

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

9 septembre 2020

705

MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

**LA FORMATION EST-ELLE ENCORE
UNE TÂCHE PRIORITAIRE DES
SERVICES HOSPITALIERS PÉRIPHÉ-
RIQUES? OUI, ÉVIDEMMENT!**

La grippe sous ses pires facettes

Antirétroviraux: interactions
médicamenteuses et alimentaires

Interprétation de la répartition
leucocytaire

Échocardiographie transthoracique:
indications

Embolie pulmonaire à risque
intermédiaire

Insuffisance respiratoire aiguë: prise
en charge hospitalière non invasive

Parésies et paralysies diaphragmatiques

Anévrisme de la veine mésentérique
supérieure

Sous-estimation de l'exposition au
VIH des hommes ayant du sexe avec
d'autres hommes

Dépistage du VIH hors murs avec
annonce du résultat sur place

Volume 16, 1593-1668
ISSN 1660-9379

M H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



Flectoparin® Tissugel

Appliquer au lieu de masser.



Entorses



claquages musculaires



contusions



avec hématomes
et œdèmes

emballages de 7 et de 10
admis par les caisses !

Agit 24 heures.



En cas d'entorses, claquages musculaires et contusions avec hématomes et œdèmes. Pour une résorption plus rapide d'hématomes et œdèmes.

- Unique plaster with AINS admitted by the caisses.
- 1x au lieu de 2x par jour.
- Réduction de la douleur supérieure vs Flector EP Tissugel.^{1,2}
- Combat la douleur et l'inflammation localement.
- Agit déjà après 1 heure.³
- Pratique et propre à utiliser.
- Pénètre en profondeur d'au moins 2,5 cm dans le tissu enflammé.⁴

1. Hoffmann P. et al. Efficacy and tolerability of DHEP-heparin plaster in reducing pain in mild-to-moderate muscle contusions: a double-blind, randomized trial. CMRO Vol. 28 (8): 1313-1321; 2012. 2. Costantino C. et al. Diclofenac epolamine plus heparin plaster versus Diclofenac epolamine plaster in mild to moderate ankle sprain. Clinical Drug Investig Vol. 31 (1): 15-26; 2011. 3. Coudreuse JM. et al. Effect of a plaster containing DHEP and Heparin in acute ankle sprains with oedema: a randomized double-blind placebo-controlled clinical study. CMRO Vol. 26 (9): 2221-2228; 2010. 4. Affaitati G. et al. Effects of topical diclofenac plus heparin on somatic pain sensitivity in healthy subjects with latent algogenic condition of the lower limb. Pain Pract 15 (1): 58-67; 2015.

C : diclofenacum epolaminum (Plaster: 1,3 g DHEP pro 100 g Gelatum), heparinum natricum 5'600 IE. Liste D. I : conditions douloureuses et inflammatoires avec hématomes/œdèmes d'origine traumatique. P : 1 plaster/jour. CI : intolérance connue aux substances actives; plaies ouvertes, grossesse 3ème trimestre. El : prurit, rougeur. INT : aucune connue. PR : emballage de 7* ou 10* plasters. *Admis par les caisses maladie.

Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.swissmedinfo.ch

IBSA Institut Biochimique SA, Swiss Business Operations, Via del Piano 29, CH-6926 Montagnola, www.ibsa.swiss



Caring Innovation

ÉDITORIAL

- 1595** La formation est-elle encore une tâche prioritaire des services hospitaliers périphériques? OUI, évidemment! *T. Fumeaux, M. Moret Bochatay, M. Schwab et L. Christin*

MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

- 1598** La grippe sous ses pires facettes. *M. Marchetti, C. S. Marinoni Vacacela, L. Fisch, L. Christin et M. Bedulli*
- 1606** Antirétroviraux: interactions médicamenteuses et alimentaires. *B. Marques, F. Lederer, C. Challet et L. Christin*
- 1613** Interprétation de la répartition leucocytaire: osez! *J. Fournier, L. Gönczy, J.-F. Lambert et A. Christin*
- 1618** Indications à l'échocardiographie transthoracique chez le patient hospitalisé en médecine interne. *M. Kaufmann, N. Hagon et N. Dayal*
- 1626** Embolie pulmonaire à risque intermédiaire. Point sur la stratification du risque et implications thérapeutiques. *S. Greutert, N. Mozasadila, A. Berner et M. Moret Bochatay*
- 1636** Insuffisance respiratoire aiguë: prise en charge hospitalière non invasive. *C. Abellan, C. Bertin, T. Fumeaux et L. Carrel*
- 1597** Résumés des articles
- 1645** QCM d'autoévaluation

PNEUMOLOGIE

- 1646** Parésies et paralysies diaphragmatiques. *A. Baskaralingam, L. Nicod et R. Manzoni*

RAPPORT DE CAS

- 1652** Anévrisme de la veine mésentérique supérieure, un cas rare. *T. Shams, M. Hug, T. Wolff et J. Roduit*

ENQUÊTES

- 1656** Sous-estimation de l'exposition au VIH des hommes ayant du sexe avec d'autres hommes. *V. Christinet et G. Biscontin*
- 1660** Dépistage du VIH hors murs avec annonce du résultat sur place. *G. Biscontin, V. Christinet, A. Dallinger, N. Lambelet Métraux et J.-P. Cand*

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

- 1662** Que sait-on aujourd'hui du neurotropisme des coronavirus humains? *J.-Y. Nau*

TRIBUNE

- 1664** Avec la baisse prévisible des coûts à charge des assurances maladie en 2020 pour cause de Covid, les primes 2021 doivent diminuer d'au moins 4%! *P. Eggimann, M. Matter, W. Gusmini, J.-M. Marie, C. Schwarz et M. Lehky Hagen*

EN MARGE

- 1666** Miscellanées parasitaires et africaines, coronavirales et polémiques. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

- 1663** **Carte blanche.** Seule avec un anévrisme et la peur. *M. Vannotti*
- 1664** **Lu pour vous.** Maladie cancéreuse avancée: efficacité de l'olanzapine contre les nausées chroniques. *É. Erard et N. Blondel*

TRIBUNE

- 1668** Les «Doctors for XR» vont-ils trop loin? *J. Martin*

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 et

Michael Balavoine
Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.),
Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
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.-;
médecins 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

Condrosulf®

Le beurre **et** l'argent du beurre en cas d'arthrose!



Aussi efficace que le célécoxib **et** très bien toléré.^{1,2}

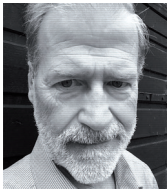
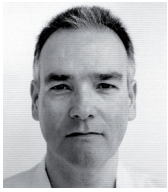
www.condrosulf.swiss



- Au moins 6 mois de thérapie selon la nouvelle information professionnelle.
- Thérapie médicamenteuse de 1ère ligne et de base dans l'algorithme de l'ESCEO pour le traitement de la gonarthrose.^{3,4}
- Indiqué pour toutes les articulations.
- 1 fois par jour.
- Principe actif (sulfate de chondroïtine) de structure moléculaire unique.^{5,6}

1. Relatif à la réduction de la douleur après 6 mois ainsi que relatif à l'amélioration de la fonction après 3 et 6 mois. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). Ann Rheum Dis 2017; 76(9): 1537-1543. 2. www.swissmedicinfo.ch - pas d'effets indésirables graves ou irréversibles connus. 3. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2014; 44(3): 253-263. 4. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2019; 49(3): 337-350. 5. Restaino OF, Finamore R, Stellavato A, Diana P, Bedini E, et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. Carbohydr Polym 2019 Oct 15; 222: 114984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984. Epub 2019 Jun 20. 6. Stellavato A, Restaino OF, Vassallo V, Finamore R, Ruosi C, et al. Comparative analyses of pharmaceuticals or food supplements containing chondroitin sulfate: Are their bioactivities equivalent? Adv Ther 2019; 36(11): 3221-3237.

C: chondroitini sulfas natrius. I: traitement symptomatique de l'ostéoartrrose. P: 800 mg/j. pour au moins 6 mois. CI: intolérance à la substance active. EI: légers troubles gastro-intestinaux, rarement allergies. INT: aucune connue. PR: comprimés de 800 mg: 30*/90*; granulé en sachets de 800 mg: 30*/90*; comprimés de 400 mg: 60*/180*; granulé en sachet de 400 mg: 60*/180*; capsules de 400 mg: 60*/180*. Liste B. *Admis par les caisses-maladie. Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch



Articles publiés
sous la direction de

THIERRY FUMEAUX

MALLORY MORET
BOCHATAY

MARCOS SCHWAB

LAURENT CHRISTIN

Service de médecine
et des soins intensifs
Hôpital de Nyon,
1260 Nyon

La formation est-elle encore une tâche prioritaire des services hospitaliers périphériques? OUI, évidemment!

Pr THIERRY FUMEAUX, Drs MALLORY MORET BOCHATAY, MARCOS SCHWAB et LAURENT CHRISTIN

«I desire no other epitaph than the statement that I taught medical students in the wards, as I regard this as by far the most useful and important work that I have been called upon to do» W. Osler.¹

Il y a trois ans, dans un numéro de la *Revue Médicale Suisse*, nous discussions les rôles et défis pour les services de médecine interne des hôpitaux dits «périphériques»². Ce nouveau numéro est non seulement l'occasion pour nos jeunes collègues en formation de présenter des articles de revue traitant – avec leurs mots – de sujets qu'ils ont librement choisis, mais également pour nous de faire le point sur l'évolution du rôle formateur des services périphériques.

De nombreux défis se présentent à ceux qui veulent assumer ce rôle! En effet, comme nous le pressentions en 2017, notre tâche de formation devient de plus en plus complexe, du fait des nombreux changements intervenus en seulement quelques années. Cette évolution a de bons et de mauvais côtés, qu'il faut accepter pour s'adapter. On peut citer à la volée l'évolution des générations (Y, Z, puis bientôt alpha...), la fragmentation de l'enseignement, la multiplication des formateurs imposées par les réformes, la réduction du temps de travail, et donc du temps disponible pour la formation, et la vitesse exponentielle de croissance des connaissances médicales nécessaires à une bonne pratique. À cela s'ajoute très clairement une baisse progressive de la valorisation et de la reconnaissance de ce rôle de formateur, une tâche qui prend du temps (coûte du temps...) mais n'est pas toujours reconnue et récompensée... Elle est même parfois remise en question, car elle ne produit pas de valeur ajoutée mesurable par des indicateurs financiers.

**UNE BAISS
PROGRESSIVE DE
LA VALORISATION
ET DE LA RECON-
NAISSANCE DE
CE RÔLE DE
FORMATEUR**

La formation médicale postgraduée a pour but d'acquérir des connaissances (savoir), des compétences (savoir-faire) et des caractéristiques professionnelles (savoir-être). Elle doit se construire progressivement et s'organiser autour d'un plan. Son exécution active nécessite des étapes successives, et repose sur la collaboration du médecin en formation avec de nombreux acteurs, tous indispensables: les formateurs, les patients et leurs proches, les équipes soignantes et collègues, et les établissements de formation, hospitaliers

ou ambulatoires. Les services périphériques constituent en quelque sorte les fondations de cette construction progressive: elles doivent être suffisamment solides et correctement dimensionnées pour soutenir l'édifice, mais on ne les voit plus une fois l'ensemble terminé! Nous sommes donc là pour donner d'emblée les bonnes habitudes et attitudes à nos jeunes collègues, en les soutenant, les encourageant, les motivant, et surtout en leur donnant l'exemple, afin qu'ils deviennent des médecins avec un vrai savoir-POURQUOI-faire et savoir-COMMENT BIEN-faire! Sur ces bases solides, ils pourront ensuite construire les «étages» supérieurs de leur parcours de formation – souvent universitaire – sans se soucier d'un effondrement catastrophique!

Nous espérons que les lecteurs de la *Revue Médicale Suisse* auront du plaisir à parcourir ce numéro abordant quelques sujets variés de médecine interne hospitalière. Les médecins en formation doivent maîtriser les compétences nécessaires pour répondre de manière rigoureuse à une question pertinente en clinique. La rédaction d'un article est à cet égard un exercice formateur très riche: il faut identifier une question pertinente et intéressante, et l'exprimer de manière claire. Il faut

Bibliographie

¹ – Sokol DK. William Osler and the jubjub of ethics; or how to teach medical ethics in the 21st century. *J R Soc Med* 2007;100:544-6.

² – Fumeaux T, Christin L, Schwab M. Quels rôles et quels défis pour les services de médecine interne des hôpitaux dits «périphériques»? *Rev Med Suisse* 2017;13:1499-500.

ensuite utiliser correctement les outils modernes permettant d'accéder aux données scientifiques, savoir en extraire les éléments contributifs et pouvoir les analyser, y compris quant à leur qualité, de manière critique et objective. Le plus difficile est enfin de synthétiser cette recherche et de la traduire en une réponse précise, objective et applicable. C'est ce travail que nos internes ont fait depuis quelques mois. Ils ont appris à gérer la frustration des corrections des coauteurs seniors, à laquelle s'ajoute l'exercice de la revue par les pairs. Ce numéro de la *Revue Médicale Suisse* est le fruit de leur travail, et ils sont tous fiers de vous le présenter, avec très certainement une pointe d'anxiété quant aux réactions!

La démarche clinique quotidienne est dans le fond très similaire à ce processus, et c'est ainsi que nous devons former nos jeunes

collègues à aborder un patient et sa situation clinique: identifier le problème et le verbaliser par une question pertinente et ajustée, rassembler les données nécessaires et indispensables, analyser ces données et les transformer en informations, et apporter une réponse pertinente et applicable en clinique, à présenter à ses pairs et au patient.

Former est l'une des composantes les plus plaisantes et stimulantes de notre travail: voir des jeunes collègues se développer et gagner en assurance, suivre leur parcours et pouvoir après quelques années se dire «c'est un(e) de nos anciens» est un privilège rare, un plaisir intense et une récompense d'une inestimable valeur. Vous qui avez été bien formés, devenez des bons formateurs, quel que soit votre cadre de travail! Vous ne le regretterez jamais!

