidant dans le canton de Fribourg doit intégrer la promotion de la santé mentale dans ses stratégies ou ses pratiques. La promotion de la santé mentale s'inscrit donc dans une approche transversale nécessitant des actions à de multiples niveaux: aux niveaux des politiques publiques, des partenaires et institutions ainsi que de la population.

Remerciements: Les auteurs remercient Léo Bürki pour son soutien lors de l'analyse systémique, les membres du comité de pilotage du programme cantonal de promotion de la santé mentale : Patrice Zurich, Dr Thomas Plattner, Dr Chung-Yol Lee, Stéphane Quéru, Sarah Mariéthoz, Marinella Cappelli, Dr Marco Merlo et Dr Angelo Bernardon ainsi que les membres du groupe de travail de la démarche systémique : Annick Rywalski, Fabienne Plancherel et Dr Armin Kratzel.

PHILIPPE VALLAT

COMITANS
Ch. Du Couchant 23, 1752 Villars-sur-Glâne
info@comitans.ch

PR PATRICE GUEX

Faculté de biologie et médecine
1011 CHUV, Lausanne
patrice.guex@chuv.ch

CHRISTEL ZUFFEREY

Service de la santé publique
Rte des Cliniques 17, 1701 Fribourg
christel.zufferey@fr.ch

DR ISABELLE GOTHUEY

Réseau Fribourgeois de Santé mentale
1633 Marsens
gothueyl@rfsm.ch

- 1 systemswiki.org. Systems Thinking World – SystemsWiki. Cité le 24 juillet 2017. Accessible à: www.systemswiki.org
- 2 Ninck A, Bürki L, Hungerbühler R, Mühlemann H. Systemics: viable solutions for complex challenges. Leipzig: Editor Heuris Publishing, 2014.
- 3 mcxapc.org. Accueil: MCX-APC. Cité le 24 juillet 2017. Accessible à: www.intelligence-complexite.org
- 4 ordinata.ch. La dynamique participative – Ordinata. Cité le 24 juillet 2017. Accessible à: www.ordinata.ch/ap-proches/la-dynamique-participative
- 5 OMS. Plan d'action pour La santé

- mentale 2013-2010. ISBN 978 92 250602 0. www.who.int/mental_health/action_plan_2013/fr/
- 6 intelligence-collective.net. Accueil Intelligence Collective – Vision 2021. Cité le 24 juillet 2017. Accessible à: www.intelligence-collective.net/intelligence-collective/
- 7 Box GEP. Science and Statistics. J Am Stat Assoc 1976;71:791-9.
- 8 en.wikipedia.org. All models are wrong. Wikipedia. Cité le 24 juillet 2017. Accessible à: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=All_models_are_wrong&oldid=783917758

- 9 Senge P, Arnaud B, Gauthier A. La cinquième discipline. Paris: ed. First, 1991.
- 10 Brohan E, Gauci D, Sartorius N, Thornicroft G, GAMIAN-Europe Study Group. Self-stigma, empowerment and perceived discrimination among people with bipolar disorder or depression in 13 European countries: the GAMIAN-Europe study. J Affect Disord 2011;129:56-6.
- 11 Rapport sur la Santé psychique en Suisse-Etat_des_lieux_et_champs_d'action.pdf (Internet). Cité le 24 juillet 2017. Accessible à: https://promotionsante.ch/assets/public/documents/fr/5-grundlagen/publikationen/psychische-gesundheit/Rapport_Sante_psychique_en_Suisse_-_Etat_des_lieux_et_champs_d_action.pdf

- 12 Magnet Hospitals: attraction and retention of professional nurses. Task force on nursing practice in hospitals. Kansas City, Missouri: American Nurses Association, 1983.
- 13 Mobbing und andere Belästigungen: Schutz der persönlichen Integrität am Arbeitsplatz. SECO; 2016. www.seco.admin.ch/seco/de/home/Publikationen
- 14 Dejours C. Souffrir au travail n'est pas une fatalité. Le Choix. Paris: Bayard, 2015;238 p.

Enquête «RTO-COVID-19»: nos soins, nos actions, leurs effets

Drs BERTRAND GRAZ, JOËLLE HOURIET, MERLIN WILLCOX et Pr CHANTAL CSAJKA

Rev Med Suisse 2020; 16: 1522-3

Organisée selon la méthode *Retrospective Treatment-Outcome* (RTO), l'enquête de population «RTO-COVID-19» s'intéresse au lien entre deux séries de données rapportées par tout un chacun: d'une part, les actions entreprises pour la prévention et, le cas échéant, la prise en charge à domicile des symptômes du COVID-19; d'autre part, les résultats rapportés en termes de protection contre la maladie ou d'évolution clinique. Le but est d'identifier des pistes prometteuses, y compris les plus inattendues.

Le *Coronavirus Disease 19* (COVID-19) continue à se répandre dans le monde et des traitements validés par des études cliniques et accessibles à tous font défaut. Un groupe de recherche international lance une étude selon la méthode *Retrospective Treatment-Outcome* (RTO) ou «pharmacologie inverse». Cette méthode est appliquée par la Fondation Antenna^a depuis plusieurs années et a permis d'identifier des traitements efficaces et localement disponibles contre le paludisme,¹ le diabète² et l'hypertension.³

QUELLE DIFFÉRENCE ENTRE LA PHARMACOLOGIE CLASSIQUE ET LA PHARMACOLOGIE INVERSE?

Dans le processus conventionnel de découverte et de développement d'un nouveau médicament, les études cliniques visant à évaluer l'efficacité d'une molécule sont menées après plusieurs années de recherche préclinique en laboratoire, sur des animaux et de petits collectifs de

volontaires sains. Ce processus est lent et coûteux: il faut en moyenne 15 ans et un milliard de francs pour développer un nouveau médicament. L'approche appelée pharmacologie inverse est une modification du processus de découverte et de développement des médicaments, spécialement adaptée aux situations où il y a urgence à trouver une solution parmi de très nombreux candidats. Contrairement à la voie habituelle de découverte «du laboratoire à la clinique», la pharmacologie inverse^b est une démarche «de la clinique au laboratoire».⁴

L'approche pharmacologique inverse peut être résumée comme un travail en quatre étapes (figure 1), débutant par une enquête RTO, suivie d'une étude observationnelle (par exemple dose-réponse) directement chez l'homme, d'un essai clinique randomisé et finalement des analyses de laboratoire, qui, dans ce cas et contrairement au chemin classique, sont donc post-cliniques.¹

L'ENQUÊTE RTO-COVID-19

Un questionnaire en ligne demande: qu'avez-vous fait pour vous protéger ou vous soigner pendant la pandémie? Quelles précautions recommandées avez-vous suivies? Avez-vous pris des bains de soleil? Fait de la marche? Pris des vitamines? Une huile essentielle? De la nicotine?

Et si vous étiez malade, quels ont été vos médicaments, vos remèdes maison, vos thérapies complémentaires, votre alimentation?... Ou n'avez-vous rien fait du tout?

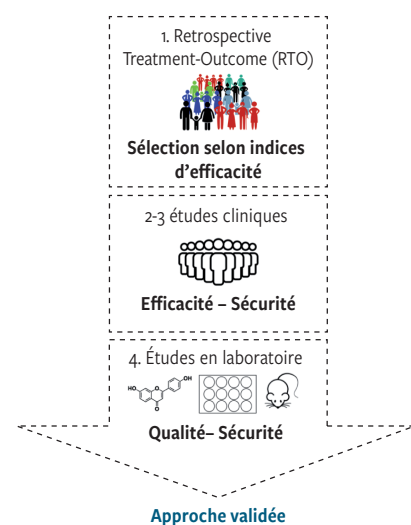
Et surtout, finalement, quel a été le résultat sur votre santé?

L'enquête RTO, première étape du programme de pharmacologie inverse, est lancée ces jours dans le contexte de la crise du COVID-19. Il est attendu de récolter plusieurs dizaines de milliers de questionnaires. Cet usage des grands nombres pourrait faire ressortir des associations inattendues entre actions et effets. Les particularités de cette approche sont

FIG 1

Les quatre étapes de la pharmacologie inverse

RTO: Retrospective Treatment-Outcome.