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1626-33

Embolie pulmonaire à risque intermédiaire

Point sur la stratification du risque et implications thérapeutiques

S. Greutert, N. Mozuasadila, A. Berner et M. Moret Bochatay

L' embolie pulmonaire (EP) à risque intermédiaire est habituellement définie comme une EP associée à une dysfonction ventriculaire droite (échocardiographique, radiologique et/ou biologique) sans instabilité hémodynamique. Elle est liée à une mortalité significative, et sa prise en charge est un défi pour le clinicien du fait de sa présentation clinique variable. Dans ses recommandations récentes, l'European Society of Cardiology propose de différencier le risque intermédiaire haut du risque intermédiaire bas, sur la base de critères cliniques, biologiques et radiologiques. La stratégie de prise en charge diffère pour ces deux catégories, notamment quant au besoin de surveillance monitorée. Au-delà de l'anticoagulation thérapeutique, qui reste le traitement de première intention dans l'EP à risque intermédiaire, d'autres modalités thérapeutiques peuvent être considérées et seront discutées.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1618-23

Indications à l'échocardiographie transthoracique chez le patient hospitalisé en médecine interne

M. Kaufmann, N. Hagon et N. Dayal

L' échocardiographie transthoracique (ETT) pratiquée par un cardiologue est l'examen de premier choix pour l'exploration de la fonction et de l'anatomie cardiaque. Ses performances et sa disponibilité augmentent la demande de cet examen, mais cela n'est pas toujours justifié. Selon des critères publiés en 2011, la pratique d'une ETT est classée comme appropriée, inappropriée ou de valeur incertaine, en fonction de l'indication clinique. Cet article explore les indications fréquentes pour lesquelles l'ETT par le cardiologue est considérée comme utile et/ou appropriée pour des patients hospitalisés dans un service de médecine interne.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1636-44

Insuffisance respiratoire aiguë: prise en charge hospitalière non invasive

C. Abellan, C. Bertin, T. Fumeaux et L. Carrel

L' insuffisance respiratoire aiguë est un processus physiopathologique complexe et le choix de la thérapie la plus indiquée doit être fait entre l'oxygénothérapie standard (OS), l'oxygénothérapie à haut débit par canule nasale (*High-Flow Nasal Cannula* (HFNC)), la ventilation non invasive (VNI) ou la ventilation invasive. Le HFNC permet de délivrer une fraction inspirée d'oxygène plus élevée et constante que l'OS, mais n'a pas clairement démontré d'avantage clinique par rapport aux autres méthodes. La VNI est une thérapie de choix lors d'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'œdème aigu du poumon cardiogénique, mais son efficacité dans les autres indications reste discutée. Dans tous les cas, la détection précoce de l'échec thérapeutique est primordiale afin d'éviter une intubation trachéale tardive, associée à une augmentation de la mortalité.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1606-12

Antirétroviraux: interactions médicamenteuses et alimentaires

B. Marques, F. Lederer, C. Challet et L. Christin

A l'instar des antibiotiques, les médicaments antirétroviraux utilisés dans le traitement contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine sont sujets à de multiples interactions médicamenteuses. Bien que moins connues que celles des antibiotiques, ces interactions peuvent avoir des conséquences parfois très sévères. L'objectif principal de cet article est donc de sensibiliser les praticiens en charge de ces patients au cabinet ou à l'hôpital aux principales interactions des thérapies antirétrovirales avec les médicaments fréquemment utilisés dans la pratique clinique quotidienne, mais également de discuter l'influence des aliments.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1598-604

La grippe sous ses pires facettes

M. Marchetti, C. S. Marinoni Vacacela, L. Fisch, L. Christin et M. Bedulli

L' infection par les virus de la grippe de types A et B (influenza A et B) est grevée d'une morbidité variable, pouvant évoluer en diverses complications respiratoires, circulatoires et neurologiques sévères, voire fatales. Les complications pulmonaires sont les plus fréquentes et l'on distingue parmi elles les pneumonies dues au virus de la grippe par surinfection bactérienne ou fongique. Les complications extrapulmonaires, plus rares, peuvent toucher divers organes, dont le cœur (myocardite, infarctus du myocarde de types 1 et 2) et le système nerveux (AVC, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré). Cet article aborde les aspects physiopathologiques de base de la grippe, passe en revue les principales complications sévères pulmonaires et extrapulmonaires, et discute les indications, contre-indications et limites des différents traitements disponibles.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1613-7

Interprétation de la répartition leucocytaire: osez!

J. Fournier, L. Gönczy, J.-F. Lambert et A. Christin

L a formule sanguine complète est un excellent complément à la formule sanguine simple, permettant une analyse de la répartition des leucocytes, ainsi que de leurs particularités morphologiques. Alors que la tendance est aux analyses de laboratoire ciblées, la répartition garde une utilité diagnostique et pronostique dans de nombreuses situations cliniques, notamment dans un contexte infectieux. À travers la présentation de cas, cet article passe en revue les différentes lignées leucocytaires afin de donner quelques clés d'interprétation d'anomalies qualitatives et quantitatives pouvant être rencontrées dans la pratique hospitalière quotidienne.

La grippe sous ses pires facettes

Drs MATTEO MARCHETTI^{a,*}, CHIARA STEFANIA MARINONI VACACELA^{b,*}, LORAINÉ FISCH^c, LAURENT CHRISTIN^a et MICHELE BEDULLI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1598-604

L'infection par les virus de la grippe de types A et B (influenza A et B) est grevée d'une morbidité variable, pouvant évoluer en diverses complications respiratoires, circulatoires et neurologiques sévères, voire fatales. Les complications pulmonaires sont les plus fréquentes et l'on distingue parmi elles les pneumonies dues au virus de celles par surinfection bactérienne ou fongique. Les complications extrapulmonaires, plus rares, peuvent toucher divers organes, dont le cœur (myocardite, infarctus du myocarde de types 1 et 2) et le système nerveux (AVC, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré). Cet article aborde les aspects physiopathologiques de base de la grippe, passe en revue les principales complications sévères pulmonaires et extrapulmonaires, et discute les indications, contre-indications et limites des différents traitements disponibles.

The flu in its worse forms

Influenza A and B infections are marred with variable morbidity and, in some cases, develop into severe or even fatal respiratory, circulatory and neurologic complications. Respiratory complications are most common and involve primary-Influenza pneumonia and pneumonia from bacterial or fungal superinfections. Nonrespiratory complications can affect several organs/systems, namely the heart (myocarditis, type 1 and 2 myocardial infarction) and the nervous system (stroke, encephalitis, Guillain-Barré Syndrome). This article provides an overview of the basic pathophysiological aspects of Influenza virus infection, reviews the main severe respiratory and nonrespiratory complications and discusses the different treatments with their respective indications, contraindications and limitations.

INTRODUCTION

Sous nos latitudes, l'activité hivernale d'un service de médecine interne est fortement influencée par l'épidémie de grippe saisonnière. En Suisse, 3790 cas d'affection grippale ont été déclarés au système Sentinella au cours des 11 semaines d'épidémie de la saison grippale 2018-2019. Ainsi, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) estime par extrapolation que 2,5% de la population (209 200 individus) ont consulté un médecin de premier recours pour une affection grippale sur l'ensemble de cette saison.^{1,2} Durant cette même période, les médecins participant au système de déclaration Sentinella ont adressé 1001 frottis nasopharyngés au Centre national de

référence de l'influenza (CNRI) à Genève, dont 40% se sont révélés positifs pour la grippe. L'infection par le virus influenza A et dans une moindre mesure par le virus influenza B est grevée d'une morbidité variable, pouvant évoluer dans certains cas en complications sévères, voire fatales. Les patients les plus susceptibles de développer ces complications sont les individus aux extrêmes de l'âge (entre 2 et 5 ans, ≥ 65 ans), ceux présentant des comorbidités chroniques, cardiaques, pulmonaires ou métaboliques, les patients immunosupprimés, les femmes enceintes ou en période post-partum et les résidents de maison de retraite.³ Durant l'épidémie de grippe de 2018-2019 en Suisse, 7,6% (286) des cas d'affection grippale déclarés appartenaient à un des groupes de personnes présentant un risque accru de complications, celui des ≥ 65 ans étant le plus représenté (36,6%). Le pourcentage le plus élevé d'hospitalisation pour une affection grippale a été enregistré chez les plus de 64 ans (4,7%).¹ Le taux de mortalité varie en fonction de la virulence des souches en circulation durant la saison de la grippe, oscillant entre 0,1 (2010) et 1,5% (2017).⁴ Dans cet article, nous n'aborderons pas l'infection à influenza touchant les patients immunosupprimés; nous nous focaliserons sur les diverses manifestations cliniques associées à l'infection, allant du syndrome grippal simple habituel, où prédomine l'infection respiratoire, aux complications parfois sévères, pulmonaires et extrapulmonaires.

LE VIRUS ET SA PATHOGENÈSE

Parmi la famille des *Orthomyxoviridae* (virus enveloppés dont le génome comporte un acide ribonucléique (ARN) simple brin à polarité négative), on distingue 4 types de virus influenza (A, B, C et D). Les virus de types A et B sont les principaux responsables des épidémies de grippe saisonnière affectant l'espèce humaine.⁵ Parmi ceux de type A, on trouve plusieurs sous-types caractérisés par les protéines de surface *hémagglutinine* (H1 à 16) et *neuraminidase* (N1 à 9).⁶ Les oiseaux sauvages sont le réservoir naturel de ce virus; seules certaines souches ont réussi à franchir la barrière des espèces en générant des pandémies (1918, H1N1, «grippe espagnole»; 1957, H2N2, «grippe asiatique»; 1968, H3N2, «grippe de Hong Kong»; 2009, H1N1, «grippe porcine») ou des épidémies saisonnières (souches A-H1N1 et A-H3N2). Les virus de type B ne sont quant à eux pas classés en sous-types, mais on distingue deux lignages antigéniques distincts (B/Victoria/2/87 et B/Yamagata/16/88).⁵ Lors de la saison grippale 2018-2019 en Suisse (chiffres 2019-2020 pas encore disponibles), le système Sentinella a recensé 54% d'infections dues au virus A-H3N2, 44% au virus A-H1N1-pdm09 et uniquement 2 cas dus au virus B.^{1,2}

La transmission des virus de types A et B se fait principalement par aérosol et gouttelettes, mais la transmission par contact est également possible (manipulation vers les voies respiratoires par des mains contaminées).⁷ Grâce à l'hémag-

^aService de médecine interne, Hôpital de Nyon (GHOL), 1260 Nyon, ^bService de médecine intensive adulte, CHUV, 1011 Lausanne, ^cService de neurologie et stroke unit, Hôpital de Nyon (GHOL), 1260 Nyon
matteo.marchetti@ghol.ch | chiara.stefania.marinoni@gmail.com
loraine.fisch@ghol.ch | laurent.christin@ghol.ch | michele.bedulli@gmail.com

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

CONTRÔLE COMPLÉMENTAIRE DES GLYCÉMIES À JEUN ET POSTPRANDIALES¹⁻³...



... avec seulement une injection par jour¹



Réduction de l'HbA_{1c} jusqu'à **2,9%**^{*,4}



2x plus rapidement à la cible^{*,5}



Sécurité cardiovasculaire à long terme^{x,1,6,7}

chez les patients initialement sous ADO, avec une HbA_{1c} > 9%; * vs. insuline basale; x démontrée pour les deux composants

1. Information professionnelle Suliqua®, mise à jour 03/2018, www.swissmedinfo.ch. 2. Aroda VR et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1972-1980. 3. Rosenstock J et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):2026-2035. 4. Davies M et al. Glycaemic benefit of iGlarLixi in insulin-naïve type 2 diabetes patients with high HbA_{1c} or those with inadequate glycaemic control on two oral antihyperglycaemic drugs in the LixiLan-O randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2019; 21(8):1967-1972. 5. Frias MD et al. More patients reach glycaemic control with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) than with basal insulin at 12 weeks of treatment: A post hoc time-to-control analysis of LixiLan-O and LixiLan-L. Diabetes Obes Metab. 2018;20:2314-2319. 6. The ORIGIN Trial Investigators et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-328. 7. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-2257.

SULIQUA®. PA : Insuline glargine 100 U/ml (3,64 mg/ml) et lixisénatide 33 µg/ml ou 50 µg/ml. **I :** combinaison avec la metformine en cas de diabète sucré de type 2 chez l'adulte si la metformine seule ou une thérapie combinant metformine/sulfonylurée ou metformine/agoniste des récepteurs GLP-1 ou metformine/insuline basale ne suffisent pas. **P :** 10-40 doses unitaires (Suliqua 100/50) ou 30-60 doses unitaires (Suliqua 100/33) par jour en fonction des besoins du patient. Administration 1x par jour dans l'heure précédant n'importe quel repas, de préférence avant le petit déjeuner. **CI :** hypersensibilité à l'un des composants. **MP :** sécurité et efficacité non prouvée chez les patients de moins de 18 ans. Ne doit pas être administrée en cas de diabète sucré de type 1 ou de cétoacidose diabétique. Risque d'hypoglycémie plus ou moins sévère en début de traitement, en cas d'injections irrégulières ou de prise alimentaire irrégulière ou en cas de changement de préparation. Attention accrue à l'hypoglycémie en cas de sténoses significatives et de rétinopathie proliférante. Dans de rares cas, il est nécessaire d'adapter la dose en cas de formation d'anticorps. Suspendre le traitement en cas d'apparition d'une pancréatite. Utilisation non recommandée en cas de maladie gastro-intestinale sévère, notamment de gastroparésie sévère ou en cas d'insuffisance rénale sévère. Utilisation non recommandée aux femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Grossesse. Période d'allaitement. **IA :** prudence particulière avec les médicaments oraux ayant une résorption gastro-intestinale rapide ou exigeant une surveillance clinique rigoureuse ou présentant un index thérapeutique étroit. Certaines substances influencent le métabolisme du glucose et peuvent nécessiter un ajustement de la dose. Les signes de la contre-régulation adrénergique peuvent être atténués ou absents sous l'effet de sympatholytiques. **EI :** hypoglycémie, troubles gastro-intestinaux, vertiges, réactions au point d'injection, lipodystrophie. **Pr :** 3 stylos SoloStar® pré-remplis (3 ml) Suliqua 100/50 ou Suliqua 100/33. **Cat.rem :** B. **Tit.AMM :** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. **MâJ :** mars 2018 (SACH.LALI.18.06.0474). Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur www.swissmedinfo.ch.

glutinine, le virus est capable de lier préférentiellement les acides sialiques alpha-2,6 présents sur l'épithélium du tractus respiratoire haut (oropharynx, pharynx, trachée) ou les acides sialiques alpha-2,3 présents sur l'épithélium respiratoire bas.⁷ Après liaison à la cellule hôte, la particule virale libère son ARN viral et celui-ci est acheminé dans le noyau pour être retranscrit en ARN viral et ARN messager viral qui est ensuite traduit en protéines virales.⁸ Par la suite, de nouvelles particules virales se forment à la surface de la cellule hôte, puis la neuraminidase clive la liaison entre la particule virale et la cellule hôte, ce qui permet le relargage de nouvelles particules virales sur l'épithélium respiratoire,⁸ donnant lieu à un nouveau cycle d'infection.