(Credit: images de Noun project: Human: Yu-Hsuan Chen, Human: Alexander Skowalski; Mouse: Alina Oleynik)

d'interroger Monsieur ou Madame Tout-le-Monde et non le médecin ou autre soignant, et de recueillir des informations sur les résultats observés en dehors du contexte médical. Le traitement statistique des données permet de mettre en évidence les usages associés à un résultat différent de la moyenne (prévention ou guérison).⁶ On peut avoir des surprises: dans les enquêtes RTO, ce n'est pas toujours le traitement le plus utilisé (selon les répondants) qui est associé aux meilleurs résultats.⁷ Du point de vue éthique, il est inhabituel de commencer une étude directement chez l'homme; en pharmacologie inverse, cette démarche est justifiée par le fait que les usages et les résultats sont documentés de manière rétrospective. Une démarche plus rapide et moins coûteuse que le chemin classique.

Dans le cadre du COVID-19, il n'y a pas de temps à perdre. La présente étude de pharmacologie inverse est menée à grande échelle par une équipe de chercheurs de la Fondation Antenna et des universités de

^a Antenna est une fondation suisse engagée dans la recherche scientifique et la diffusion de solutions technologiques, économiques et médicales pour répondre aux besoins essentiels de tous, y compris des communautés les plus vulnérables.

^b Le terme «pharmacologie inverse» s'emploie aussi dans un tout autre sens, pour désigner la recherche moléculaire d'affinités entre ligands et cibles pharmacologiques avant d'en déterminer la fonction.⁵

Genève et de Lausanne, de Southampton et de Greensboro en Caroline du Nord. En plus de la Suisse, du Royaume-Uni et des États-Unis, l'enquête sera étendue entre autres à l'Italie, la Grèce, l'Allemagne, le Brésil et la Chine, au travers de collaborations avec des chercheurs sur place. À notre connaissance, il s'agit de la première étude visant à repérer et évaluer les solutions mises en œuvre par les patients eux-mêmes dans la prévention et la prise en charge du COVID-19. Les résultats pourraient identifier des solutions abordables à étudier et, si elles s'avèrent sûres et efficaces, à recommander.

L'enquête RTO-COVID-19 est ouverte à tous; pour y participer, cliquer sur le lien suivant: <https://pharma.unige.ch/limesurvey/index.php/745853?lang=fr> ou se rendre sur le site de l'étude: www.rtocovid19.com

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

- 1 Willcox Merlin L, Graz B, Falquet J, et al. «Reverse pharmacology» approach for developing an anti-malarial phytomedicine. *Malar J* 2011;10 Suppl 1:S8.
- 2 ** Kitalong C, Nogueira RC, Benichou J, et al. «DAK», a traditional decoction in Palau, as adjuvant for patients with insufficient control of diabetes mellitus type II. *J Ethnopharmacol* 2017;205:116-22.
- 3 Seck SM, Doupa D, Dia DG, et al. Clinical efficacy of African traditional medicines in hypertension: A randomized controlled trial with Combretum micranthum and Hibiscus sabdariffa. *J Hum Hypertens* 2017;32:75-81.
- 4 Patwardhan B, Vaidya ADB, Chorghade M, Joshi SP. Reverse pharmacology and systems approaches for drug discovery and development. *Curr. Bioact. Compd.* 2008;4:201-12.
- 5 Harrigan GG, Brackett DJ, Boros LG. Medicinal chemistry, metabolic profiling and drug target discovery: A role for metabolic profiling in reverse pharmacology and chemical genetics. *Mini-Rev Med Chem* 2005;5:13-20.
- 6 Graz B, Willcox M, Elisabetsky E. Retrospective Treatment-Outcome as a Method of Collecting Clinical Data in Ethnopharmacological Surveys. *Ethnopharmacol* 2015;251-62.
- 7 *Graz B, Savoy M, Buclin T, Bonvin E. Dysménorrhée : patience, pilules ou bouillotte? *Rev med suisse* 2014;10:2285-8.

* à lire

** à lire absolument

DR BERTRAND GRAZ

Fondation Antenna (Genève) et Institut des sciences pharmaceutiques de suisse occidentale, Université de Genève
bertrand.graz@unige.ch

DR JOËLLE HOURIET

Department of Chemistry and Biochemistry, University of North Carolina, Greensboro, États-Unis
j_hourie@uncg.edu

DR MERLIN WILLCOX

Department of Primary Care, Southampton University, Royaume-Uni
M.L.Willcox@soton.ac.uk

PR CHANTAL CSAJKA

Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, Université de Lausanne, Université de Genève
chantal.csajka@chuv.ch

Voyage au centre du cancer

ILHAN AMETI, AURÉLIE CINO, CYRIL PIREK, MAXIME P. RICHARD, SÉBASTIEN SPEDALIERO, STÉPHANE KOENIG et PRISCILLA SOULIÉ

Rev Med Suisse 2020; 16: 1524-5

Un nano pas pour les hommes, un grand pas pour le dépistage du cancer de la prostate. Des chercheurs du MIT (Massachusetts Institute of Technology) ont développé une nouvelle nanotechnologie pour dépister le cancer de la prostate.¹ Efficace et prometteuse, l'innovation permet de poser un diagnostic sur la présence d'une tumeur et de déterminer son agressivité. Un nouveau test serait-il bientôt disponible?

FIN DE ROUTE POUR LE PSA?

Chaque année, 1350 hommes meurent du cancer de la prostate et quelque 6100 nouveaux cas sont diagnostiqués en Suisse (Ligue Suisse contre le Cancer, 2017). Le dépistage de ce cancer repose principalement sur le toucher rectal et le dosage sanguin d'une protéase spécifique de la prostate, le PSA (prostate-specific antigen). Lors du développement d'un cancer de la prostate, le taux plasmatique de PSA augmente.² Toutefois, seuls 30% des patients avec un taux de PSA élevé sont réellement atteints d'un cancer de la prostate. Dans la majorité des cas, l'élévation du taux de PSA témoigne d'une hyperplasie ou d'une inflammation de la prostate.³ La confirmation du diagnostic nécessite des analyses complémentaires (IRM et biopsie). En cas de cancer, il est important de définir l'agressivité tumorale car le traitement en dépend. Seule une biopsie du tissu cancéreux, suivie d'une observation histologique, permet de définir l'agressivité et de calculer le score de Gleason. Un score de Gleason 6 ou moins caractérise une tumeur peu agressive et une chance de survie élevée. Cependant, la biopsie, ponctuelle et difficile à réaliser, ne prélève pas toujours le tissu tumoral.

Il devient nécessaire de trouver de nouveaux marqueurs d'agressivité tumorale plus fiables et facilement analysables pour dépister et caractériser le cancer de la prostate. Au cours de la progression tumorale, les cellules cancéreuses expriment des protéases qui détruisent la matrice extracellulaire et permettent l'invasion des tissus adjacents. Les chercheurs ont quantifié l'expression de protéases dans plus de

500 échantillons de tumeurs prostatiques en comparaison avec des tissus sains. Ils ont identifié 15 protéases avec une expression variable, permettant de discriminer la présence de tumeurs peu agressives (Gleason 6 et moins) ou de tumeurs agressives (Gleason 7 à 10). La simple analyse de l'abondance de ces 15 protéases permet ainsi de classer le degré d'agressivité des tumeurs.

UN ESPION À L'AFFÛT DU CANCER

Les chercheurs ont développé des nanosenseurs capables de détecter l'activité de ces 15 protéases associées au cancer. Cette biotechnologie permet de déterminer l'agressivité de la tumeur avec une meilleure sensibilité et une plus grande spécificité que les tests usuels.¹

Les nanosenseurs développés sont de très petites molécules injectables par voie intraveineuse. Ils sont composés d'un corps de polyéthylène glycol (PEG), une molécule qui s'accumule spécifiquement dans la prostate. Chaque nanosenseur possède un peptide, cible d'une protéase, branché sur son corps de PEG. À l'extrémité de chaque peptide se trouve une séquence particulière, appelée code-barres. Ce code-barres permet l'identification du peptide clivé et donc de la protéase exprimée. En présence des nanosenseurs, les protéases surexprimées par les cellules tumorales clivent leurs peptides-cible libérant le code-barres associé. Ces code-barres s'accumulent ensuite dans l'urine

(figure 1). Grâce à cette technologie, les chercheurs ont pu détecter une augmentation significative des codes-barres spécifiques des tumeurs agressives dans l'urine de souris porteuses d'une tumeur humaine maligne, comparées aux souris greffées avec une tumeur bénigne. Ainsi, par une simple analyse d'urine, il deviendra possible de détecter la présence d'une tumeur prostatique et de déterminer son degré d'agressivité.