Lors de l'infection, l'épithélium respiratoire pulmonaire, les macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques et endothéliales sont initialement activés. Ces cellules sécrètent de l'interféron de type 1 (macrophages), des cytokines et chimiokines (macrophages, cellules dendritiques et endothéliales), ainsi que des protéines d'adhésion leucocytaire (cellules endothéliales) aboutissant au recrutement de monocytes et de neutrophiles (immunité innée cellulaire) et à l'activation de lymphocytes T CD8 et CD4 (immunité adaptative cellulaire).⁸ Les différents types de cellules impliquées séquentiellement dans la réponse à l'infection au virus influenza possèdent des Toll-like et Nod-like Receptors (TLR et NLR) reconnaissant des patterns moléculaires potentiellement pathogènes ou dangereux (Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP) et Damage Associated Molecular Pattern (DAMP)) et initient l'expression de clusters de gènes pro-inflammatoires, pro-apoptotiques et impliqués dans la réponse antivirale (notamment les interférons 1 et 3).⁸ La réponse immunitaire innée et adaptative risque alors d'aboutir à une réponse inflammatoire dérégulée (concept de « tempête cytokinique » (*cytokine storm*)) qui lèse les cellules épithéliales non infectées et mène à des lésions alvéolaires diffuses. C'est ce mécanisme qui semble être à l'origine des complications sévères, telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et le sepsis.⁸ Cette hypothèse est soulignée par le fait que des autopsies pulmonaires effectuées chez des patients décédés d'infection due au virus influenza ont quasiment systématiquement montré des lésions alvéolaires diffuses qui ne contenaient que rarement de l'ARN viral.⁸

ATTEINTES PULMONAIRES

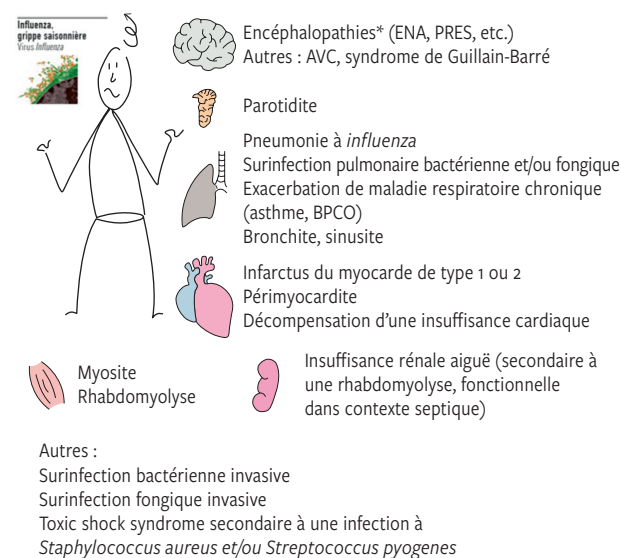
Parmi les atteintes pulmonaires liées à la grippe, il faut distinguer la pneumonie virale primaire de la pneumonie bactérienne ou fongique secondaire. On estime que 30 à 40% des patients hospitalisés avec un diagnostic d'infection à influenza développent une pneumonie aiguë (virale ou bactérienne).⁹ Durant l'épidémie de grippe 2018-2019, une pneumonie a été diagnostiquée chez 3,4% des affections grippales déclarées, le plus souvent chez les patients de ≥ 65 ans (10,5%).¹

Pneumonie primaire due au virus influenza

L'infection par le virus influenza peut causer une pneumonie dont la sévérité varie. En cas de pneumonie sévère, le patient présente initialement des symptômes typiques de syndrome grippal (asthénie importante, myalgies/arthralgies diffuses,

	FIG 1	Complications pulmonaires et extrapulmonaires de la grippe	
--	--------------	---	--

* Selon la classification d'Akins et coll.: encéphalopathie, pattern d'encéphalopathie nécrasante aiguë (ENA); encéphalopathie, pattern d'encéphalopathie postérieure réversible; encéphalopathie, pattern bénin; encéphalopathie, signe splénique; encéphalopathie avec œdème cérébral malin; cérébelle postinfectieuse; encéphalite léthargique; parkinsonisme postviral.
PRES: *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* – pattern d'encéphalopathie postérieure réversible.



(Adaptée d'après IDSA et bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldspflichtige-ik.html).

toux, fièvre, maux de gorge, céphalées) qui sont rapidement suivis d'une progression défavorable sur le plan respiratoire, aboutissant à une insuffisance respiratoire.⁷ Le diagnostic est posé par frottis PCR nasopharyngé positif, tandis que les autres prélèvements microbiologiques (culture d'expectorations, hémocultures, lavage bronchoalvéolaire, antigènes urinaires) reviennent négatifs pour des bactéries.⁷ Chez les patients nécessitant une ventilation mécanique, les prélèvements profonds (aspiration trachéale) sont plus sensibles en raison d'une charge virale plus importante.¹⁰ Classiquement, l'imagerie montre des infiltrats bilatéraux diffus (alvéolaires et interstitiels) et l'analyse histopathologique révèle un œdème intra-alvéolaire, des membranes hyalines, une inflammation interstitielle et une bronchite nécrasante.⁷

Pneumonie bactérienne et fongique secondaire

L'infection à influenza se complique d'une surinfection bactérienne dans 0,5 à 2,5% des cas. Durant l'épidémie de grippe 2018-2019 en Suisse, 10,4% des 3790 cas d'affection grippale déclarés au système Sentinella ont été traités également par une antibiothérapie.¹ L'évolution est habituellement biphasique: le patient présente initialement un syndrome grippal, suivi d'une amélioration, voire d'une régression complète des symptômes. Quatre à 21 jours après, selon les sources, le patient présente à nouveau des symptômes compatibles avec une pneumonie (dyspnée, toux avec expectorations purulentes et fièvre) ainsi qu'un nouvel infiltrat pulmonaire radiologique localisé.⁷ Le dosage des biomarqueurs (protéine C réactive et procalcitonine) n'a pas d'intérêt diag-

nostique dans le cas d'une surinfection bactérienne.¹⁰ Les germes les plus fréquemment incriminés rapportés dans la littérature sont les mêmes que ceux impliqués dans les pneumonies acquises en communauté avec, en Europe, une fréquence accrue de surinfection bactérienne à *Streptococcus pneumoniae*.¹⁰ Une étude épidémiologique espagnole de cohorte incluant des patients hospitalisés aux soins intensifs confirme cette tendance avec, comme note particulière, l'identification relativement fréquente d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus* (tableau 1). L'association entre la pneumonie à influenza et l'aspergillose invasive a été récemment rapportée à plusieurs reprises auprès de patients non immunosupprimés et elle est grevée d'une mortalité importante.¹⁰

ATTEINTES CARDIAQUES

Les infections à influenza peuvent causer un large spectre de complications cardiaques, aussi bien chez les individus atteints de maladies cardiovasculaires chroniques que chez les individus sains. Parmi les atteintes cardiovasculaires, nous nous concentrons sur les lésions myocardiques aiguës (Acute Myocardial Injuries (AMI)) et nous abordons ici les atteintes ischémiques et inflammatoires du myocarde.

Infarctus du myocarde: Non-ST Elevation Myocardial Infarction et infarctus du myocarde de type 2

Selon une étude rétrospective cas-témoins canadienne, le taux d'incidence (IR) des infarctus du myocarde durant la semaine suivant le diagnostic de l'infection à influenza est six fois supérieur à celui de la période contrôle définie comme 1 an avant et 1 an après la semaine du diagnostic (IR: 6,05; IC 95%: 3,86-9,50), surtout chez les patients de plus de 65 ans (IR: 7,31; IC 95%: 4,53-11,9).^{11,12} En effet, selon cette étude, les infections respiratoires aiguës, dont celles à influenza, et

l'inflammation aiguë concomitante causent une demande métabolique accrue et peuvent induire une hypoxémie, une hypotension et/ou une vasoconstriction. De plus, elles créent un environnement procoagulant dû à l'activation plaquettaire et à la dysfonction endothéliale. Tous ces mécanismes peuvent mener à une ischémie myocardique et à un infarctus du myocarde, surtout en cas d'atteinte athérosclérotique préexistante.¹¹

Une autre étude américaine rétrospective menée chez 600 vétérans de l'armée, avec un âge et une prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire supérieurs à la population générale, a observé la survenue d'AMI, définies par une élévation significative de la troponine I ou des CK-MB dans les 30 jours faisant suite à une infection à influenza. Dans cette population, le diagnostic d'AMI a été retenu chez 24% des patients, avec une augmentation de la mortalité globale (toutes causes confondues) à 30 jours supérieure à 10%. Le diagnostic étiologique de l'AMI était un infarctus myocardique sans surélévation du segment ST (Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)) (25%) ou un probable NSTEMI (24%), une décompensation cardiaque, une fibrillation auriculaire ou une myocardite (13%), une élévation de la troponine pour une cause non cardiaque telle que l'insuffisance rénale étant suspectée chez 8% des patients, et l'origine de l'AMI étant indéterminée chez 31%. Les auteurs rapportent que les infarctus du myocarde observés dans leur cohorte étaient fréquemment des infarctus du myocarde de type 2, reflétant un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène du myocarde (définis à tort comme NSTEMI ou probables NSTEMI dans l'étude, cette terminologie étant réservée aux infarctus du myocarde de type 1).¹³

Myocardite

La myocardite à influenza est une complication difficile à diagnostiquer et présentant un spectre clinique large, allant d'un patient asymptomatique jusqu'à une atteinte très sévère, voire fatale. De ce fait, sa fréquence reste difficile à estimer, avec une suspicion clinique de myocardite variable, entre 0,4 et 15% des patients atteints d'une infection à influenza confirmée. Dans les séries autopsiques de patients décédés d'infection à influenza, 30 à 50% présentaient des anomalies histopathologiques du myocarde compatibles avec une myocardite selon les critères de Dallas, ce qui suggère que la myocardite à influenza est plus souvent présente en cas d'évolution fatale.^{14,15}

Une série des 44 cas présentée par Sellers et coll. rapporte que la myocardite à influenza touche surtout des personnes jeunes (70% des patients inclus dans la cohorte avaient moins de 40 ans) et est principalement liée à une infection par le virus A-H1N1. Les patients décrits présentaient souvent une symptomatologie cardiaque 4 à 7 jours après le diagnostic microbiologique d'infection à influenza. 62% souffraient d'une insuffisance cardiaque caractérisée par une dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère (fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) moyenne 24,5%), nécessitant des mesures thérapeutiques invasives (oxygénation par membrane extracorporelle, ballon de contre-pulsion intra-aortique, dispositif d'assistance ventriculaire). La mortalité dans cette série était de 22%.¹⁴

TABEAU 1

**Germes impliqués dans les
coïnfections pulmonaires de la grippe**

Données des patients hospitalisés aux soins intensifs en Espagne (n = 482)²⁶
SASM: staphylocoques dorés sensibles à la méticilline; SARM: staphylocoques dorés résistants à la méticilline; * *L. pneumophila*, *S. marcescens*, *S. hominis*, *E. cloacae*, *P. jiroveci*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. maltophilia*, *K. oxytoca*, *M. morganii*, *Shewanella* spp, *B. fragilis*, *Nocardia* spp.

Pathogène	Nombre d'infections (n = 482)	Proportion
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	246	51%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55	11%
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	42	9%
<i>Aspergillus</i> spp.	35	7%
<i>H. influenzae</i>	17	3%
<i>A. Baumannii</i>	14	3%
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	12	2%
<i>K. pneumoniae</i>	12	2%
<i>E. Coli</i>	11	2%
Autres*	38	10%

(Adapté de réf²⁶).

La présentation clinique de la myocardite est celle d'un syndrome grippal associé à des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque.¹⁴ L'électrocardiogramme peut montrer plusieurs anomalies, mais le plus souvent des troubles de la conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire. Le dosage de la troponine est élevé dans la majorité des cas. L'examen paraclinique clé est l'échocardiographie transthoracique qui permet de confirmer la dysfonction ventriculaire gauche et d'évaluer la présence concomitante d'un épanchement péricardique. L'imagerie cardiaque par résonance magnétique (IRM) peut également faire partie du bilan radiologique. La biopsie endomyocardique, rarement effectuée, est le test diagnostique gold standard et montre typiquement des infiltrats focaux de cellules inflammatoires mononucléaires dans le myocarde, un œdème interstitiel et une nécrose des myocytes.^{14,16}

ATTEINTES NEUROLOGIQUES

Les complications neurologiques associées au virus influenza sont rares. Elles comportent un spectre large, incluant des crises d'épilepsie fébriles, des encéphalites aiguës bénignes ou des encéphalites sévères nécrosantes ou hémorragiques avec atteintes d'organes. Des cas d'encéphalopathie postérieure réversible (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)) ont également été décrits.¹⁷ En phase subaiguë, la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré, d'une myélite transverse, d'une myosite et d'une encéphalomyélite aiguë (Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)) est possible. Plus tardivement, des cas de parkinsonisme postviral et d'encéphalite léthargique ont été rapportés.¹⁸

Encéphalopathies

Mizuguchi et coll. définissent l'encéphalopathie liée au virus influenza comme une altération sévère de l'état de vigilance qui suit l'infection virale et perdure plus de 24 heures, et est engendrée par un œdème cérébral diffus non inflammatoire.¹⁹ Son taux de mortalité varie en fonction des différentes entités clinico-pathologiques. La littérature à ce sujet est principalement composée de séries de cas et d'avis d'experts. Pour des raisons encore inconnues, la population pédiatrique est touchée en premier lieu, avec une incidence accrue au Japon et à Taïwan. Néanmoins, plusieurs cas parmi la population adulte ont été décrits dans d'autres régions du monde.

L'encéphalopathie associée au virus influenza est rapidement progressive, se développe dans les premiers jours après l'infection respiratoire et peut être associée à des séquelles neurologiques sévères et un taux de mortalité élevé.²⁰ Le diagnostic se base sur la mise en évidence du virus par frottis PCR nasopharyngé associé à la symptomatologie neurologique et à des anomalies IRM caractéristiques.

Une étude observationnelle effectuée à partir de données issues du registre national japonais des 110 patients atteints d'encéphalopathie liée au virus influenza montre une incidence de 0,19 sur 1 million par saison. Dans cette série, les symptômes et signes d'encéphalopathie étaient la fièvre (92%), des vomissements (72%), une leucorachie (11%), les crises d'épilepsie (8%) et une raideur de nuque (8%). Quatorze (14%) patients sont décédés, dont la majorité était âgée de

plus de 65 ans.²¹ Récemment, une étude rétrospective autrichienne a décrit une incidence de 4% d'encéphalopathie chez des patients infectés par le virus influenza, dont presque 20% ont développé une forme sévère, nécessitant une admission en soins intensifs.²⁰

L'encéphalopathie nécrosante aiguë (acute necrotizing encephalopathy) est la forme la plus fréquente d'encéphalopathie liée au virus influenza et est grevée d'une importante mortalité (30%) et morbidité en cas de survie (30% avec handicap sévère). Cliniquement, elle se caractérise par des troubles de la vigilance survenant 1 à 5 jours après le début de l'infection respiratoire et par un état de mal épileptique réfractaire. L'IRM cérébrale montre de multiples restrictions de la diffusion (thalamus, mésencéphale, putamen, hémisphères cérébelleux et substance blanche périventriculaire). Ces anomalies radiologiques sont compatibles avec la nécrose hémorragique observée lors des autopsies. En l'absence d'une lésion du tronc cérébral, certains traitements immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes sembleraient influencer favorablement le pronostic.²²

Syndrome de Guillain-Barré

Plusieurs études épidémiologiques et rapports de cas ont montré un pic d'incidence de syndrome de Guillain-Barré dans les semaines suivant l'épidémie de grippe saisonnière. Les études épidémiologiques rapportent un risque dix-huit fois plus élevé de développer ce syndrome dans les deux mois après les premiers symptômes infectieux.

Malgré les premières inquiétudes par rapport à la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré induit par la vaccination contre la grippe, il est bien démontré que les vaccins actuels sont sûrs, avec une réduction du risque de développer ce syndrome chez les individus vaccinés en comparaison avec les individus non vaccinés.¹⁴

Accidents vasculaires cérébraux

Une association a été démontrée entre l'infection à influenza et la survenue d'un AVC, liée probablement à une activation plaquettaire et à la dysfonction endothéliale para-infectieuse (cf. chapitre infarctus du myocarde). Des études ont été menées afin d'évaluer la réduction du risque d'AVC après vaccination, avec des résultats controversés.¹⁴

TRAITEMENT DES FORMES SÉVÈRES ET DES COMPLICATIONS

Dans cette partie, nous nous concentrerons sur les traitements antiviraux en rappelant les classes thérapeutiques, l'évidence scientifique et leur possibilité d'emploi (**tableau 2**). Par la suite, nous consacrerons une brève parenthèse aux autres traitements des complications sévères (**tableau 3**). La littérature à ce sujet est composée d'une majorité d'études observationnelles et de quelques essais cliniques randomisés. Des controverses persistantes concernent le traitement contre le virus influenza. À noter que des directives récentes ont été publiées par la Société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America (IDSA)).³

TABLEAU 2 Inhibiteurs de la neuraminidase en cas de grippe sévère

^a Des études de pharmacocinétique ont démontré une exposition réduite à l'oseltamivir en raison de filtration et excrétion rénales augmentées.