UN PAS DE PLUS VERS UNE MÉDECINE DE PRÉCISION

Les nanosenseurs offrent un dépistage peu invasif, ciblé et précis. Cette technologie s'inscrit dans un mouvement en plein essor: une médecine personnalisée qui permettra de proposer un traitement adapté aux caractéristiques de chaque tumeur. Bien qu'encourageants, ces résultats n'ont pas encore été testés sur des hommes porteurs d'un cancer de la prostate. Une application clinique n'est pour le moment pas envisageable et le développement de nanosenseurs reste onéreux et difficile.⁴ Même s'il pense que de tels nanosenseurs ne sont pas encore prêts à être mis sur le marché, le Pr Norbert Lange de la section des Sciences pharmaceutiques de l'Université de Genève est confiant que ces technologies puissent un jour améliorer le dépistage des cancers (voir interview).

FIG 1 L'avenir se lit dans l'urine

Grâce aux codes-barres libérés dans l'urine, les nanosenseurs permettent de poser un diagnostic rapide et fiable de cancer de la prostate.



1 Dudani JS, Ibrahim M, Kirkpatrick J, Warren AD, Bhatia SN. Classification of prostate cancer using a protease activity nanosensor library. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:8954-9.

2 Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.

3 Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Beyond PSA: The next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med* 2012;4:127.

4 Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008;452:548-52.

ILHAN AMETI, AURÉLIE CINO, CYRIL PIREK, MAXIME P. RICHARD, SÉBASTIEN SPEDALIERO, STÉPHANE KOENIG ET PRISCILLA SOULIÉ

Département de physiologie cellulaire et métabolisme, Centre médical universitaire, 1211 Genève 4 priscilla.soulie@unige.ch

INTERVIEW DU PR NORBERT LANGE

**PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
CHERCHEUR DANS LE DOMAINE DE LA
THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE ET DE LA
PHOTODÉTECTION FLUORESCENTE.**

**Quels sont les principaux risques liés à
l'utilisation des nanosenseurs?**

C'est une technologie relativement sûre, mais elle doit se plier à une règle universelle dans le domaine des sciences pharmaceutiques: toute molécule entrant dans le corps doit être éliminée naturellement et complètement pour garantir la santé du patient. Dans cette étude, tout ce qu'on injecte se retrouve dans l'urine. Le seul risque est que l'organisme développe des anticorps contre les nanosenseurs, dont la réponse la plus grave serait le choc anaphylactique. Dans les faits, les nanosenseurs sont rarement immunogènes. En effet, ils sont composés de peptides naturellement présents dans notre organisme. De plus, le PEG est accepté par la communauté scientifique comme étant un produit s'accumulant dans la prostate et non immunogène.

**Les nanosenseurs sont-ils une bonne
stratégie pour dépister un cancer?**

Je suis persuadé que nous pourrions dans un futur proche utiliser des nanosenseurs pour dépister certains cancers. Ce sont des petites molécules qui ne s'accumulent pas dans l'organisme. En revanche, je ne suis pas convaincu que les nanosenseurs utilisés dans cette étude pourront remplacer le test de dépistage du cancer de la prostate en place actuellement. Prouver qu'un nouveau test est meilleur que son prédécesseur est très compliqué et, malgré tout, le dosage du PSA associé au toucher rectal et à l'IRM permet déjà un bon diagnostic. Mais le principe pourrait être utilisé dans d'autres cancers. Car cette étude, basée sur un très grand nombre d'échantillons tumoraux, apporte beaucoup d'informations sur l'expression des protéases dans les cancers. Ces protéases sont une cible potentielle pour le développement de différents tests diagnostiques.

**Une commercialisation des nanosenseurs
comme test de dépistage des cancers sera-
t-elle envisageable dans le futur proche?**

Le problème, lorsqu'on veut commercialiser un

nouveau dispositif médical, n'est pas le coût de production, mais celui des phases cliniques. Avant que ces nanosenseurs ne soient mis sur le marché, il est d'abord nécessaire de mener des études cliniques. Il faut vérifier l'absence de toxicité sur des modèles animaux, puis établir la dose minimale chez l'homme. Il faut en plus prouver que ces nouveaux tests seront plus efficaces que ceux qu'ils remplacent et permettront de diminuer fortement les coûts des traitements ou d'augmenter la survie des patients. Ces études nécessitent le suivi d'un grand nombre de patients volontaires et ceci sur une longue période, ce qui représente un coût financier gigantesque. Ainsi, à moins d'avoir développé une molécule miracle, rares sont les chercheurs académiques poursuivant leurs travaux au-delà des phases précliniques. Mais ce n'est pas leur intérêt premier. Ce qui les motive avant tout est de faire avancer la science. Les résultats publiés servent ensuite aux pharmaciens pour développer des nouveaux traitements.

COVID-19: SE PRÉPARER À L'ARRIVÉE DES PREMIERS VACCINS

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

C'est sans précédent: jamais dans l'histoire une telle somme d'énergie et de moyens n'avait, comme aujourd'hui, été aussi vite déployée pour mettre au point un vaccin antiviral. Huit mois après l'émergence du SARS-CoV-2, plusieurs essais cliniques de phase III sont d'ores et déjà en cours pour évaluer différentes approches vaccinales, et les premières autorisations de mise sur le marché pourraient être délivrées dès la fin de cette année 2020. L'heure est donc déjà venue, pour les autorités sanitaires, d'anticiper les choix qui devront être opérés et les mesures qui devront être prises.

En France, à la demande du ministère des Solidarités et de la Santé, la Haute autorité de santé (HAS) vient de formuler des recommandations préliminaires pour anticiper l'élaboration de la stratégie vaccinale contre le COVID-19 dans la perspective de l'arrivée future d'un ou plusieurs vaccins.¹ Qui vacciner? Selon quel schéma? Par quels professionnels? Pour éclairer la décision publique, la HAS a dessiné différentes stratégies de vaccination envisageables – et ce à travers quatre scénarios fondés sur le niveau de circulation du virus sur le territoire. S'il devra encore être actualisé en fonction de l'évolution des connaissances sur le virus et sur l'épidémie, de la disponibilité de traitements, de vaccins et du nombre de doses requises, ce travail constitue une première approche d'un sujet sanitaire, politique et économique majeur.

On sait que depuis les épidémies de SARS-CoV (2002-2003) et de MERS-CoV

(2012 à nos jours), aucun vaccin contre un coronavirus n'a encore été mis au point, rappelle la HAS. On sait aussi que dans le cas du SRAS-CoV, plusieurs vaccins avaient été testés sur des animaux – toutefois, l'épidémie ayant pris fin avant la fin de leur développement, aucun d'entre eux n'a fait l'objet d'essais cliniques chez l'homme. «Aujourd'hui, précise la HAS, l'identification de plusieurs antigènes cibles d'une part (protéine de la nucléocapside, protéine S [spike] permettant la fixation au récepteur ACE-2, sous-unités S1 et S2 de la protéine S, et domaine RBD de la protéine S, Plpro, MTase) et la diversité des plateformes de production disponibles (vaccin vivant atténué, vaccin inactivé, vecteur viral, vaccin protéique recombinant sous-unitaire avec ou sans adjuvant, vaccin à ARNm ou à ADN) d'autre part, ont permis le développement accéléré de plus d'une centaine de candidats vaccins.»

Parmi eux, plus d'une vingtaine font d'ores et déjà l'objet d'essais cliniques de phase I, II et III chez l'homme (liste OMS actualisée au 15 juillet 2020). Tout est clair: dans le contexte de la pandémie de COVID-19, l'enjeu est de concevoir un vaccin le plus efficace et le plus sûr possible en un temps record. Et tout laisse penser que ces vaccins (dès lors que leur sécurité et leur efficacité seront établies et vérifiées) constitueront le meilleur outil de prévention et de lutte contre la pandémie – en complément des mesures barrières indispensables, des mesures de détection et de gestion des chaînes de transmission et des cas groupés, et d'éventuels traitements.

**TOUT LAISSE
PENSER QUE CES
VACCINS CONSTITU-
TENT LE
MEILLEUR OUTIL
DE PRÉVENTION
ET DE LUTTE
CONTRE LA
PANDÉMIE**

En France, la HAS observe que des avis préliminaires ont déjà été publiés par certains pays ou organisations internationales pour définir les populations prioritaires pour la vaccination (ECDC pour la Commission Européenne, ACIP aux Etats-Unis, JCVI au Royaume-Uni, Conseil supérieur de la santé en Belgique) et estimer ainsi les quantités de vaccins nécessaires sur leur territoire. Et la HAS de préciser que si tous soulignent que les données sont encore

très précoces (et les incertitudes nombreuses eu égard à l'évolution des connaissances sur la maladie COVID-19 et aux caractéristiques des différents vaccins candidats en cours de développement), ces avis préconisent, à ce stade de la réflexion, «de vacciner en priorité les professionnels du secteur de la santé, les profes-

sionnels ayant une activité considérée essentielle ainsi que les personnes à risque de développer une forme grave de la maladie en raison de leur âge ou de leurs comorbidités».