^b Exposition adéquate en cas d'administration par sonde nasogastrique (= voie entérale).

^c Une prolongation du traitement est conseillée en cas de persistance d'une symptomatologie et/ou d'une détection microbiologique du virus.

DFG: débit de filtration glomérulaire; ECMO: Extracorporel Membrane Oxygenation – oxygénation par membrane extracorporelle; IDSA: Infectious Diseases Society of America – Société américaine des maladies infectieuses; SNG: sonde nasogastrique.

	Dosages habituels	Populations spéciales	Administration	Durée du traitement	Effets secondaires
Oseltamivir	75 mg 2 x/j	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min): 75 mg 1x/j Femme enceinte: 150 mg 2 x/j en cas d'infection sévère (avis d'expert)^a Sujet obèse, ECMO: aucun changement du dosage 	<ul style="list-style-type: none"> per os SNG^b 	5-10 jours ^c	Nausées, vomissements

(Adapté des directives de l'IDSA et de réf.³).

Les antiviraux disponibles sont des inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir et péramivir), de la protéine de matrice 2 (amantadine) et de la transcription de l'ARN viral (baloxavir). Les inhibiteurs de la neuraminidase sont le plus fréquemment prescrits dans nos hôpitaux et l'amantadine a de plus en plus un rôle marginal en raison de la survenue de résistances. Le baloxavir, récemment approuvé au Japon et aux États-Unis, a été uniquement étudié sur des cas d'infection peu sévère.¹⁰ En Suisse, les inhibiteurs de la neuraminidase disponibles sont l'oseltamivir et le zanamivir.⁶

Les données thérapeutiques disponibles ne permettent pas de confirmer une diminution significative de la mortalité par les inhibiteurs de la neuraminidase. Bien que des études observationnelles suggèrent une diminution des hospitalisations et un bénéfice clinique pour les patients souffrant d'une infection sévère,³ une méta-analyse effectuée en 2014 par Jefferson et coll. n'a pas retrouvé de réduction des complications sévères suite à un traitement d'oseltamivir.²³ De plus, elle rapporte l'absence d'une efficacité démontrée

pour le traitement de la pneumonie à influenza sur la base de 5 études randomisées contrôlées.²⁷ Malgré tout, les dernières recommandations de l'IDSA proposent de traiter tout patient hospitalisé atteint d'une infection à influenza (niveau de preuve A2).³

Le traitement de choix pour les infections dues au virus influenza est une monothérapie à base d'oseltamivir par voie entérale. En effet, une étude clinique randomisée française a pu démontrer une diminution de la charge virale après 2 jours d'oseltamivir chez des patients ambulatoires présentant une infection bénigne, avec un raccourcissement de la durée des symptômes sous traitement d'oseltamivir versus zanamivir et une supériorité du traitement d'oseltamivir seul versus une double thérapie oseltamivir-zanamivir.²⁴ Lorsque la prise entérale est compromise, un traitement de péramivir intraveineux peut être envisagé. À noter que l'administration par aérosol de zanamivir est déconseillée en raison de la description dans la littérature de cas de bronchospasme avec issue fatale (**tableau 2**).

Des cas de résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase ont été recensés à plusieurs occasions, le taux de résistance estimé restant cependant inférieur à 2%.²⁵ Les résistances peuvent être présentes avant l'introduction du traitement ou se développer en cours de traitement. Les directives actuelles proposent de suspecter une résistance en cas de persistance d'une symptomatologie et d'une réplication virale après 7 à 10 jours de traitement, ou en cas de survenue d'une infection virale malgré une prophylaxie antivirale.³

D'autres thérapies ont été testées en cas d'infection sévère à influenza. L'introduction concomitante de corticostéroïdes se complique d'une hausse de la mortalité, également parmi les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive. Il est ainsi déconseillé d'administrer des corticostéroïdes, sauf dans certaines situations particulières.¹⁰ Les immunoglobulines intraveineuses administrées lors de deux essais cliniques randomisés ont eu des effets controversés (**tableau 3**).

CONCLUSION

Les virus influenza possèdent un arsenal pathogénique polyvalent et peuvent induire des complications pulmonaires et extrapulmonaires nécessitant une prise en charge invasive en unité de soins intensifs. Connaître ces complications permet

TABLEAU 3 Prise en charge d'une grippe sévère

* Choix à discuter avec un infectiologue.

ECMO: Extracorporel Membrane Oxygenation – oxygénation par membrane extracorporelle; SARM: staphylocoques dorés résistant à la méticilline; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Intervention	
Traitement antiviral	<ul style="list-style-type: none"> Oseltamivir en première ligne Dosages à adapter dans les populations spéciales Dépistage des résistances si non-réponse après 5 à 10 jours Zanamivir ou péramivir en cas de transit intestinal perturbé*
Corticothérapie	<ul style="list-style-type: none"> Non indiquée car augmentation de la mortalité Exceptions: choc septique réfractaire, crise d'asthme, majoration transitoire d'une corticothérapie au long cours, SDRA (encéphalites...)
Traitement antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxone avec clarithromycine en cas de pneumonie non sévère Antibiothérapie avec effet anti-<i>Pseudomonas</i> et SARM en cas d'infection sévère ou de facteurs favorisants (bronchiectasies, colonisations connues)
Traitement antifongique	<ul style="list-style-type: none"> Traitement avec effet sur l'<i>Aspergillus</i> spp. selon risque individuel (bronchiectasie, immunosuppression, BPCO, épidémiologie locale)
Traitements de support	<ul style="list-style-type: none"> Soutien d'organes (ventilation mécanique, ECMO...)

(Adapté de réf.¹⁰).

de dépister et traiter précocement un patient infecté par ces virus. Les mesures prophylactiques de choix restent la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière associée aux mesures d'hygiène et de prévention afin d'enrayer la transmission interhumaine.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les données utilisées pour cet article ont été identifiées par une recherche (09.2019 à 04.2020) Medline d'articles publiés en anglais ou en français depuis 2000 dans le domaine des maladies infectieuses, de la cardiologie, de la neurologie et des soins intensifs. Les deux mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient «Influenza» et «Influenza complications». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes, il comprenait les mots-clés suivants: «myocarditis», «myocardial infarction», «encephalitis», «review», «guidelines», «antiviral therapy», «antiviral resistance», «neuraminidase».

Nous avons également effectué une recherche sur le site web de l'Office fédéral de la statistique (OFS), de la plateforme Sentinella, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et avons inclus des chiffres transmis à notre demande par l'OFS.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La surinfection bactérienne pulmonaire est la complication la plus fréquente de l'infection à influenza et est le plus souvent causée par les mêmes germes impliqués dans les pneumonies communautaires
- Les atteintes cardiaques liées au virus influenza peuvent être de nature ischémique ou inflammatoire. Leurs approches diagnostiques et thérapeutiques diffèrent et doivent être adaptées à la sévérité du tableau clinique
- Les complications neurologiques liées à la grippe sont rares; leur connaissance est toutefois importante afin de ne pas rater leur diagnostic
- Malgré des données débattues et un niveau d'évidence imparfait, le traitement de choix de l'infection à influenza est l'oseltamivir par voie entérale, à introduire le plus précocement possible
- La corticothérapie en cas de complication pulmonaire ou extrapulmonaire de la grippe est uniquement indiquée dans certains cas précis

1 Grippe saisonnière 2018/19. Disponible sur : www.bag.admin.ch > bag > grippe > saisonbericht-grippe-2018-19-fr

2 Chiffres issus de Sentinella OFSP.

3 Uyeke TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68: e1-47.

4 Chiffres transmis par le Département fédéral de l'intérieur, Office de la statistique, section Santé.

5 Influenza (Seasonal). Disponible sur : [www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

6 Gonçalves A, Kaiser L. Que se cache-t-il derrière la grippe ? *Forum Med Suisse* 2019;19:181-6.

7 **Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390:697-708.

8 **Peteranderl C, et al. Human Influenza Virus Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:487-500.

9 *Kalil A, Thomas P. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Critical Care* 2019;23:258.

10 *Torres A, Loeches IM, Sligl W, et al. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med* 2020 ;epub ahead of print.

11 Kwong JC, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:2540-1.

12 **Blondel N. Quand le virus influenza prend le cœur en grippe. *Rev Med Suisse* 2018;14:596.

13 Ludwig A, et al. Acute cardiac injury events ≤30 days after laboratory-confirmed influenza virus infection among U.S. veterans, 2010-2012. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:109.

14 Sellers A, Hagan R, Hayden F, et al. The hidden burden of influenza: a review of extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Virus* 2017;11:372-93.

15 Rezkalla SH, Kloner RA. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ* 2010;109:209-13.

16 Alida LP Caforio, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis, a position statement of the European Society of Cardiology working group on

myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48.

17 Bartynski WS, Upadhyaya AR, Boardman JF. Posterior reversible encephalopathy syndrome and cerebral vasculopathy associated with influenza A infection: report of a case and review of the literature. *J Comput Assist Tomog.* 2009;33:917-22.

18 Goenka A, Michael BD, Ledger E, et al. Neurological manifestations of Influenza infection in children and adults: Results of a national British surveillance study. *Clin Infect Dis* 2014;58:775-84.

19 Mizuguchi M. Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(Suppl. 3):67-71.

20 Mylonaki E, Harrer A, Pilz G, et al. Neurological complications associated with influenza in season 2017/2018 in Austria – a retrospective single-center study. *J Clin Virol* 2020;127:104340.

21 Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, et al. Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Encephalopathy Cases Among Children and Adults in Japan, 2010-2015. *Clin Infect Dis* 2018;66:1831-7.

22 Jenny P, Andrew J. Influenza-associated Neurological Complications. *Neurocrit Care* 2013;18:118-30.

23 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD008965.

24 Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010;7: e1000362.

25 Lackenby A, Besselaar TG, Daniels RS, Fry A, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016-2017. *Antiviral Res* 2018;157:38-46.

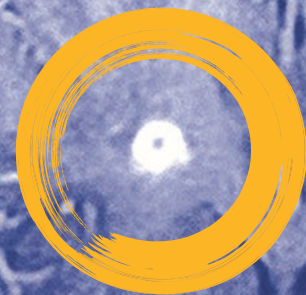
26 *Martin-Loeches I, Schultz MJ, Vincent JL, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* 2017;43:48-58.

* à lire

** à lire absolutement

Approuvé pour les formes actives de
sclérose en plaques récurrente (SEP-R)
et la sclérose en plaques primaire
progressive (SEP-PP)¹

OCREVUS®



Réduit l'activité inflammatoire et la progression de la maladie¹



Profil de sécurité et de tolérance favorable sur 5 ans^{1,2}



Application simple: libre de traitement tous les 6 mois après la dose initiale^{*,1}

* La dose initiale de 600 mg est administrée en deux perfusions i.v. distinctes, c'est-à-dire sous forme de deux perfusions de 300 mg chacune, à intervalle de deux semaines. **Références:** 1. Information professionnelle d'OCREVUS®, www.swissmedicinfo.ch 2. Hauser SL et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. ECTRIMS Online Library, October 2018; 229069. Abstract and Poster P1229. <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims-2018/ectrims-2018/229069/stephen.l.hauser.safety.of.ocrelizumab.in.multiple.sclerosis.updated.analysis.html>

OCREVUS® (ocrelizumab). Anticorps monoclonal humanisé recombinant (anti-CD20). **I:** Patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente. Patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) pour ralentir la progression de la maladie et réduire l'aggravation de la vitesse de marche. **D:** Dose initiale: 600 mg en deux perfusions i.v. de 300 mg chacune à intervalle de deux semaines. **Doses suivantes:** Doses uniques de 600 mg tous les 6 mois. **Prémédication:** 100 mg de méthylprednisolone i.v. ou équivalent et un antihistaminique avant chaque perfusion. **CI:** Hypersensibilité à l'ocrelizumab ou à l'un des excipients, insuffisance cardiaque sévère (stage NYHA IV), immunodépression sévère, infection active, affection active maligne existante, à l'exception des patients avec un carcinome basocellulaire début du traitement durant la grossesse. **MP:** Réactions liées à la perfusion: En cas de symptômes pulmonaires sévères (bronchospasme, exacerbations d'asthme) interrompre immédiatement et définitivement la perfusion; survenue d'une hypotension est possible, donc envisager l'interruption d'un traitement antihypertenseur 12 heures avant et pendant chaque perfusion d'OCREVUS. **Réactions d'hypersensibilité:** Peuvent se produire, mais en principe pas au cours de la première perfusion. En cas de survenue, immédiatement et définitivement arrêter la perfusion. **Infections:** Ne pas administrer chez les patients présentant des infections actives sévères (tuberculose, sepsis, infections opportunistes), une réponse immunitaire fortement limitée (p.ex. nombre de cellules CD4 ou CD8 considérablement réduit). Reporter l'administration jusqu'à la guérison chez les patients présentant une infection active. Le risque de LEMP sous OCREVUS ne peut pas être exclu. En cas d'une LEMP, arrêter le traitement définitivement. Réaliser un dépistage du HBV avant l'instauration d'un traitement par OCREVUS. **Immunosuppresseurs:** L'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs à l'exception des corticostéroïdes pour le traitement symptomatique des poussées, n'est pas recommandée. **Vaccinations:** Contrôler le statut des vaccinations et tenir compte des recommandations en vigueur en matière de vaccinations de protection avant d'instaurer un traitement par OCREVUS. Achever la vaccination au moins 6 semaines avant la première perfusion d'OCREVUS. **IA:** Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Le risque d'interaction avec des médicaments utilisés de façon concomitante ne peut être exclu. **Gr/AI:** Ne pas utiliser OCREVUS pendant la grossesse, à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne prédomine sur le risque potentiel encouru par le fœtus. Cesser l'allaitement pendant le traitement par OCREVUS. **EI:** Très fréquents: Réactions liées à la perfusion, infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe, taux d'IgM sériques réduits. Fréquents: Neutropénie, bronchite, sinusite, gastro-entérite, infection virale, herpès buccal, infection des voies respiratoires, cellulite, zona, conjonctivite, toux, cataracte, taux d'IgG sériques réduits. **P:** 1 flacon de 10 ml contient 300 mg d'ocrelizumab. **Catégorie de vente:** A. **Mise à jour de l'information:** Août 2018. Pour toute information supplémentaire, veuillez consulter l'information professionnelle (www.swissmedicinfo.ch).



Antirétroviraux: interactions médicamenteuses et alimentaires

Drs BRUNO MARQUES^{a,*}, FABIAN LEDERER^{a,*}, CORINNE CHALLET^b et LAURENT CHRISTIN^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1606-12

À l'instar des antibiotiques, les médicaments antirétroviraux utilisés dans le traitement contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine sont sujets à de multiples interactions médicamenteuses. Bien que moins connues que celles des antibiotiques, ces interactions peuvent avoir des conséquences parfois très sévères. L'objectif principal de cet article est donc de sensibiliser les praticiens en charge de ces patients au cabinet ou à l'hôpital aux principales interactions des thérapies antirétrovirales avec les médicaments fréquemment utilisés dans la pratique clinique quotidienne, mais également de discuter l'influence des aliments.

Antiretrovirals: drug and food interactions

As with antibiotics, antiretroviral drugs used in the treatment of human immunodeficiency virus infection are subject to multiple drug interactions. Although less well known than those of antibiotics, these interactions can sometimes have very severe consequences. The main objective of this article is therefore to make practitioners in the ambulatory practice or in the hospital aware of the main interactions of antiretroviral therapies with drugs frequently used in daily clinical practice, but also to discuss the influence of food.

INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE ET TRAITEMENTS DISPONIBLES

Épidémiologie du virus de l'immunodéficience humaine

Le syndrome d'immunodéficience acquise a été décrit pour la première fois parmi une population d'hommes homosexuels aux États-Unis en 1981.¹ Initialement isolée, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a explosé au cours des trois dernières décennies, pour devenir la plus importante épidémie de la fin du XX^e siècle et est toujours active actuellement. Avec un total de près de 38 millions de personnes infectées dans le monde en 2018, l'épidémie du SIDA est à la hauteur de la pandémie du virus influenza du début des années 1900 et de la peste bubonique du XIV^e siècle. Parmi ces personnes infectées, on dénombre 36,2 millions d'adultes (dont 18,8 millions de femmes) et 1,7 million d'enfants de moins de 15 ans.²

Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine et mécanisme d'action des antirétroviraux

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus. Il s'agit d'un virus enveloppé dont le génome est composé d'acide ribo-

nucléique (ARN), mais son cycle de réplication (**figure 1**) se divise en 6 étapes et implique un intermédiaire d'acide désoxyribonucléique (ADN) double brin.³ Les médicaments antiviraux actuellement disponibles ciblent les mécanismes de l'une ou l'autre de ces étapes (**tableau 1**).

Entrée du virus (liaison et fusion)

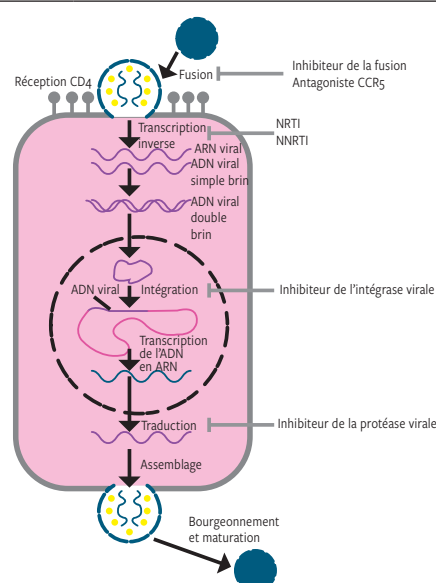
Le VIH se lie aux récepteurs de surface des cellules CD4 (CD4R), la liaison à des corécepteurs des chimiokines CCR5 et CXCR4 favorisant la fusion des membranes et l'internalisation du matériel génétique viral et des enzymes nécessaires à la réplication.

Inhibiteurs de la fusion

Les inhibiteurs de la fusion se lient à la sous-unité gp41 de la glycoprotéine présente sur l'enveloppe membranaire du virus, ce qui va prévenir les changements conformationnels requis pour la fusion des membranes virales à celles des cellules CD4. L'unique inhibiteur de la fusion actuellement disponible est l'*enfuvirtide*. Ses inconvénients sont principalement la nécessité d'une injection biquotidienne, induisant

FIG 1 Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine et site d'action des antirétroviraux

CCR5: récepteur à C-C chimiokine de type 5; NRTI: inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse; NNRTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; ARN: acide ribonucléique; ADN: acide désoxyribonucléique.



^a Service de médecine interne, Groupement hospitalier de l'Ouest lémanique, Hôpital de Nyon, Chemin Monastier 10, 1260 Nyon, ^b Pharmacie interhospitalière de la Côte, Chemin du Crêt 2, 1110 Morges
brunomicael.marquesduartemadearcorreia@ghol.ch | fabian.lederer@ghol.ch

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

TABLEAU 1

Récapitulatif des antirétroviraux

La plupart des patients ont une trithérapie. La base du traitement est en général une association de 2 NRTI avec, comme 3^e agent, un INSTI, un PI ou un NNRTI. INSTI: inhibiteur de l'intégrase; NRTI: inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse; NNRTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; PI: inhibiteur de la protéase.

NRTI		PI -navir		Inhibiteur de la fusion
Abacavir	<i>Ziagen</i>	Atazanavir	<i>Reyataz</i>	Enfuvirtide*
Didanosine*		Darunavir	<i>Prezista</i>	Antagoniste CCR5
Emtricitabine	<i>Emtriva</i>	Fosamprenavir	<i>Telzir</i>	Maraviroc <i>Celsenti</i>
Lamivudine	<i>3TC</i>	Indinavir*		Inhibiteur de l'attachement
Stavudine*		Lopinavir*		Ibalizumab*
Ténofovir alafénamide fum. <i>TAF</i>	<i>Vemlidy</i>	Nelfinavir*		Booster
Ténofovir disoproxil fum. <i>TDF</i>	<i>Viread</i>	Ritonavir	<i>Norvir</i>	Cobicistat <i>Tybost</i>
Zidovudine	<i>Retrovir</i>	Saquinavir	<i>Invirase</i>	Ritonavir <i>Norvir</i>
NNRTI		Tipranavir	<i>Aptivus</i>	
Delavirdine*		INSTI -tegravir		Exemples de médicaments commercialisés en Suisse *: non commercialisé en Suisse (février 2020)
Doravirine	<i>Pifeltro™</i>	Bictegravir		
Éfavirenz	<i>Stocrin</i>	Dolutégravir	<i>Tivicay</i>	
Étravirine	<i>Intencele</i>	Elvitégravir		
Névirapine	<i>Viramune</i>	Raltégravir	<i>Isentress</i>	
Rilpivirine	<i>Eduvant</i>			

Combinaisons		1	2		
Lamivudine	<i>Combivir</i>	NRTI	Zidovudine	NRTI	
Emtricitabine	<i>Descovy</i>	NRTI	TAF	NRTI	
Lamivudine	<i>Kivexa</i>	NRTI	Abacavir	NRTI	
Emtricitabine	<i>Truvada</i>	NRTI	TDF	NRTI	
Rilpivirine	<i>Juluca</i>	NNRTI	Dolutégravir	INSTI	
Lopinavir	<i>Kaletra</i>	PI	Ritonavir	PI/booster	3
Emtricitabine	<i>Atripla</i>	NRTI	TDF	NRTI	Efavirenz NNRTI
Lamivudine	<i>Delstrigo</i>	NRTI	TDF	NRTI	Doravirine NNRTI
Emtricitabine	<i>Eviplera</i>	NRTI	TDF	NRTI	Rilpivirine NNRTI
Emtricitabine	<i>Odefsey</i>	NRTI	TAF	NRTI	Rilpivirine NNRTI
Lamivudine	<i>Trizivir</i>	NRTI	Abacavir	NRTI	Zidovudine NRTI
Emtricitabine	<i>Biktarvy</i>	NRTI	TAF	NRTI	Bictegravir INSTI
Lamivudine	<i>Triumeq</i>	NRTI	Abacavir	NRTI	Dolutégravir INSTI
Emtricitabine	<i>Genvoya</i>	NRTI	TAF	NRTI	Elvitégravir INSTI
Emtricitabine	<i>Stribild</i>	NRTI	TDF	NRTI	Elvitégravir INSTI
Emtricitabine	<i>Symtuza</i>	NRTI	TAF	NRTI	Darunavir PI
					4
					Cobicistat booster
					Cobicistat booster
					Cobicistat booster

(Dr C. Challet / PIC / v3-27.5.2020.

des réactions locales (douleur, érythème, nodules)^{4,5,6}. Bien que non disponible en Suisse, il peut être importé d'Europe. L'enfuvirtide étant métabolisé par hydrolyse, il présente l'avantage de ne pas être sujet aux interactions par les cytochromes P450.⁷

Antagonistes du récepteur à C-C chimiokine de type 5

Le *maraviroc*⁸ est le seul antagoniste du CCR5 approuvé sur le marché suisse. Il ne fait généralement pas partie des traitements initiaux chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement, mais il est privilégié chez les patients traités de longue

date et porteurs de souches résistantes. Si un traitement de maraviroc est envisagé, une recherche préalable du tropisme CCR5 du virus est nécessaire afin d'évaluer la probabilité de réponse chez le patient.

Transcription inverse

L'ARN du VIH est transcrit de manière inverse afin de produire de l'ADN viral, un processus impliquant trois enzymes: une transcriptase inverse, une intégrase et une protéase. Après production de l'ADN viral, ce dernier migre vers le noyau de la cellule hôte.

Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse

Les médicaments faisant partie de la classe des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (NRTI) sont le *ténofovir*, l'*émtricitabine*, la *lamivudine*, l'*abacavir* et la *zidovudine*. Les NRTI sont généralement utilisés en combinaison.⁹

Après phosphorylation intracellulaire par plusieurs enzymes, la forme active de la molécule va inhiber la réplication virale via une liaison compétitive à la transcriptase inverse du VIH. L'élongation de la chaîne d'ADN est empêchée après l'incorporation de la forme triphosphate du NRTI.^{10,11} La lamivudine, l'émtricitabine et le ténofovir ont également une activité contre le virus de l'hépatite B (VHB).

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) de première génération incluent l'*éfavirenz* et la *névirapine*, ceux de seconde génération comprennent la *rilpivirine*, l'*étravirine* et la *doravirine*.

Pour les patients jamais traités, les NNRTI les plus couramment utilisés sont l'éfavirenz et la rilpivirine. L'étravirine est plus volontiers donnée à des patients avec une résistance avérée. Ils agissent en bloquant l'élongation de l'ADN viral en se liant sur un site différent de celui lié par les NRTI, ce qui mène alors à une diminution de la réplication virale.^{12,13}

Les NNRTI sont actifs seulement contre le VIH de type 1, pas contre le VIH de type 2.

Intégration

Le virus utilise une intégrase afin d'insérer son ADN viral dans l'ADN de la cellule CD4 servant d'hôte. Une fois cet ADN inséré dans l'ADN cellulaire, la cellule est irréversiblement infectée.³

Inhibiteurs de l'intégrase virale

Ces médicaments sont particulièrement privilégiés chez des patients avec une hyperlipidémie ou des facteurs de risque cardiovasculaire, en raison de leur effet neutre sur le profil lipidique. Parmi les agents de cette classe thérapeutique, nous trouvons le *raltégravir*, l'*élvitégravir* et le *dolutégravir*.

Réplication

Après insertion, le VIH se réplique préférentiellement dans des cellules actives. L'ADN proviral est transcrit en utilisant la machinerie de la cellule hôte afin de produire de l'ARN viral. Ce dernier est traduit en longues chaînes polypeptidiques, qui deviendront les composants protéiques et enzymatiques des nouvelles particules virales.³

Inhibiteurs de la protéase virale

Les inhibiteurs de la protéase virale (IP) sont habituellement donnés avec un *booster*, une molécule inhibant les cytochromes et la glycoprotéine P (P-gp), ce qui permet un ralentissement de l'élimination de ces médicaments. Parmi les inhibiteurs de la protéase, on dénombre l'*atazanavir* et le *darunavir*.

Ces traitements inhibent de manière compétitive le clivage des polypeptides Gag-Pol à l'intérieur des cellules infectées

par le VIH, critique dans le processus de maturation virale. Ceci aboutit à la production de virions immatures et donc non infectieux.¹⁴

Assemblage

Les nouvelles enzymes et protéines virales se déplacent vers la membrane cellulaire externe, où elles s'assemblent en une particule de VIH immature et non infectieuse.

Bourgeonnement et maturation

Le bourgeon viral est relâché de la cellule CD4. La protéase virale coupe les longues chaînes polypeptidiques virales en de plus petites protéines virales fonctionnelles afin de former une particule virale mature et infectieuse.³

Les antirétroviraux disponibles en Suisse sont mentionnés dans le **tableau 1**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES SIGNIFICATIVES

Dès l'administration de deux médicaments, des interactions peuvent survenir. Nous distinguons les interactions d'ordre pharmacodynamique («ce que la substance fait à l'organisme») et d'ordre pharmacocinétique («ce que l'organisme fait à la substance»). L'interaction pharmacodynamique résulte de la modification par un médicament de la réponse de l'organisme à un autre médicament. L'interaction pharmacocinétique peut venir de l'*absorption* du médicament (prise alimentaire, modification du potentiel hydrogène (pH) ou de la motilité gastriques, altération des transporteurs de la paroi gastrique, chélation intradigestive du médicament), de sa *distribution* (liaison aux protéines plasmatiques), du *métabolisme* (cytochromes P450 et P-gp)⁷ ou de l'*élimination* (voies urinaire et digestive).¹⁵ Les principales voies de métabolisation des antirétroviraux sont mentionnées dans le **tableau 2**.

Il est important de mentionner que certaines interactions médicamenteuses sont intentionnellement recherchées pour renforcer l'efficacité thérapeutique (par exemple utilisation du cobicistat pour augmenter l'exposition systémique à l'atazanavir ou au darunavir; association d'antiviraux pour diminuer les résistances), diminuer un effet indésirable ou encore éviter un surdosage, alors que d'autres interactions sont à risque (par exemple prolongation de l'intervalle QT avec l'éfavirenz, augmentation de la concentration de digoxine si associée à un inhibiteur de la P-gp tel que le ritonavir).

Interactions médicamenteuses liées aux antirétroviraux

Les interactions médicamenteuses des antirétroviraux présentées dans les **tableaux 3** et **4** ont été documentées à partir de la base de données d'interactions médicamenteuses *Lexi-Interact*, accédée via uptodate.com. Pour la stratification du risque, nous reprendrons la classification de *Lexi-Interact* en mentionnant seulement les risques de catégories D et X, pour faciliter la lecture des tableaux. Le lecteur est cependant également encouragé à toujours vérifier les autres interactions possibles présentant un degré de sévérité moins significatif, notamment celles nécessitant un monitoring de l'effet du traitement (risque C).

TABLEAU 2

**Métabolisme enzymatique
des antirétroviraux⁷**

*Induction/inhibition puissante; CCR5: récepteur à C-C chimiokine de type 5; P-gp: glycoprotéine P; NRTI: inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse; NNRTI: inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse; INSTI: inhibiteurs de l'intégrase virale; PI: inhibiteurs de la protéase.