Les quatre scénarios envisageables en France varient selon le niveau de circulation du virus à l'arrivée des vaccins: forte circulation virale au niveau national, forte circulation virale localisée sur certains territoires, circulation virale à bas bruit (foyers d'infection limités), absence d'indicateur de circulation virale. «Chacune de ces situations implique des choix différents sur les populations à cibler en priorité (âge, état de santé, profession, doses nécessaires...) et des modalités de mise en œuvre adaptées (professionnels mobilisés pour vacciner, suivi des personnes vaccinées, conditions d'administration et stockage), détaille la HAS. Les caractéristiques des vaccins disponibles influenceront également ces choix».

Mais quelle que soit la situation épidémique à l'arrivée d'un vaccin, les professionnels de santé et du médico-social de première ligne apparaissent bel et bien, pour la HAS, «comme les populations cibles prioritaires et incontournables». Leur vaccination répond aux trois objectifs de prévention individuelle, collective et de maintien des activités essentielles du pays en période épidémique. La HAS considère par ailleurs que les personnes à risque de formes graves de Covid-19 (personnes âgées de plus de 65 ans, personnes présentant une comorbidité) seront également des



cibles prioritaires – du moins dès lors que les essais cliniques permettront de garantir un bénéfice/risque favorable.

En France, à la demande du Premier Ministre,² un autre avis relatif à la stratégie de vaccination contre le Sars-CoV-2 a été formulé par les experts appartenant au CARE, au Comité scientifique COVID-19 et au Comité scientifique Vaccins COVID-19. «Le gouvernement français négocie actuellement (en partenariat avec ses homologues européens) des contrats de réservation de vaccins dont on ne connaît pas encore les caractéristiques (efficacité contre l'infection, la pathologie sévère et la transmission, chez quelles personnes/classes d'âge, sécurité, nombre de doses pour induire une immunité protectrice (2 doses avec un rappel au jour 28 pour la plupart), durée de protection), écrivent les auteurs. Le nombre de vaccins qui sera finalement

commandé est encore inconnu, mais on s'attend à avoir plusieurs dizaines de millions de doses de vaccins (potentiellement correspondant à 2-5 produits différents) disponibles entre le dernier trimestre de l'année 2020 et le premier trimestre de 2021, qui pourraient être déployées s'il survient une seconde vague de COVID-19».

Selon ces auteurs, il est impératif de se donner le temps nécessaire à une évaluation rigoureuse tant de l'efficacité que de la sécurité des vaccins candidats avant leur utilisation à grande échelle. En outre, pour la HAS, les recommandations préliminaires sur les populations cibles prioritaires devront être actualisées, notamment au regard des évaluations de chacun des vaccins qui obtiendront une autorisation de mise sur le marché et selon les indications retenues par les autorités d'enregistrement.

Enfin, pour éclairer les enjeux éthiques et d'acceptabilité posés par la vaccination contre le Covid-19, la HAS a saisi son «Conseil pour l'engagement des usagers» afin qu'il formule des recommandations dès la rentrée. Elle envisage, selon les vaccins et la quantité de doses disponibles, de saisir le Conseil consultatif national français d'éthique plus particulièrement sur les questions éthiques liées à la «priorisation des populations à vacciner».

1 Quatre scénarios pour anticiper la stratégie vaccinale contre le COVID-19. Haute Autorité française de Santé, 28 juillet 2020.

2 Vaccins contre le SARS-CoV-2. Une stratégie de vaccination. Avis du Comité Analyse Recherche Expertise (CARE), du Comité scientifique COVID-19 et du Comité Vaccin COVID-19, 9 juillet 2020.

CARTE BLANCHE



Dr Daniel Widmer

2, avenue Juste Olivier
1006 Lausanne
drwidmer@belgo-suisse.com

LE TEMPS DE CERVEAU DISPONIBLE POUR SE FORMER

Cela avait commencé assez bien. Avec cet inquiétant virus, on nous a remis un algorithme qui nous orientait dans la jungle décisionnelle. C'était rassurant. Il suffisait de trouver la voie, comme le fils de Wang Jen-Ghié dans le Lotus Bleu. Le radjaïdjah nous frappait déjà et nos yeux hallucinés regardèrent l'algorithme avant de voir le patient et d'entendre sa plainte. Il fallut lutter pour que notre attention sorte de sa captivité et redevienne flottante comme il se doit, suffisamment ouverte aux surprises. On avait encore de beaux restes et l'on a réussi la plupart du temps à écouter nos patients, du moins je l'espère. Ensuite il y a eu Zoom, un parcours de combattant pour organiser le

congrès de l'Union Européenne de Médecine de Famille (UEMO): comprendre où cliquer, comment afficher son Power point, comment lever la main, comment parler, comment couper son image pour répondre à un téléphone, comment ne pas montrer que l'on fait autre chose si l'on est à l'image, comment réfléchir quand l'attention est prise par les boutons, les mots de passe perdus et les clics qui ne se font pas... et surtout comment travailler ensemble pour produire un papier exprimant le vécu du généraliste européen au front, mais à la voix étouffée par le brouhaha des épidémiologues et autres professeurs télévisuels. Si nous avons pu travailler ensemble et produire quelque chose,¹ c'est que nous nous connaissons bien et que par Zoom nous reprenons un travail déjà rodé et préparé en petits groupes. Ce fut donc possible de se «réapproprier une technologie numérique pour la mettre au service de nos besoins attentionnels plutôt que de leur exploitation».² Ensuite il y a eu la formation continue qu'il fallait bien reprendre. Il est vrai que les algorithmes ne pouvaient en tenir lieu. Deux colloques intéressants sont arrivés en même temps et j'ai cru bon devoir allumer mes deux portables côte à côte pour passer de l'un à l'autre et ne pas perdre de la substantifique moelle. Pas de



© iStockphoto/mrPliskin

nécessité d'intervenir mais de l'écoute passive avec deux oreilles indépendantes. On est multi-tâches ou on ne l'est pas. Comme tout n'était pas passionnant et que je n'étais pas filmé personnellement, j'ai mis en ordre mes dossiers sur l'écran fixe du cabinet, encadré de mes deux Macbook, et ainsi la formation continue ne m'a pas fait perdre de temps et m'a valu deux certificats de participation. J'ai aussi fait mes emails et mes Whatsapp avec un rendement maximal. C'était vraiment super de pouvoir avancer pareillement. Juste ce pharmacien le lundi

suivant qui m'a demandé si c'était bien de la Prostaurgénine que devait prendre Madame Martin. Quel gâche métier, ce pharmacien. Après l'attention captive, l'attention dispersée. Souhaitons que lors de la prochaine épidémie les Chinois nous fournissent la ritaline avec le virus.

1 UEMO. Statement on Covid 19. <https://primary-hospital-care.ch/online-magazine/post/uemo-statement-on-covid-19>

2 Citron Y. L'économie de l'attention, nouvel horizon du capitalisme. La Découverte, Paris, 2014.

LU POUR VOUS Répéter le dosage des anticorps antinucléaires (ANA) en cas de résultat négatif?

Les anticorps antinucléaires (ANA) sont souvent utilisés comme test de dépistage chez les patients avec des symptômes inflammatoires ou musculosquelettiques. Une étude de cohorte rétrospective sur 7 ans a été menée dans un centre

tertiaire en Australie, pour identifier l'utilité de la répétition du dosage des ANA, chez des patients ayant eu un résultat initial négatif. 36715 tests ont été effectués chez 28840 patients dont l'âge moyen était de 51,3 ans.

Le cut-off a été fixé à 1:160 et 38,3% de ces tests étaient positifs. Les tests ont été répétés chez 4887 (16,9%) patients, dont le 54,9% (2683 patients) avait des tests initialement négatifs. Parmi ces 2683 patients, le 19,0% (511 patients) ont eu au minimum un test positif. La répétition des tests a été demandée surtout par des médecins autres que des rhumatologues. Le test positif était associé à un nouveau diagnostic rhumatologique uniquement chez 5 patients, ce qui correspond à une valeur prédictive positive de 1,1% (IC95% 0,4-2,7). Ces 5 patients avaient des symptômes évocateurs de maladie rhumatismale ayant persisté ou évolué depuis leur test initial négatif. Les résultats de cette étude démontrent que l'utilité clinique de la répétition du dosage des ANA après un résultat

initialement négatif est faible.

Commentaire: Cette étude suggère qu'en l'absence de clinique évocatrice d'une progression ou de l'apparition d'une maladie rhumatismale nouvelle, la répétition du dosage des ANA a une valeur prédictive positive très basse. Cette approche permettra donc aux médecins de premier recours d'éviter la répétition d'examen coûteux avec peu de bénéfice clinique.

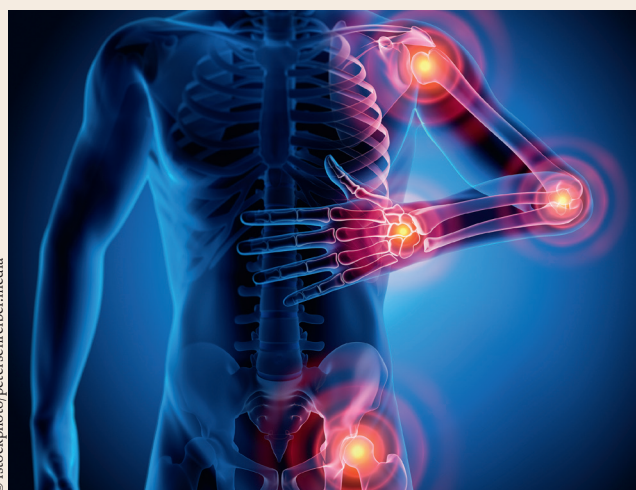
Eleni Psychia

Département des polycliniques,
Unisanté, Lausanne

Coordination: Dr Jean Perdrix,

Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Li Yeo A, et al. Utility of repeated antinuclear antibody tests: a retrospective database study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e412-17.

**POINT DE VUE**

JEAN-YVES NAU

jeanyves.nau@gmail.com

Voilà un vote que l'on aurait jadis qualifié de soviétique, une unanimité absolue, trop belle pour ne pas interroger. Le Parlement français a adopté définitivement, mardi 22 juillet 2020, une proposition de loi destinée à mieux «protéger les victimes de violences conjugales».¹ Cette loi constitue le deuxième volet législatif, en quelques mois, d'un arsenal qui a fait l'objet d'un accord sans difficultés majeures entre députés et sénateurs en commission mixte paritaire. Elle fait suite au «Grenelle des violences conjugales» organisé à l'automne 2019.

En pratique, c'est un ensemble de mesures complémentaires dont on peut difficilement contester l'intérêt face à ce fléau dont nous prenons, en France, progressivement conscience de la fréquence et des conséquences. La nouvelle loi permet ainsi la suspension du droit de visite et d'hébergement de l'enfant mineur au parent violent. En cas de violence au sein

du couple, l'inscription au fichier judiciaire des auteurs d'infractions sexuelles ou violentes est automatique (sauf décision contraire du juge) pour les infractions les plus graves. La notion de harcèlement au sein du couple est considérée comme une circonstance aggravante. La procédure de médiation en matière pénale et en matière civile est encadrée dans les cas de violences conjugales.

La loi décharge d'autre part de leur obligation alimentaire les ascendants et les descendants de personnes condamnées pour un crime ou un délit portant atteinte à l'intégrité de la personne commis par un parent sur l'autre parent. Elle prévoit des peines de dix ans d'emprisonnement et de 150 000 euros d'amende dans les cas où le harcèlement moral au sein du couple conduit au suicide – ou à sa tentative. Elle permet, enfin, sous certaines conditions, la levée du secret médical. Et c'est ici que le bât peut blesser, comme en témoignent les débats et les controverses autour de cette disposition.

En introduisant une nouvelle exception au secret médical, ce texte de loi autorise

dorénavant le médecin ou tout autre professionnel de santé à déroger au secret professionnel – et ce lorsqu'il «estime en conscience» que les violences mettent la vie de la victime «en danger immédiat» et qu'il y a situation d'emprise.

Au cœur de la relation médecin-patient, le concept de secret médical fait l'objet de différents textes législatifs et réglementaires. Il existe aussi des dérogations. En France, le Code pénal dispose ainsi qu'il «n'est pas applicable dans les cas où la loi impose ou autorise la révélation du secret». C'est notamment le cas, aujourd'hui, lors de l'information des autorités judiciaires, médicales ou administratives de sévices ou de privations dont le médecin a eu connaissance et qui ont été infligés à un mineur de quinze ans – ou à une personne qui n'est pas en mesure de se protéger en raison de son âge ou de son état physique ou psychique.

C'est aussi le cas lorsque le médecin, avec l'accord de la victime, porte à la connaissance du Procureur de la République des sévices qu'il a constatés et qui lui permettent de présumer que des vio-

lences sexuelles ont été commises. La personne tenue au secret n'est en effet pas dispensée de mettre en œuvre «tous les moyens susceptibles de porter secours à personne en péril». Ainsi, l'article 223-6 du Code pénal français punit «de cinq ans de prison et de 75000 euros d'amende quiconque s'abstient volontairement de porter assistance à une personne en péril».

Dans de nombreuses circonstances, le législateur a aussi prévu la divulgation de certaines informations relatives à l'état de santé des personnes, afin de permettre l'application d'une loi. Ces cas peuvent concerner les déclarations des maladies professionnelles et des accidents du travail, des maladies contagieuses ou des maladies vénériennes et les alcooliques dangereux pour l'autorité sanitaire. Certaines informations peuvent également être divulguées lors de l'établissement de certificats médicaux permettant la protection des majeurs incapables ou l'hospitalisation des malades mentaux. Enfin, il existe aussi des «dérogations facultatives» concernant des circonstances très particulières, comme par exemple la transmission d'informations médicales relatives à l'assurance-vie, au testament ou au secret partagé. En dehors de ces exceptions, le Code pénal français punit la violation du secret médical d'un an d'emprisonnement et 15000 euros d'amende. De plus, toute transgression du secret professionnel peut entraîner des poursuites disciplinaires.

Y avait-il un danger à modifier une nouvelle fois les dispositions relatives au secret médical et à sa possible levée en cas de «violences conjugales»? Le Conseil national français de l'Ordre des médecins (Cnom), qui a donné son feu vert à une très large majorité, ne le pensait pas.²

«Cette évolution, inscrite dans la proposition de loi visant à protéger les victimes de violences conjugales, permettrait à tout médecin ayant l'intime conviction que sa patiente est en danger vital immédiat et qu'elle se trouve sous l'emprise de l'auteur des violences d'en informer le procureur de la République, expliquait le Cnom. Le médecin resterait tenu de s'efforcer d'obtenir l'accord de la victime à un signalement; en cas de refus, il serait alors tenu de l'informer du signalement fait au procureur de la République». Et d'ajouter: «Cette dérogation permissive [...] ne saurait remettre en cause le principe fondamental du secret médical, base de la relation de confiance entre un patient et

son médecin».

Or cette analyse n'est pas, loin s'en faut, partagée par tous les professionnels de santé. En témoigne une tribune publiée dans *Le Monde* par Anne-Marie Curat, présidente du Conseil national français de l'Ordre des sages-femmes.³ «Cette mesure, prévue pour les cas d'emprise et de danger immédiat, revient à positionner le soignant en sauveur alors qu'il doit éclairer le consentement de la victime», dénonce-t-elle sans nullement discuter le constat: chaque année, en France, plus de 120 femmes meurent sous les coups de leurs conjoints.

«Mais ces professionnels peuvent-ils agir à la place de ces femmes? interroge Mme Curat. Cette question est essentielle: elle définit la relation de soin et l'autonomie des femmes. Or, la loi visant à protéger les victimes de violences conjugales remet en cause cet équilibre fragile. "Il n'y a pas de soins sans confidences, de confidences sans confiance,

de confiance sans secret", affirme Bernard Hoerni, professeur émérite de cancérologie à l'université de Bordeaux et auteur de plusieurs ouvrages sur l'éthique médicale.»

«La relation patient-soignant doit être équilibrée et fondée sur la confiance. Le professionnel de santé ne doit pas décider pour le patient en omniscient, mais éclairer

le consentement du patient et le conseiller sans jugement, écrit encore Mme Curat. Ne retombons pas dans un modèle paternaliste du soin. Maintenir le secret médical est essentiel pour que les femmes puissent continuer à se confier aux soignants, mais aussi à consulter les professionnels de santé.»

On peut le dire autrement: «Lever le secret médical en cas de violences conjugales sans accord de la patiente, c'est rompre le lien de confiance et ne pas respecter le choix des femmes. C'est considérer la femme comme incapable et positionner le soignant en sauveur. Une telle mesure contribue à la perte d'estime de soi et d'autonomie de la femme, alors que c'est notamment là l'objectif de l'homme violent.»