Substance active	Substrat du CYP450	Inhibiteur du CYP450	Inducteur du CYP450
Maraviroc (antagoniste CCR5)	3A4, P-gp	-	-
Enfuvirtide (inhibiteur de fusion)	-	-	-
NRTI			
Ténofovir	Faible potentiel d'interactions liées aux cytochromes		
Emtricitabine			
Lamivudine			
Abacavir			
Zidovudine			
NNRTI			
Éfavirenz	1A2, 2B6, 3A4	2B6, 2C9, 2C19, 3A4, P-gp	2B6, 3A4*
Névirapine	2B6, 3A4	-	2B6, 3A4, P-gp*
Rilpivirine	3A4	P-gp*	-
Étravirine	2C9, 2C19, 3A4	2C9, 2C19	3A4
Doravirine	3A4	-	-
INSTI			
Raltégravir	-	-	-
Elvitégravir	3A4	-	2C9, 3A4
Dolutégravir	3A4, P-gp	-	-
PI			
Atazanavir	3A4, P-gp	1A2, 2C9, 3A4*, P-gp	-
Darunavir	3A4, P-gp	3A4*	-
Ritonavir	3A4, P-gp	2D6*, 3A4*, P-gp*	2C19* 1A2, 2B6, 2C9
Autre			
Cobicistat		3A4*	

Risque d'interactions médicamenteuses lors de prophylaxie antirétrovirale de l'immunodéficience humaine (prophylaxie préexposition, prophylaxie postexposition)

Il existe deux types de prophylaxie en lien avec l'exposition au VIH, la prophylaxie postexposition (PEP) et la prophylaxie préexposition (PrEP). La combinaison ténofovir disoproxil fumarate (TDF)-emtricitabine (FTC) est la plus fréquemment utilisée en Suisse en PEP. Malgré le potentiel d'interactions limité au niveau des CYP450 de ces molécules, une attention particulière doit être portée lors de leur prescription en association avec d'autres médicaments, tels que les inducteurs de la P-gp. Citons le ténofovir alafénamide (TAF) qui, lors d'une prise concomitante avec des antiépileptiques comme la phénytoïne, voit son efficacité diminuer. Le TDF, quant à lui, voit sa toxicité majorée s'il est administré en association avec des AINS ou d'autres agents néphrotoxiques. Actuellement,

TABLEAU 3

**Interactions médicamenteuses
engendrées par les antirétroviraux**

NNRTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; risque D: modification de traitement recommandée; risque X: éviter la combinaison; ↓: diminution; ↑: augmentation; BAV: blocs auriculoventriculaires.

Antirétroviral causal	Agent victime	Effet sur agent victime	Risque
Ténofovir disoproxil	AINS	↓ effet thérapeutique	D
Lamivudine	Cladribine	↓ effet thérapeutique	X
	Emtricitabine (NNRTI)	↑ effets secondaires et toxicité	X
Emtricitabine	Cladribine	↓ effet thérapeutique	X
Zidovudine	Cladribine	↓ effet thérapeutique, ↑ effet myélosuppresseur	X
	Ribavirine	↑ toxicité (surtout d'anémie)	D
Éfavirenz	Atazanavir	↓ concentration plasmatique	D
	Atovaquone	↓ concentration plasmatique	D
	Ciclosporine	↓ concentration plasmatique	D
	Opiacés	↑ effet dépressif central	D
Étravirine	Clarithromycine	↑ plasmatique des métabolites actifs ↓ efficacité	D
	Clopidogrel	↓ métabolites actifs, ↓ efficacité	D
Elvitégravir	Œstrogènes	↓ concentration plasmatique	D
Dolutégravir	Metformine	↑ concentration plasmatique	D
Ritonavir	Trastuzumab	↑ métabolite actif	X
	Afatinib	↑ concentration plasmatique	D
	Alfuzosine	↑ concentration plasmatique	X
	Alitrétinoïne	↑ concentration plasmatique	X
	Almotriptan	↑ concentration plasmatique	D
	Alprazolam	↑ concentration plasmatique	D
	Apixaban	↑ concentration plasmatique	D
	Atorvastatine	↑ concentration plasmatique	D
	Anticalciques non dihydropyridines	↑ concentration plasmatique	D
	Clarithromycine	↑ concentration plasmatique clarithromycine et métabolite actif	D
	Colchicine	↑ concentration plasmatique	D
	Digoxine	↑ concentration plasmatique	D
	Dompéridone	↑ concentration plasmatique	X
	Fentanyl	↑ concentration plasmatique	D
	Maraviroc	↑ concentration plasmatique	D
	Méthylprednisolone	↑ concentration plasmatique	D
Darunavir	Métronidazole	↑ d'effets indésirables	X
	Midazolam	↑ concentration plasmatique	X
	Rosuvastatine	↑ concentration plasmatique	D
	Sildénafil (et autres inhibiteurs de la phosphodiesterase 4)	↑ concentration plasmatique	D
	Simvastatine	↑ concentration plasmatique	X
	Ticagrélor	↓ métabolites actifs	X
	Alfuzosine	↑ concentration plasmatique	X
	Alitrétinoïne	↑ concentration plasmatique	D
	Almotriptan	↑ concentration plasmatique	D

TABLEAU 3**Interactions médicamenteuses engendrées par les antirétroviraux (suite)**

NNRTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; risque D: modification de traitement recommandée; risque X: éviter la combinaison; ↓: diminution; ↑: augmentation; BAV: blocs auriculoventriculaires.

Antirétroviral causal	Agent victime	Effet sur agent victime	Risque
Darunavir	Atorvastatine	↑ concentration plasmatique	D
	Anticalciques non dihydropyridines (vérapamil, diltiazem)	↓ métabolisme → accumulation et ↑ de BAV	D
	Clarithromycine	↓ effet thérapeutique	D
	Colchicine	↑ concentration plasmatique et toxicité	D
	Dompéridone	↑ concentration plasmatique	X
	Éplérénone	↑ concentration plasmatique	X
	Quétiapine	↑ concentration plasmatique	D
	Simvastatine	↑ concentration plasmatique	X
	Tamsulosine	↑ concentration plasmatique	X
Atazanavir	Ticagrélor	↓ concentration plasmatique métabolite actif, ↑ concentration ticagrélor	X
	Alfuzosine	↑ concentration plasmatique	X
	Alitrétinoïne	↑ concentration plasmatique	D
	Almotriptan	↑ concentration plasmatique	D
	Atorvastatine	↑ concentration plasmatique	D
	Clarithromycine	↓ effet thérapeutique	D
	Colchicine	↑ concentration plasmatique	D
	Dompéridone	↑ concentration plasmatique	X
	Éplérénone	↑ concentration plasmatique	X
Cobicistat	Simvastatine	↑ concentration plasmatique	X
	Tamsulosine	↑ concentration plasmatique	X
	Ticagrélor	↓ concentration plasmatique métabolite actif, ↑ concentration ticagrélor	X
	Trastuzumab	↑ concentration plasmatique	X
	Alfuzosine	↑ concentration plasmatique	X
	Almotriptan	↑ concentration plasmatique	D
	Atorvastatine	↑ concentration plasmatique	D
	Clarithromycine	↑ concentration plasmatique	D
	Colchicine	↑ concentration plasmatique	D
	Dompéridone	↑ concentration plasmatique	X
	Érythromycine	↑ concentration plasmatique	D
	Fentanyl	↑ concentration plasmatique	D
	Maraviroc	↑ concentration plasmatique	D
	Méthylprednisolone	↑ concentration plasmatique	D
	Midazolam	↑ concentration plasmatique	X
	Quétiapine	↑ concentration plasmatique	D
	Rivaroxaban	↑ concentration plasmatique	X
	Rosuvastatine	↑ concentration plasmatique	D
	Tamsulosine	↑ concentration plasmatique	X
	Ticagrélor	↓ concentration plasmatique des métabolites actifs	X

TABLEAU 4**Interactions médicamenteuses subies par les antirétroviraux**

NRTI: inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse; risque D: modification de traitement recommandée; risque X: éviter la combinaison; ↓: diminution; ↑: augmentation.

Agent causal	Antirétroviral victime	Effet sur antirétroviral victime	Risque
Adéfovir (NRTI)	Ténofovir disoproxil	↘ effet thérapeutique	X
AINS	Ténofovir disoproxil	↗ néphrotoxicité	D
Carbamazépine	Ténofovir alafénamide	↘ concentration plasmatique et efficacité, développement de résistance	X
	Éfavirenz	↘ concentration plasmatique	X
	Rilpivirine	↘ concentration plasmatique	X
	Névirapine	↘ concentration plasmatique	X
	Elvitégravir	↘ concentration plasmatique	X
	Dolutégravir	↘ concentration plasmatique	D
	Atazanavir	↘ concentration plasmatique	D
Phénytoïne	Ténofovir alafénamide	↘ concentration plasmatique et efficacité, développement de résistance	X
	Éfavirenz	↘ concentration plasmatique	D
	Elvitégravir	↘ concentration plasmatique	X
	Dolutégravir	↘ concentration plasmatique	X
	Atazanavir	↘ concentration plasmatique	D
Oxcarbazépine	Ténofovir alafénamide	↘ concentration plasmatique et efficacité, développement de résistance	X
	Doravirine	↘ concentration plasmatique	X
Phénobarbital	Ténofovir alafénamide	↘ concentration plasmatique et efficacité, développement de résistance	X
Cladribine	Zidovudine	↗ effet myélosuppresseur, ↘ efficacité	X
Clarithromy-cine	Zidovudine	↗ effet myélosuppresseur ↘ concentration plasmatique	D
	Cobicistat	↗ concentration plasmatique	D
Doxorubicine	Zidovudine	↗ toxicité ↘ effet thérapeutique	D
Darunavir	Éfavirenz	↗ concentration plasmatique	D
Éfavirenz	Darunavir	↘ concentration plasmatique	D
	Dolutégravir	↘ concentration plasmatique	D
Dexaméthas-one	Rilpivirine	↘ concentration plasmatique	X
	Elvitégravir	↘ concentration plasmatique	D
Inhibiteurs de la pompe à protons	Rilpivirine	↘ concentration plasmatique	D
Macrolides	Rilpivirine	↗ concentration plasmatique	D
Antifongiques azolés	Étravirine	↗ concentration plasmatique	D
Rifampicine	Névirapine	↘ concentration plasmatique	D
	Raltégravir	↘ concentration plasmatique	D
	Elvitégravir	↘ concentration plasmatique	X
	Dolutégravir	↘ concentration plasmatique	D
	Darunavir	↘ concentration plasmatique	X
	Atazanavir	↘ concentration plasmatique	X
	Cobicistat	↘ concentration plasmatique	X
	Ténofovir alafénamide	↘ concentration plasmatique et efficacité, développement de résistance	X

TABLEAU 5

Interactions alimentaires subies
par les antirétroviraux

CCR5: récepteur à C-C chimiokine de type 5; NRTI: inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse; NNRTI: inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse; INSTI: inhibiteurs de l'intégrase virale; PI: inhibiteurs de la protéase.

Antirétroviral	Modalité de prise	Effet de la prise de nourriture
Maraviroc (antagoniste CCR5)	Avec ou sans repas	Pas d'influence
Enfuvirtide (inhibiteur de fusion)		Pas d'influence
NRTI		
Ténofovir	Avec un repas	Absorption majorée par la prise alimentaire
Emtricitabine	Avec ou sans repas	Pas d'influence
Lamivudine	Avec ou sans repas	Pas d'influence
Abacavir	Avec ou sans repas	Peu d'influence
Zidovudine	Avec ou sans repas	Peu d'influence
Zidovudine (sirop)	Sans repas	-
NNRTI		
Éfavirenz	À jeun	Repas riche en graisses augmente l'absorption
Rilpivirine	Avec un repas	Absorption majorée par la prise alimentaire
Névirapine	Avec ou sans repas	Peu d'influence
Étravirine	Après le repas	Diminution de l'absorption
Doravirine	Avec ou sans repas	Peu d'influence
INSTI		
Raltégravir	Avec ou sans repas	Peu d'influence
Elvitégravir	Avec un repas	Absorption majorée par la prise alimentaire
Dolutégravir	Avec ou sans repas	Absorption supérieure, mais ralentie
PI		
Atazanavir	Avec un repas	Absorption majorée par la prise alimentaire
Ritonavir	Avec un repas	Concentration plasmatique diminuée par l'ail ou les compléments à base d'ail

les données manquent pour évaluer l'impact d'éventuelles interactions entre la PrEP et les hormones que prendraient des femmes transgenres.¹⁶

Antirétroviraux et prolongation de l'intervalle QT

La prolongation du QT d'origine médicamenteuse est fréquente et il s'agit d'une préoccupation quotidienne en pratique clinique. À l'instar de médicaments tels que les macrolides ou la méthadone, les antirétroviraux présentent également un risque d'allongement du QT et ce d'autant plus s'ils sont associés à d'autres traitements potentiellement à risque.

Parmi les rétroviraux à risque de prolongation de l'intervalle QT (seuls ou en association), mentionnons l'atazanavir, l'éfavirenz, le lopinavir, le ritonavir et la rilpivirine.¹⁷

INTERACTIONS ALIMENTAIRES LIÉES AUX ANTIRÉTROVIRAUX

Les aliments peuvent également affecter la pharmacocinétique des antirétroviraux, et le **tableau 5** résume les interactions les plus significatives. À titre d'exemple, un repas riche en graisses augmente l'absorption de l'éfavirenz. Ainsi, pour éviter les variations de concentrations plasmatiques et minimiser les effets secondaires, les recommandations sont de le prendre à jeun.^{14,18}

CONCLUSION

Avec plus de 17 000 patients infectés par le VIH vivant en Suisse,¹⁹ de nombreux médecins seront un jour amenés à prescrire des traitements chez un patient sous antirétroviraux. Vérifier systématiquement les interactions médicamenteuses et alimentaires de ces traitements est une démarche essentielle pour limiter les effets indésirables, voire éviter un échec thérapeutique, et ce à chaque ajout, arrêt ou modification de médication, ce qui est en particulier le cas lors d'un séjour à l'hôpital. Cet article permet de rappeler les nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires liées aux antirétroviraux. De nombreux outils sont disponibles pour faciliter cette vérification, comme le *HIV Drug Interactions Chart* élaboré par l'université de Liverpool (accès gratuit online ou comme application pour smartphone), Lexi-InteractTM (sur abonnement, application pour smartphone via lexi.com ou via UpToDate) ou Thériaque (assuré par le Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM)).

L'éfavirenz, ainsi que les inhibiteurs de la protéase comme le darunavir ou l'atazanavir, semblent les plus impliqués comme agent causal d'interactions et requièrent une vigilance accrue.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une possible interaction doit être recherchée avant toute modification des prescriptions médicamenteuses à un patient sous traitement antirétroviral
- Il faut respecter les indications posologiques en fonction des repas, pour réduire le risque de diminution de l'efficacité des antirétroviraux par l'alimentation
- Des outils utiles à cette démarche sont disponibles et nous recommandons leur utilisation

- 1 CDC. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:305-8.
- 2 WHO. Global Health Observatory Data [En ligne]. Accessible à : www.who.int/gho/hiv/en/
- 3 Dimmock N. Introduction To Modern Virology. 7e éd. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2016.
- 4 Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2004;24:198-211.
- 5 Hoffmann-La Roche Limited. Fuzeon (enfuvirtide) [En ligne]. Accessible à : www.roche.com/products/product-details.htm?productId=015a5df0-eafe-42ba-ab92-13652f88ad3e
- 6 ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191004146072/anx_146072_fr.pdf
- 7 www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
- 8 viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/en_CA/pdf/celsentri-french.pdf
- 9 **Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2018;320:379-96.
- 10 Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. AIDS 2003;17:2159-68.
- 11 Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. Clin Ther 2000;22:685-708.
- 12 Grobler JA, Dornadula G, Rice MR, et al. HIV-1 reverse transcriptase plus-strand initiation exhibits preferential sensitivity to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in vitro. J Biol Chem 2007;282:8005-10.
- 13 **Zdanowicz MM. The pharmacology of HIV drug resistance. Am J Pharm Educ 2006;70:100.
- 14 Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. Infect Dis Clin North Am 2019;33:787-805.
- 15 **Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. J Int AIDS Soc 2020;23:e25449.
- 16 *Anderson PL, Reirden D, Castillo-Mancilla J. Pharmacologic Considerations for Preexposure Prophylaxis in Transgender Women. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;72(Suppl 3):S230-4.
- 17 crediblemeds.org/new-drug-list/
- 18 www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/pha_phatab_medic_hiv.pdf
- 19 www.aids.ch/fr/questions-frequentes/vih-sida/chiffres/

* à lire
 ** à lire absolutement

Interprétation de la répartition leucocytaire: osez!