On ajoutera que la levée du secret médical sans le consentement peut être dangereuse: aujourd'hui, après un signalement effectué au procureur, si la femme nie les faits, le dossier est classé. Elle se retrouve ainsi sans protection, tandis que l'auteur des violences est, lui, alerté...

LE PROFESSIONNEL DE SANTÉ NE DOIT PAS DÉCIDER POUR LE PATIENT EN OMNISCIENT, MAIS ÉCLAIRER LE CONSENTEMENT DU PATIENT ET LE CONSEILLER SANS JUGEMENT

1 Proposition de loi visant à protéger les victimes de violences conjugales. République française, 22 juillet 2020.

2 Violences conjugales et signalement. Conseil national français de l'Ordre des médecins, 18 décembre 2019.

3 Curat A-M. Violences conjugales: «Lever le secret médical sans accord contribuerait à la perte d'autonomie de la patiente». *Le Monde*, 21 juillet 2020.



© istockphoto/warengoldswain

MISCELLANÉES CORONAVIRALES ET PROCRÉATIVES, VIRALES ET IMMUNITAIRES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Une corrélation entre la baisse de la prématurité et le confinement

C'est un phénomène qui devra être étudié dans le détail: on a observé, dans plusieurs pays, une chute étonnante du nombre d'accouchements prématurés pendant les périodes de confinement imposé par la pandémie de Covid-19. «Le 12 mars, quand l'Irlande a commencé à se confiner pour tenter de limiter les effets du Covid-19, le Dr Roy Philip, spécialiste de néonatalogie de l'University Maternity Hospital Limerick était en vacances à l'étranger, rapporte le site *Slate.fr*.¹ Lorsqu'il est retourné dans son pays et au travail à la fin du mois, il a voulu savoir pourquoi, pendant son absence, les commandes de

compléments à base de lait maternel destinés aux grands prématurés avaient été stoppées. On lui a répondu qu'aucun bébé n'était né prématurément depuis un mois.»

Bien évidemment, cette nouvelle a attisé la curiosité du spécialiste qui a entrepris, avec ses collègues, de comparer le nombre de naissances avant terme qui avaient eu lieu chaque année entre janvier et avril dans leur hôpital. Ils sont remontés jusqu'en 2001, ce qui représente plus de 30 000 bébés nés trop tôt. «Au départ, j'ai cru qu'il y avait une erreur dans les chiffres», explique le Dr Philip, dont la découverte est relatée par Elizabeth Preston dans un article du *New York Times*. De fait, au cours des vingt dernières années, dans cet hôpital, les très petits bébés (de moins de 1,496 kg) représentaient huit naissances vivantes sur mille. En 2020, ce chiffre a été divisé par quatre.

Et pendant cette période, aucun enfant de moins de 1 kg n'est venu au monde, alors qu'en temps normal, ils représentent trois naissances sur mille.

Dans le même temps, au Danemark, des chercheurs faisaient la même observation, intrigués par des «unités de soins néonataux intensifs quasi-vides». Ils ont alors découvert que pendant le confinement, le nombre de bébés nés avant vingt-huit semaines de grossesse avait chuté de 90%. Mieux, le phénomène a été confirmé par d'autres hôpitaux dans différentes régions du monde: à Calgary, dans l'Alberta (Canada) et au Mercy Hospital for Women, près de Melbourne en Australie. Le Dr Stephen Patrick, spécialiste en néonatalogie de Nashville (États-Unis), a fait le même constat et l'a partagé sur Twitter. Certains de ses confrères ont alors réagi pour confirmer qu'eux aussi étaient témoins du phénomène – tandis que d'autres ont signalé que rien n'avait changé dans leurs statistiques.

Slate.fr ajoute que certains spécialistes ne cachent pas leur étonnement. Ainsi, Denise Jamieson, obstétricienne à l'Emory University's School of Medicine d'Atlanta (États-Unis), explique que du fait du confinement, elle s'attendait au phénomène inverse: le stress de la pandémie pouvant déclencher une augmentation des accouchements prématurés. «Bien entendu, le stress dû au Covid-19 n'est pas le même d'un lieu et d'une situation à l'autre, précise-t-elle. Dans certains pays, le manque de protection sociale et la menace pour la sécurité économique des familles qui en découle sont des facteurs aggravants.» Comment expliquer cette baisse du nombre de naissances prématurées? Le repos forcé des futures mères pourrait être une explication: moins de stress au travail, dans les transports, etc. La pollution, qui a souvent

beaucoup diminué pendant le confinement, et qui est notamment liée à la prématurité, entre également dans l'équation.

Les équipes de recherche irlandaises et danoises se sont associées pour étudier le phénomène. «Pendant des années, rien n'a avancé dans ce domaine de si important, raconte le Dr Christiansen (Statens Serum Institut, Copenhague). Il semblerait qu'il ait fallu attendre une attaque virale pour nous aider à nous mettre sur la bonne voie.» De ce point de vue, et compte-tenu des drames et du coût social de la prématurité, une leçon pratique pourrait, très vite, être tirée: décider d'un aménagement des conditions et horaires de travail des femmes enceintes le plus tôt possible associé à un congé maternité plus précoce.

Ebola: anomalies tardives et sévères du système immunitaire

Il y a quatre ans prenait fin une spectaculaire épidémie due au virus Ebola en Afrique de l'Ouest – une épidémie qui continue par ailleurs à sévir en RDC. Question: qu'en est-il des séquelles qui peuvent subsister chez les survivants? Pour en savoir plus sur ce thème, des chercheurs de l'Institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de l'Université Paris-Est Créteil se sont intéressés à l'évolution du profil immunitaire de ces personnes. Leurs résultats viennent d'être publiés dans *Nature Communications*.² «Au cours de l'épidémie d'Ebola de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest, plus de 28 000 personnes ont été infectées, rappelle l'Inserm. Plus de 11 000 d'entre elles sont décédées. Si les conséquences à long terme sur la santé des survivants sont encore mal connues, un nombre croissant d'études décrit des séquelles cliniques persistantes chez ces patients, par exemple une fatigue généralisée, des douleurs musculaires ou encore des troubles oculaires.» Un phénomène qui n'est pas sans faire

La Revue Médicale Suisse et le Covid-19

Pour répondre aux besoins croissants d'information au sujet du Covid-19, et dans le but de rassembler tous les textes de la *Revue Médicale Suisse* sur le sujet, nous avons créé un onglet dédié sur notre site:

revmed.ch/covid-19

- Vous y retrouverez: plus de 100 textes consacrés au Covid-19 (état à ce jour)
- Des articles cliniques, y compris en pré-publication (online first)
- En particulier, les articles des numéros spéciaux Covid-19 sous la direction des Drs Sabine Blum et Mathilde Gavillet
- Un suivi des articles de la littérature mondiale concernant le Covid-19 – y compris les sujets disputés – commentés par les Prs Pascal Meylan, Michel Glauser, Patrick Francioli et Jean-François Balavoine
- L'ensemble des textes publiés par la RMS au sujet du Covid: des articles, de courtes mises au point, des tribunes politiques et juridiques, des réflexions plus générales

Cette rubrique «Covid-19» est libre d'accès et fait l'objet d'une newsletter dédiée et gratuite: inscription sur la page revmed.ch/covid-19

Pour nous soumettre un texte sur le sujet: redaction@revmed.ch

songer aux premières séquelles observées chez certaines victimes du Covid-19. La cohorte «PostEboGui» est constituée de 802 anciens malades d'Ebola recrutés sur plusieurs centres à travers toute la Guinée. Elle visait à décrire et à analyser les conséquences cliniques, immunologiques, psychologiques et socio-anthropologiques de la maladie à virus Ebola sur une période de deux ans. «L'étude publiée dans *Nature Communications*, menée par le Pr Yves Lévy avec Aurélie Wiedemann, est l'une des premières à s'intéresser au profil immuno-inflammatoire à long terme des survivants d'Ebola», souligne l'Inserm. Les chercheurs se sont fondés sur l'analyse de prélèvements sanguins de 35 individus issus de cette cohorte. Un groupe contrôle a également été mis en place afin de comparer leurs profils immunitaires. Chaque patient a été vu à trois reprises pour réaliser ces prises de sang. En outre, des échantillons de salive, d'urine et de sperme ont été analysés pour écarter la présence du virus. L'analyse des échantillons sanguins indique que, même lorsque les survivants sont guéris physiquement et n'ont plus de virus détectable,

ils présentent encore un profil immunitaire particulier, différent de celui des personnes n'ayant jamais contracté la maladie. «Les chercheurs ont notamment identifié la présence de lymphocytes T mémoires CD4⁺ et CD8⁺, spécifiques du virus, qui subsistent deux ans après la maladie dans le sang des 35 survivants. De plus, on retrouve également un nombre plus élevé de lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques impliqués dans la destruction des cellules infectées ainsi que la présence d'anticorps IgG spécifiques du virus Ebola chez ces survivants», précise l'Inserm. Les chercheurs ont aussi retrouvé la présence d'une quantité importante de marqueurs inflammatoires dans les échantillons sanguins (cytokines pro-inflammatoires, marqueurs d'activation immunitaire), qui témoignent de la persistance d'une inflammation chez les survivants d'Ebola. En d'autres termes, ces résultats établissent l'existence à long terme d'une persistance de l'activité immunitaire spécifique à Ebola et d'une inflammation intense et chronique chez ces anciens malades, deux ans après avoir été infectés par le

virus. «Nos travaux soulignent l'importance de réaliser un suivi à long terme des survivants d'Ebola», souligne Aurélie Wiedemann. Il est important de voir comment l'état et le profil immunitaire de ces personnes évolue et si l'on ne s'oriente pas vers une maladie chronique.»