Drs JULIE FOURNIER^{a,*}, LAURA GÖNCZY^{a,*}, JEAN-FRANÇOIS LAMBERT^b et ALEXIA CHRISTIN^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1613-7

La formule sanguine complète est un excellent complément à la formule sanguine simple, permettant une analyse de la répartition des leucocytes, ainsi que de leurs particularités morphologiques. Alors que la tendance est aux analyses de laboratoire ciblées, la répartition garde une utilité diagnostique et pronostique dans de nombreuses situations cliniques, notamment dans un contexte infectieux. À travers la présentation de cas, cet article passe en revue les différentes lignées leucocytaires afin de donner quelques clefs d'interprétation d'anomalies qualitatives et quantitatives pouvant être rencontrées dans la pratique hospitalière quotidienne.

Interpretation of differential blood count: go for it!

Differential blood count is an excellent complementary test to complete blood count, which allows analysis of the white cell differentiation and their morphologic particularity. As the tendency currently leads to targeted laboratory analysis, differential blood count provides a diagnostic and prognostic value in many clinical situations, notably in patients with an infection. Based on clinical cases, this article reviews the different white blood cell lines to provide key points for interpretation of qualitative and quantitative anomalies encountered in the daily hospital practice.

INTRODUCTION

Tout examen de laboratoire doit être motivé par une question clinique pertinente, et la formule sanguine complète (FSC) ne fait pas exception. Bien que peu utile comme examen de dépistage chez des adultes asymptomatiques,¹ elle est souvent prescrite de manière routinière en milieu hospitalier, constituant à titre d'exemple environ 10% des prescriptions dans notre hôpital. C'est donc l'interprétation correcte de la FSC en fonction de la situation clinique qui en fait un précieux outil diagnostique et pronostique, que ce soit en cas de pathologies infectieuses, néoplasiques ou cardiovasculaires.^{2,3}

La FSC est un complément intéressant de la formule sanguine simple (FSS), notamment en cas d'anomalie quantitative des leucocytes ou dans un contexte infectieux, détaillant la «répartition» des lignées leucocytaires ainsi que les formes jeunes ou atypiques. Elle peut être effectuée par automate en quelques minutes pour 14,60 CHF, comparés aux 9,00 CHF

d'une FSS ou aux 10,00 CHF du dosage de la protéine C-réactive (CRP). Les anomalies quantitatives et jusqu'à 40 types d'anomalies qualitatives sont détectés et exprimés par le biais d'alarmes, dont certains entraînent la réalisation d'un frottis sanguin manuel. Dans certains cas, selon la clinique ou les protocoles de laboratoire, une répartition par l'œil humain – plus précise pour détecter les anomalies morphologiques – sera effectuée d'office. Quantitativement, les lignées cellulaires apparaissent en pourcentage et en valeur absolue, cette dernière étant le meilleur indicateur de la présence d'une lignée en quantité anormale.

Cet article se concentre sur la «répartition leucocytaire» comme plus-value à la FSS. Les érythrocytes et thrombocytes ne sont pas abordés, de même que les pathologies congénitales ou touchant plusieurs lignées. Afin de donner quelques clefs de lecture de la FSC, des exemples d'anomalies de lignées leucocytaires rencontrées dans la pratique quotidienne hospitalière sont passés en revue à travers de cas cliniques. Le **tableau 1** résume les éléments essentiels permettant l'interprétation de la FSC.

LEUCOCYTES

Les leucocytes, cellules responsables de notre immunité, représentent 1% du volume sanguin. Lors de l'hématopoïèse, les cellules souches pluripotentes se partagent en deux lignées: myéloïde et lymphoïde. La lignée lymphoïde donne lieu essentiellement aux lymphocytes et plasmocytes, et la lignée myéloïde aux mastocytes et granulocytes, qui se spécialisent ensuite en neutrophiles, basophiles, éosinophiles, monocytes et macrophages, ayant chacun un rôle bien défini (**figure 1**). La présence de l'une de ces lignées cellulaires en quantité anormale dans le sang périphérique est informative, généralement secondaire à une modification de la production centrale ou à la consommation périphérique. Il convient également de s'intéresser à la cinétique de cette anomalie quantitative par des mesures répétées.

Une leucocytose (> 11 G/l) peut être primaire en cas de cancer hématologique, mais est le plus souvent secondaire dans le cas de stress physique (inflammation, infection, allergie, médicaments) ou psychique. La leucopénie (< 3,5 G/l) ne doit pas être interprétée isolément sans distinguer une neutropénie ou lymphopénie absolue.

Notons ici que la présence de blastes – cellules précurseurs de toutes les lignées hématologiques – dans le sang périphérique peut survenir en cas d'infection sévère, mais leur persistance nécessite toujours d'exclure un processus leucémique aigu.

^a Service de médecine interne, Groupement hospitalier de l'Ouest lémanique, Hôpital de Nyon, 1260 Nyon, ^b Service d'hémo-oncologie, Groupement hospitalier de l'Ouest lémanique, Hôpital de Nyon, 1260 Nyon
julie.fournier@ghol.ch | laura.gonczy@ghol.ch
jeanfrancois.lambert@ghol.ch | alexia.christin@ghol.ch

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

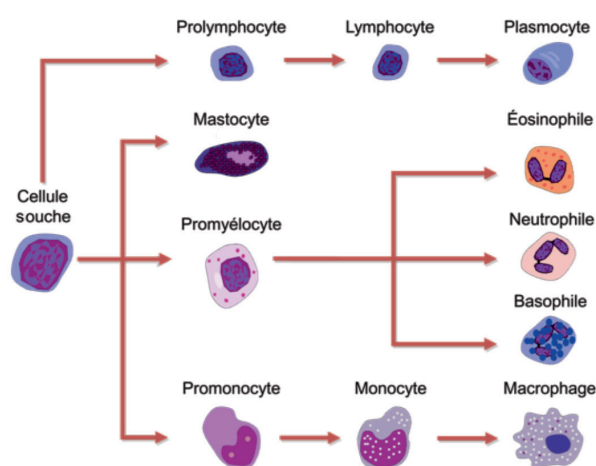
TABEAU 1 Interprétation de la répartition leucocytaire

a: à investiguer; b: valeur pronostique; c: pas d'investigations supplémentaires nécessaires.

* Déviation gauche (DG): > 1 G/l de neutrophiles non segmentés présents dans le sang périphérique.

CMV: cytomégalovirus; Covid-19: maladie à coronavirus 2019; EBV: virus d'Epstein-Barr; LLC: leucémie lymphocytaire chronique; LMC: leucémie myéloïde chronique; LNC: leucémie neutrophilique chronique; MM: myélome multiple; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

Sang périphérique		Cause primaire	Cause secondaire (réactionnel)	
			Situation aiguë	Situation chronique
Lymphocytes	> 5 G/l	• Syndrome lymphoprolifératif • LLC <i>Cinétique</i> (lymphocytose persistante ^a)	• Infection virale: VIH, CMV, EBV, hépatite • Stress ^b : infarctus, traumatisme, épilepsie	• Tabagisme
	< 1,5 G/l (< 1 G/l: infections opportunistes)	• Lymphopénie modérée chronique ^c	• Infection bactérienne • Infection virale: Covid-19	• Infection VIH avancée • Thérapie immunosuppressive
Plasmocytes		• Néoplasie plasmocytaire • MM • Leucémie à plasmocytes	• Infections	• Maladie autoimmune
Neutrophiles	> 8 G/l	• Néoplasie myéloproliférative • LMC • LNC • Neutrophilie chronique idiopathique • Physiologique: grossesse ^c	• Infection bactérienne: DG ^a , vacuoles, granulations toxiques ^b , corps de Döhle ^b • Inflammation: nécrose • Stress: hémorragie, hémolyse • Médicaments, hormones • Toxines	• Tabagisme • Médicaments, hormones • Inflammation • Infection: fongique, mycobactérienne • Métabolique • Endocrinologique
	< 1,8 G/l (< 0,5 G/l = agranulocytose)	• Syndrome myélodysplasique • Anémie aplasique • Physiologique: neutropénie ethnique bénigne ^c	• Infection virale • Infection bactérienne ^b	• Maladie autoimmune • Néoplasie • Médicaments
Éosinophiles	> 0,7 G/l (légère: 0,7-1,5 G/l; modérée: 1,5-5 G/l; sévère: > 5 G/l ^a)		• Allergie • Infection parasitaire	• Allergie • Médicaments • Néoplasie • Métabolique • Immunologique <i>Suivi thérapie asthme/BPCO</i>
	< 0,05 G/l		• Bactériémie ^b	
Basophiles	> 0,1 G/l	• Néoplasie myéloproliférative • Leucémie myéloïde chronique (basophilie isolée ^a)	• Allergie	• Inflammation
Blastes		• Syndrome myélodysplasique • Néoplasie myéloproliférative • Leucémie aiguë	• Infection sévère	

FIG 1 Hématopoïèse leucocytaire

Les caractéristiques morphologiques des blastes au frottis renseignent sur l'appartenance à une lignée et peuvent être pathognomoniques, comme les bâtonnets d'Auer pour la leucémie myéloblastique, mais ce sont les analyses des protéines de membrane et moléculaires qui seront décisives.

LYMPHOCYTES

CAS CLINIQUE

Femme de 75 ans, sans antécédent, consultant pour une asthénie. Examen clinique sans particularité. Au laboratoire, légère lymphocytose (11,1 G/l), mise initialement sur le compte d'une pharyngite virale au décours. L'asthénie perdurant, des FSC répétées démontrent une lymphocytose persistante avec des lymphocytes monomorphes, petits et matures.

Une lymphocytose (> 5 G/l) est le plus souvent secondaire, par exemple lors d'une infection virale aiguë, comme une

primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), associée dans ce cas à des cellules atypiques pathognomoniques: les cellules de Pfeiffer.⁴ Une lymphocytose secondaire peut accompagner un stress aigu (infarctus du myocarde, traumatisme majeur, état de mal épileptique) ou chronique (tabagisme).² Dans le cas d'un stress aigu, une lymphocytose absolue à l'admission aurait une valeur pronostique, avec une augmentation d'un facteur 3 de la mortalité à 30 jours.³

Une lymphocytose primaire, composée de lymphocytes monomorphes, est observée en cas de syndrome lymphoprolifératif, comme dans le cas clinique illustrant une leucémie lymphocytaire chronique. La majorité des lymphocytoses étant d'origine secondaire, la cinétique est importante pour distinguer une origine primaire. En effet, une cytométrie de flux est indiquée en cas de lymphocytose persistante, afin d'exclure un syndrome lymphoprolifératif chronique.^{2,4,5}

Quant à la plasmocytose sanguine, elle est le plus souvent secondaire (infections, maladies auto-immunes), et plus rarement primaire, comme dans le myélome multiple ou la très rare leucémie à plasmocytes.

CAS CLINIQUE

Homme de 62 ans, consultant en raison d'une toux sèche, fièvre et dyspnée nouvelle. À l'auscultation pulmonaire, râles grossiers bibasaux. La FSC met en évidence une lymphopénie absolue à 3,5 G/l. Un CT thoracique démontre des infiltrats diffus en verre dépoli et le frottis nasopharyngé de dépistage du Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) est positif.

Une lymphopénie (< 1,5 G/l) est souvent observée en cas d'infection bactérienne avec bactériémie, d'infection virale comme au SARS-CoV-2 illustré dans le cas clinique, d'infection VIH avancée ou de thérapie immunosuppressive. Une lymphopénie absolue persistante (< 1 G/l) met le patient à risque d'infections dites « opportunistes ». Néanmoins, une lymphopénie modérée isolée et sans symptôme d'appel spécifique est fréquente et ne nécessite pas d'investigation complémentaire.²

NEUTROPHILES

CAS CLINIQUE

Homme de 75 ans connu pour un diabète, consultant pour une toux avec fièvre et asthénie. Il est tachycarde, hypotendu, et nécessite 2 l/min. d'oxygène. La gazométrie artérielle montre une insuffisance respiratoire hypoxémique. La radiographie du thorax révèle des infiltrats bibasaux. Le bilan biologique montre une hyperbilirubinémie et une leucocytose avec neutrophilie (13,5 G/l) et déviation gauche (neutrophiles non segmentés (NNS) 32%).

Une neutrophilie (> 8 G/l) est le plus souvent secondaire: aiguë lors d'infection bactérienne, nécrose, hémorragie, hémolyse, ou chronique en cas de tabagisme. Suite à une infection sévère, elle peut atteindre des valeurs jusqu'à 50 G/l. La neutrophilie primaire est rare, pathologique lors de leucémie

myéloïde ou neutrophilique chronique,² ou physiologique lors d'une grossesse.

En cas de neutrophilie, il est intéressant de rechercher la présence de neutrophiles non segmentés, qui signent la présence de précurseurs myéloïdes dans le sang périphérique. L'augmentation des neutrophiles non segmentés à plus de 1 G/l (ou 25% des leucocytes totaux si leucocytes < 4 G/l) est nommée déviation gauche (DG) et s'accompagne souvent de formes jeunes (myélocytes, métamyélocytes).⁶ Comme illustré dans le cas clinique d'un sepsis d'origine pulmonaire, une DG soudaine accompagne les infections bactériennes sévères et est souvent associée à des changements morphologiques des neutrophiles: présence de vacuoles cytoplasmiques, granulations toxiques ou corps de Döhle (plages basophiles)^{2,7} (figure 2). La neutrophilie absolue et la présence de granulations toxiques seraient des prédicteurs sensibles d'une infection bactérienne,⁸ tout comme l'augmentation du ratio neutrophiles/lymphocytes pour sa sévérité.^{9,10} Ce ratio aurait aussi une valeur pronostique en cas de bactériémie, un ratio augmenté étant associé à une mortalité plus importante.¹¹ La présence de corps de Döhle, granulations toxiques ou d'une DG serait également prédictive de la mortalité à 30 jours.³

A *contrario*, une hypersegmentation des neutrophiles est une surmaturation cellulaire, rencontrée en cas de carence vitaminique (B12, folates) ou d'insuffisance médullaire.

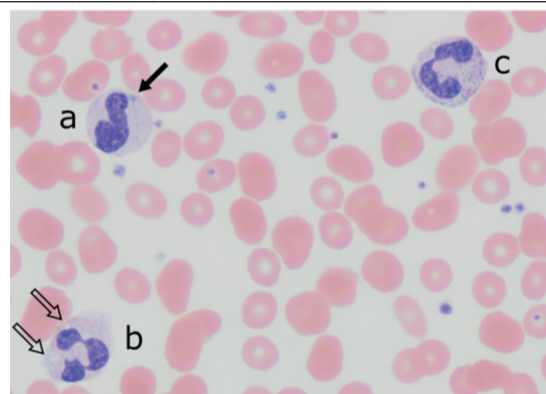
CAS CLINIQUE

Femme de 61 ans, en bonne santé habituelle, se présentant en raison d'une oppression thoracique à l'effort dans le contexte d'une asthénie. Les paramètres vitaux et l'examen clinique sont dans la norme. La FSC montre une pancytopenie avec neutropénie (0,6 G/l), sans critères pour une hémolyse ni carence vitamino-ferrique. Le dépistage du VIH est négatif.

L'étiologie de la neutropénie (< 1,8 G/l) est vaste: infectieuse (le plus souvent virale) ou non infectieuse (inflammatoire, auto-immune, néoplasique ou médicamenteuse). Elle a égale-

FIG 2 Frottis sanguin en cas de sepsis

Frottis sanguin périphérique (coloration de Wright, grossissement 500×). a: neutrophile non segmenté avec corps de Döhle (flèche pleine); b: neutrophile segmenté avec vacuoles (flèches creuses); c: neutrophile segmenté avec granulations grossières ou toxiques.



ment une valeur pronostique puisqu'une neutropénie dans le cadre d'une infection bactérienne fulminante serait de mauvais augure.² Il faut être particulièrement attentif à l'agranulocytose ($< 0,5$ G/l), situation à haut risque d'infection opportuniste typiquement paucisymptomatique et sans élévation des marqueurs inflammatoires. Cependant, la neutropénie chronique non sévère peut être physiologique, telle que la neutropénie ethnique bénigne décrite, entre autres, chez les personnes africaines et afro-américaines. Ce type de neutropénie ne nécessite pas d'examen complémentaire, car il n'augmente pas le risque d'infection.² Dans le cas clinique ci-dessus, la neutropénie associée à une cytopénie des autres lignées fait suspecter une étiologie primaire, justifiant une ponction-biopsie de moelle osseuse (PBM). L'hypoplasie médullaire avec cellularité $< 25\%$ sans infiltration néoplasique ni fibrose permet finalement de poser le diagnostic d'anémie aplasique.

ÉOSINOPHILES

On parle d'éosinophilie légère entre 0,7 et 1,5 G/l et d'hyperéosinophilie dès 1,5 G/l: modérée entre 1,5 et 5 G/l et sévère au-delà de 5 G/l. Un bilan étiologique doit être effectué systématiquement en cas de persistance. L'origine peut être allergique, étiologie principale dans les pays occidentaux,² médicamenteuse, paranéoplasique, métabolique en cas d'insuffisance surrénalienne primaire ou immunologique, comme dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.¹² Une infection parasitaire, par helminthes principalement, est à rechercher en cas de séjour récent ou ancien dans une zone à risque.¹² En cas d'hyperéosinophilie sévère, des atteintes d'organe par infiltration tissulaire éosinophilique sont à rechercher, notamment cardiaque, neurologique, pulmonaire, digestive et cutanée.¹² La numération des éosinophiles fait de plus en plus partie du suivi des maladies respiratoires inflammatoires, par exemple, pour déterminer l'effet d'une thérapie par des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO¹³ ou pour cibler les traitements d'asthme.

La production d'éosinophiles étant diminuée par la sécrétion de cortisol, une éosinopénie ($< 0,05$ G/l) peut survenir en situation de stress aigu ou lors de prise de corticostéroïdes. Elle est néanmoins rarement observée, mais aurait un intérêt pronostique pour la mortalité en cas de bactériémie,¹¹ ou chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs.¹⁴

BASOPHILES

CAS CLINIQUE

Homme de 70 ans, sans antécédent connu, se présentant en raison d'une asthénie. Au status, une discrète splénomégalie est palpée. La FSC répétée montre une leucocytose (33 G/l) avec neutrophilie, présence de myélocytes et basophilie (0,8 G/l).

Les basophiles sont les cellules de la lignée myéloïde les plus inhabituellement trouvées dans le sang périphérique. La basophilie ($> 0,1$ G/l) est rarement isolée et est le plus souvent secondaire, notamment dans un contexte allergique en association avec une éosinophilie.¹⁵ Elle peut également être

observée lors d'inflammations chroniques, ou de la prise de certains médicaments.^{7,16} Selon la clinique et le contexte, une basophilie peut être un signe d'alerte d'une néoplasie myéloproliférative, comme dans ce cas illustrant une leucémie myéloïde chronique avec mutation BCR-ABL1. Ainsi, sans argument pour un processus réactionnel et en cas de basophilie persistante, une PBM avec analyse cytogénétique (caryotype et analyse moléculaire) est indiquée.¹⁶

CONCLUSION

La FSC est un outil important d'aide au diagnostic, selon la situation clinique. Le **tableau 1** présente les points essentiels pour son interprétation. Entre néoplasies hématologiques et syndromes réactionnels, entre pathologie et variante de la norme, la ligne est ténue et les hématologues sont souvent de bon conseil. Mais lorsqu'on se munit du contexte et de la clinique, la FSC regorge d'informations diagnostiques et pronostiques. Il convient de se méfier particulièrement des anomalies suivantes: une agranulocytose pour le risque d'infection opportuniste paucisymptomatique, une basophilie importante ou isolée et persistante comme signe d'alerte d'une néoplasie myéloproliférative, ou la présence persistante de blastes, signant un processus leucémique aigu.

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

Protection de la sphère privée des patients: Les cas cliniques sont inspirés par des situations fréquentes, sans lien direct permettant une potentielle identification.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La formule sanguine complète (FSC) est un excellent complément en cas d'anomalie à la formule sanguine simple, notamment dans un contexte infectieux, permettant une analyse de la répartition des leucocytes et de leurs particularités morphologiques
- Lors de l'étude de la FSC, il convient de chercher une anomalie de la quantité cellulaire en valeur absolue et, selon le contexte, sa persistance dans le temps
- La neutrophilie, dont la présence de formes jeunes (déviation gauche) et de certaines anomalies morphologiques particulières (corps de Döhle et granulations toxiques), un ratio neutrophiles/lymphocytes élevé et une éosinopénie seraient des éléments de mauvais pronostic lors d'infection bactérienne
- En l'absence d'un contexte aigu pouvant expliquer une anomalie quantitative réactionnelle à la FSC, il faut considérer une origine primaire et exclure une néoplasie hématologique; ce d'autant plus en présence de blastes ou d'une basophilie isolée et persistante

- 1 * Allan GM, Young J. Complete blood count for screening? Can Fam Physician 2017;63:772.
- 2 ** Leach M. Interpretation of the full blood count in systemic disease – a guide for the physician. J R Coll Physicians Edinb 2014;44:36-41.
- 3 ** Kho AN, Hui S, Kesterson JG, et al. Which observations from the complete blood cell count predict mortality for hospitalized patients? J Hosp Med 2007;2:5-12.
- 4 * Lambert JF, Vollenweider P. Formule sanguine : intérêt des nouveaux paramètres. Rev Med Suisse 2013;9:1998-2001.
- 5 Connell NT, Carpenter SL. Consultative hematology I: hospital-based and selected outpatient topics. In: Cuker A, Altman JK, Gerds AT, et al. American Society of Hematology Self-Assessment Program. 7e éd. New York: American Society of Hematology; 2019. Chapter 2.
- 6 Schmidt PM, Cornu P, Angelillo-Scherer A. Bases physiopathologiques en hématologie générale. Disponible sur : www.2bib.ch/hemato/hemato-fra.pdf
- 7 Bertuch AA, Dunbar CE. Inherited marrow failure syndromes and myeloid disorders. In: Cuker A, Altman JK, Gerds AT, et al. American Society of Hematology Self-Assessment Program. 7e éd. New York: American Society of Hematology; 2019. Chapter 16.
- 8 * Al-Gwaiz LA, Babay HH. The Diagnostic Value of Absolute Neutrophil Count, Band Count and Morphologic Changes of Neutrophils in Predicting Bacterial Infections. Med Princ Pract 2007;16:344-47.
- 9 Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001;102:5-14.
- 10 De Jager CPC, Van Wijk PTL, Mathoera RB et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care 2010;14:192-200.
- 11 ** Terradas R, Grau S, Blanch J, et al. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. PLoS ONE 2012;7:e42860-68.
- 12 ** Chappuis S, Ribi C, Greub G, et al. Éosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ? Rev Med Suisse 2013;9:819-25.
- 13 Guerreiro I, Soccia PM. Les phénotypes de la BPCO. Rev Med Suisse 2019;15:2082-86.
- 14 Abidi K, Belayachi J, Derrass Y, et al. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. Intensive Care Med 2011;37:1136-42.
- 15 Sticco KL, Lynch DT. Basophilia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020-2019 Nov 7.
- 16 * Ferial J, Depasse F, Geneviève F. How I investigate basophilia in daily practice. Int J Lab Hematol 2019;42:237-45.

* à lire

** à lire absolument

Indications à l'échocardiographie transthoracique chez le patient hospitalisé en médecine interne

Drs MARGOT KAUFMANN^a, NICOLAS HAGON^a et NICOLAS DAYAL^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1618-23

L'échocardiographie transthoracique (ETT) pratiquée par un cardiologue est l'examen de premier choix pour l'exploration de la fonction et de l'anatomie cardiaque. Ses performances et sa disponibilité augmentent la demande de cet examen, mais cela n'est pas toujours justifié. Selon des critères publiés en 2011, la pratique d'une ETT est classée comme appropriée, inappropriée ou de valeur incertaine, en fonction de l'indication clinique. Cet article explore les indications fréquentes pour lesquelles l'ETT par le cardiologue est considérée comme utile et/ou appropriée pour des patients hospitalisés dans un service de médecine interne.

Indications for transthoracic echocardiography among patients hospitalized in the internal medicine ward

Transthoracic echocardiography (TTE) performed by a cardiologist is the first choice for exploring cardiac function and anatomy. Its performance and availability increase the demand for this examination, but this is not always justified. According to criteria published in 2011, the practice of a TTE is classified as appropriate, inappropriate or of uncertain value, depending on the clinical indication. This article explores the frequent indications for which TTE by the cardiologist is considered useful and/or appropriate for patients hospitalized in an internal medicine department.

INTRODUCTION

L'échocardiographie transthoracique (ETT) pratiquée par un cardiologue est un outil diagnostique validé et performant permettant une évaluation statique et dynamique du cœur. Son coût et sa facilité d'accès en font un examen de choix. Les potentielles indications pour une ETT sont nombreuses et c'est un examen fréquemment pratiqué pour les patients hospitalisés: dans notre service de médecine interne d'une quarantaine de lits, 293 ETT ont été réalisées en 2018. Pour que l'examen soit contributif, il est indispensable que l'indication soit bien posée, et que la réalisation et l'interprétation de l'examen par le cardiologue soient rigoureuses et systématiques, basées sur une connaissance détaillée de l'anatomie et la physiologie cardiaque et sur des compétences techniques éprouvées.

^aService de médecine interne, Hôpital de Nyon, Groupement hospitalier de l'Ouest lémanique, 1260 Nyon, ^bCardiologue agréé, Hôpital de Nyon, Groupement hospitalier de l'Ouest lémanique, 1260 Nyon
margot.kaufmann@ghol.ch | nicolashagon@gmail.com | nicolas.dayal@ghol.ch

EN QUOI CONSISTE L'ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE EFFECTUÉE PAR LE CARDIOLOGUE?

Le groupe de travail d'échocardiographie et d'imagerie cardiaque de la Société suisse de cardiologie a publié des recommandations pour la pratique de l'ETT standard effectuée par un cardiologue.¹ Elles précisent que l'exploration devrait être complète et précise, basée sur des vues et des mesures standards minimales, d'une qualité technique suffisante (**tableaux 1 et 2**). L'examen doit combiner diverses techniques d'acquisition, comme l'exploration 2D en image harmonique, le M-mode, et les divers modes du Doppler (continu, pulsé, couleur ou tissulaire). L'utilisation de techniques plus avancées comme le *speckle tracking* et l'imagerie 3D dépend de leur disponibilité et des compétences de l'examineur.

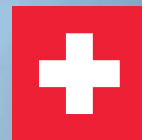
INDICATIONS DE L'ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISÉS DANS UN SERVICE DE MÉDECINE

En 2011, les sociétés cardiologiques américaines ont publié des critères d'utilisation appropriée de l'ETT.² Ces critères se basent sur la balance entre le bénéfice (information tirée de l'examen) et le risque (implications cliniques de faux positifs et faux négatifs) de l'examen, et ils distinguent les indications cliniques appropriées, inappropriées ou de valeur incertaine. Dans cet article, nous allons discuter des indications fréquentes pour lesquelles l'ETT par un cardiologue est utile et/ou appropriée pour les patients d'un service hospitalier de médecine interne. Nous ne traiterons pas les indications pour les patients des urgences ou des soins intensifs, contexte où

TABLEAU 1		Échocardiographie transthoracique: vues standards
Position de la sonde	Vues	
Parasternale	<ul style="list-style-type: none"> Long axe Court axe à plusieurs niveaux Long axe-ventricule droit 	
Apicale	<ul style="list-style-type: none"> 4 cavités 2 cavités 3 cavités 4 cavités modifiées pour ventricule droit 	
Sous-costale	<ul style="list-style-type: none"> 4 cavités Veine cave inférieure 	
Suprasternale	<ul style="list-style-type: none"> Crosse aortique 	



SPORTUSAL[®]



En cas de contusions dues au sport ou aux accidents¹
soulage rapidement et fortement la douleur²*



*** grâce à une forte pénétration
des principes actifs**

- rapidement décongestionnant¹
- rapidement analgésique¹
- rapidement anti-inflammatoire¹



Sportusal[®] gel/emgel/spray
sont **remboursés par les caisses-maladie**

Près d'un tiers des lésions dues au sport touchent les muscles

permamed
l'entreprise pharma-
ceutique indépendante

Permamed SA, case postale 360, 4106 Therwil • 061 725 20 20 • www.permamed.ch



Z: 1 ml Sportusal spray sine heparino contient polidocanolum 600 18mg, hydroxyethylis salicylas 90mg, dimethylis sulfoxidum (DMSO) 45mg, levomentholum 27mg. 1g de Sportusal gel/emgel contient polidocanolum 600 20/25mg, hydroxyethylis salicylas 100mg, heparinum natricum 500 U.I., dimethylis sulfoxidum (DMSO) 50mg. **I:** lésions dues au sport et aux accidents telles que contusions, claquages, meurtrissures, entorses. **PO:** Spray: 5-7 pulvérisations répétées 3-5 fois par jour en application externe. Gel/Emgel: appliquer plusieurs fois par jour. **CI:** plaies ouvertes, peau lésée, muqueuses, insuffisance rénale ou hépatique grave, asthme et enfants de moins de 5 ans. **EI:** rarement: irritation de la peau. **P:** Spray: 50ml, Gel/Emgel 50g + 100g. **Liste D.** Pour de plus amples informations, consulter www.swissmedicinfo.ch.

Références: 1 Information professionnelle Sportusal, www.swissmedicinfo.ch 2 Jenouire P, et al. Perkutane Therapie leichter Sportverletzungen. Der informierte Arzt/Gazette Médicale. 1987; 17: 81-6.

TABLEAU 2

Échocardiographie transthoracique: mesures standards

FAC: fractional area change; MAPSE: mitral annular plane