1 Viennot B. Une baisse de la prématurité liée au confinement? Slate.fr, 21 juillet 2020.

2 Wiedemann A, Foucat E, Hocini H et al. Long-lasting severe immune dysfunction in Ebola virus disease survivors. *Nature Communications*. Disponible sur: <http://doi.org/10.1038/s41467-020-17489-7>

A Centre Médical des Arcades
Arcades Medical Center

CENTRE MÉDICAL À VERBIER, AU COEUR DES ALPES SUISSES

recherche

MÉDECINS GÉNÉRALISTES

comme partenaires pour la saison hivernale
ou à l'année

Souhaitez-vous travailler comme médecin indépendant dans une grande station de ski ? Voulez-vous travailler dans un centre médical neuf et spacieux, aux normes actuelles, indépendant de groupes financiers et profiter de toute l'infrastructure du centre à des conditions intéressantes ?

Pour tous renseignements supplémentaires et pour votre candidature, veuillez-nous envoyer votre dossier avec lettre de motivation et CV par écrit à : Axio Consulting SA, Avenue de la Fusion 49, 1920 Martigny ou à l'adresse email suivante : info@axioconsulting.ch

Pour plus d'informations, www.arcades-medical.ch

Centre cérébrovasculaire
Service de neurologie

Style de vie et AVC: State of the Art

Unil
UNIL | Université de Lausanne



Symposium annuel du Centre cérébrovasculaire

Judi 24 septembre 2020 de 13h30 à 17h00

Organisation

Pr P. Michel, Pr L. Hirt et Pr B. Draganski

Retransmission en direct
par vidéoconférence

Inscription gratuite à la vidéoconférence
et détails du programme auprès de
josee.beutler@chuv.ch

Crédits de
formation
SSMIG, SSN
SSNC, SSPP



L'Autre menaçant

Mars 2020:

- Le président de l'OMS qualifie le Covid-19 d'«ennemi de l'humanité».
- Contagion: matériel de protection défectueux, complot de la Chine, grande gagnante de la pandémie.

Avril 2020:

- Polémique de l'hydroxychloroquine, complots des gouvernements et grandes industries pharmaceutiques pour ne pas la reconnaître comme efficace.
- Confinement: abus de pouvoir et totalitarisme des gouvernements.
- Contagion: complot d'un laboratoire français expatrié en Chine qui aurait laissé échapper le virus.

Mai 2020:

- Déconfinement: polémique des passeports sérologiques, du pistage des téléphones pour le suivi des cas et de la contamination (complot des gouvernements).
- États-Unis: les manifestations se multiplient, toutes contestations confondues: néonazis, conservatistes, militants anticonfinement, antigouvernement, anti-immigration, antivaccins.

Futur proche:

- Polémique du vaccin: complot des grandes industries pharmaceutiques pour vendre un traitement nécessaire à l'humanité entière.

À l'heure du déconfinement, il nous faut ressortir de l'espace protégé que chacun s'est construit comme rempart au monde extérieur, à la contagion. Comment réapprendre le contact avec autrui alors que la menace – dont cet Autre est porteur – sévit toujours? Jusqu'où permettre à l'Autre de s'approcher? Car au moment où ce dernier entre dans notre zone «à soi», un inconfort se fait sentir, des réactions de distanciation sont observées. En cette période où tout Autre est menace, la frontière intérieur-extérieur est clairement palpable. Le monde n'est plus aussi sûr qu'avant, sans doute cette insécurité va-t-elle persister un temps. Jusqu'à l'obtention d'un vaccin, lui-même nouvelle menace pour l'intégrité corporelle. De Charybde en Scylla, pourrait-on dire.

Autant d'événements, autant de menaces, de complots. Tout Autre – qu'il soit virus, individu, gouvernement, grande entreprise, vaccin – est un danger qu'il faut

éliminer. Pourquoi une telle paranoïa? Et menace pour qui?

Pour répondre à ces questions, repartir de la structure de la personne telle que conçue par les psychanalystes peut être intéressant. Dans cette perspective – ici très simplifiée –, l'être humain est composé d'un centre conscient de lui-même (le Moi ou Ego) et d'instances inconscientes (chez Freud: le Ça, centre des pulsions, et le Surmoi, lieu d'internalisation de la loi parentale) mais auxquelles l'individu n'a pas accès si ce n'est par des moyens détournés (rêves, lapsus). Or pour Ego – on entend donc par là la partie consciente de chaque personne qui se pense elle-même et observe le monde depuis son propre centre – tout ce qui n'est pas lui est étranger, Autre. Selon Freud, soutenue par la «pulsion de vie» émanant du Ça, une dynamique d'autoconservation anime l'Ego. La plus grande crainte de ce dernier est donc la disparition, la non-existence. Son devoir premier est de se protéger, se battre pour sa survie. Il dispose pour cela de plusieurs armes, dont une – facile d'accès – est la considération que tout ce qui est étranger, Autre, a des visées destructrices envers lui. Autrement dit, la projection sur l'extérieur de tout ce qui pourrait lui nuire. Dans cette perspective, on peut considérer qu'énoncer des complots, surtout en période de crise comme celle qui anime notre monde actuellement, permet à l'Ego de mettre à distance ce qui menace son existence – tous ces Autres faisant effraction – et ainsi maintenir sa propre intégrité.

Le problème avec la projection – donc la considération que tout ce qui est extérieur est menace envers soi – est qu'elle rend victime la personne qui énonce ces complots. Dans cette position, le monde persécute l'individu qui n'a plus aucune marge de manœuvre et subit sa situation, sans évolution possible. Mais peut-être cette perception n'est-elle pas tout à fait juste, que d'autres visions du monde existent.

En effet, si l'on considère que chacun est le centre de son propre monde, que chacun est un Ego avec sa dynamique propre, il est plus facile d'accepter que cet Ego qui n'est pas le mien agit pour préserver son monde, de la même manière que je cherche à conserver le mien, et non avec l'intention de me nuire. À cet endroit seulement, l'Ego peut accepter l'Autre comme différent de lui. Un autre Ego – Alter-Ego – qui vit pour lui-même et

n'est pas une émanation de mon propre Ego, ne lui est pas assujéti. L'Autre n'est plus une menace, les projections peuvent cesser. Alors seulement débute le vrai lien: accepter que l'Autre est un Alter-Ego, entier de la même manière que mon Ego est entier. De cette manière, deux Egos peuvent se tenir côte-à-côte pleinement et séparément, et être en relation.

À cet endroit donc, l'Autre cesse d'être une menace pour Ego. Mais si l'Autre est Autre, il est par nature indépendant d'Ego. Chacun est donc fondamentalement seul. Sur un plan existentiel, cette conception engendre une insécurité totale: pas d'autre attache que soi-même, pas d'ordre de l'univers prédéterminé. Dans le fait d'énoncer une menace omniprésente qui le persécute, Ego cherche en fait une sécurité: il n'est pas insignifiant, inexistant aux yeux de l'Autre. Tout ce qui est autour, le monde entier le prend en considération, même si c'est pour le détruire. Mais est-on capable de vivre dans cette perspective de solitude et d'insécurité totales? Le renoncement pour l'Ego est énorme. Les fondations sur lesquelles il s'appuyait – l'univers tient compte de lui – s'effondrent. Pour ne pas sombrer, il est nécessaire d'avoir un ancrage solide en soi, une connaissance de ses propres limites pour respecter celles de l'Autre et ne pas l'envahir. Dur équilibre à trouver qui demande temps et indulgence, envers soi, envers les autres...

Finalement, dépasser la perception menaçante de l'Autre demande d'accepter que cet Autre est un autre Ego qui vit pour lui-même, de la même manière que mon Ego vit pour moi-même. Conscientiser cet Autre comme Autre et respecter comme tels ses sentiments sont en fait la définition de l'empathie. Position éminemment paradoxale car elle implique une solitude et une insécurité existentielles comme prérequis à la relation à l'Autre. Or cet isolement face à l'Autre, ces solitude et insécurité extrêmes sont justement ce à quoi nous confronte le Covid-19. Ce dernier nous proposerait-il donc un retour aux fondamentaux pour nous faire sortir de la vision menaçante du monde et (ré)apprendre la vraie empathie?

DRE MARIE CHIEZE

Service de psychiatrie gériatrique, Département de psychiatrie, HUG, 1211 Genève 14
marie.chieze@hcuge.ch

DC:0-5™

Classification diagnostique de la santé mentale et des troubles du développement de la première et petite enfance

ZERO TO THREE

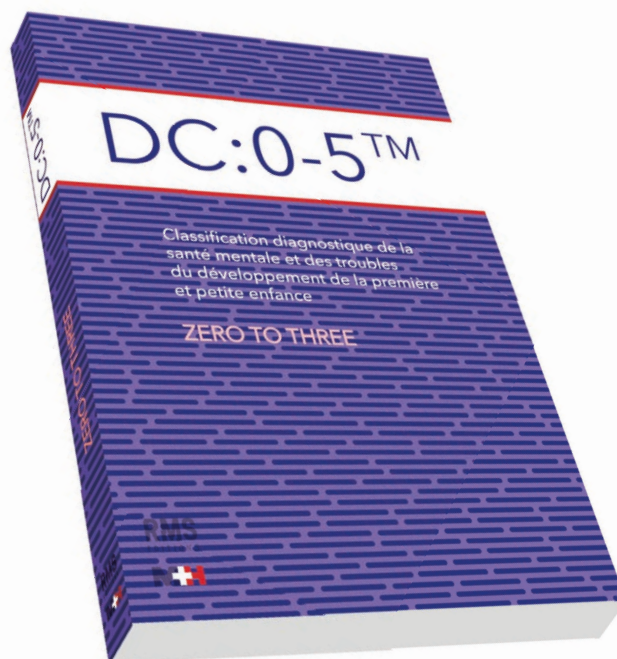
Traduction de Patrick Perret

240 pages

65 CHF, 59 €

16.5 x 23.5 cm

ISBN: 9782880494582



DC:0-5™

Bien que les troubles de la santé mentale restent moins étudiés chez les enfants en bas âge que chez les enfants plus âgés, les adolescents ou les adultes, la recherche auprès de cette population très spécifique est en plein essor.

Couvrant désormais les cinq premières années de vie au lieu de trois précédemment, cette nouvelle édition, qui succède à DC : 0-3, préserve les aspects fondamentaux du système diagnostique tout en incluant les nouvelles données issues de la recherche clinique.

DC : 0-5 améliore encore la capacité du professionnel à prévenir, diagnostiquer et traiter les problèmes de santé mentale dès les premières années en identifiant et en décrivant les troubles non traités dans d'autres systèmes de classification, ouvrant ainsi la voie à des approches d'intervention efficaces.

Deux nouveaux tableaux cliniques notamment sont proposés: le Trouble précoce atypique du spectre de l'autisme et le Trouble de suractivité de la petite enfance. Deux tableaux très spécifiques de la petite enfance y sont de plus désormais décrits: la Dysrégulation de la colère et de l'agressivité de la petite, et les Pleurs

COMMANDE

Je commande :

__ ex. de **DC:0-5™**

CHF 65.- / 59 €

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 libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....
.....
.....

Date et signature

.....

Je désire une facture ☐

Je règle par carte bancaire: Visa ☐ Eurocard/Mastercard ☐

Carte N°

Date d'expiration:

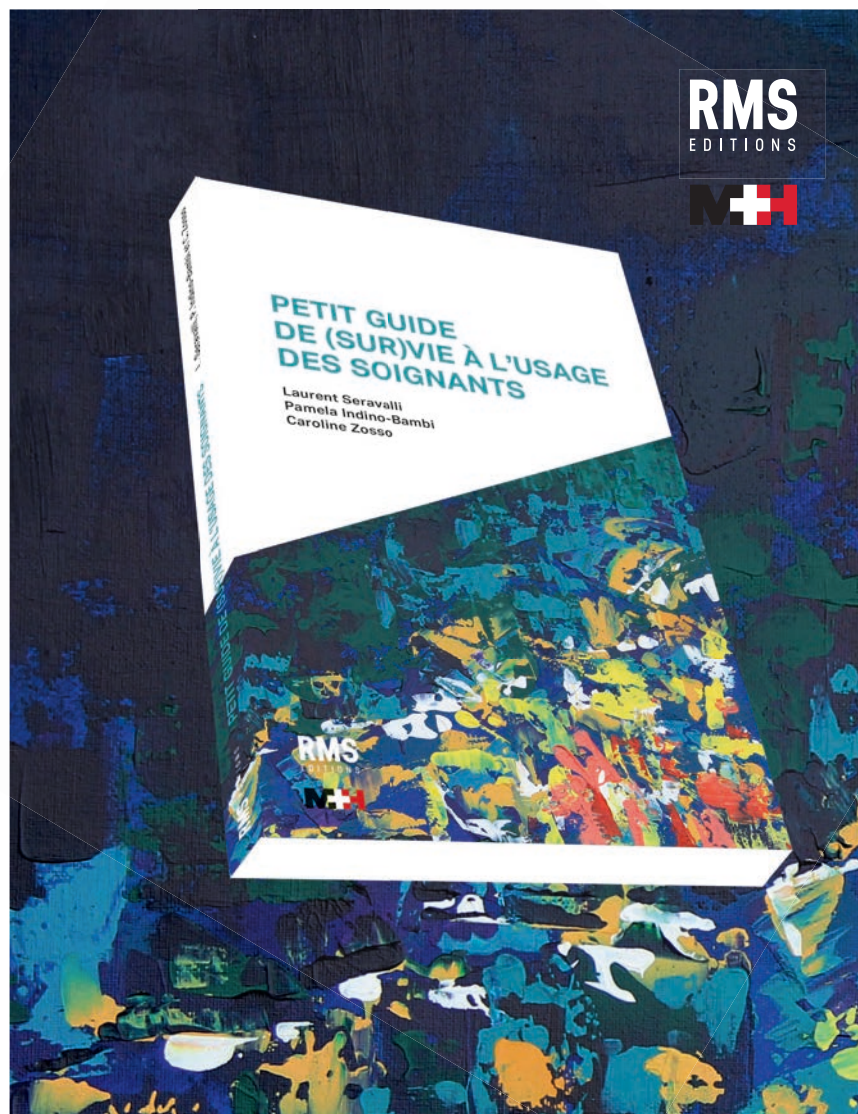
.....

PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS

*Un soignant sur dix lira ce livre...
bientôt les neuf autres risquent de le
consulter*

**Laurent Seravalli,
Pamela Indino-Bambi,
Caroline Zosso**

132 pages
Format: 11.5 x 18 cm
18 CHF, 16 €
ISBN: 9782880494612
© 2020



PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS

Laurent Seravalli, Pamela Indino-Bambi, Caroline Zosso

Vous ne savez plus comment conjuguer vie familiale et
activité professionnelle ?

Vous adorez votre métier... mais détestez votre travail ?

Vous présentez un épuisement psychique majeur après
seulement quelques mois de travail dans un nouveau
service ?

Dans un ouvrage unique, trois soignants-auteurs du
mettent en commun les fruits de leurs formations, de
leurs compétences et de leurs expériences afin de vous
aider à garder ou à retrouver votre cap au sein du relief
accidenté du système de santé dans lequel vous évoluez.
Que vous soyez à la recherche de réponses à vos ques-
tions afin de poursuivre votre route dans les meilleures
conditions possibles, ou que vous vous sentiez perdu·e
au milieu de votre itinéraire de vie, ce livre ne répondra
pas seulement à vos attentes: il changera votre compré-
hension de vous- même et du monde qui vous entoure.

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS**

CHF 18.- / 16 €

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 libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....

.....

Date et signature

Je désire une facture ☐

Je règle par carte bancaire: Visa ☐ Eurocard/Mastercard ☐

Carte N°

Date d'expiration: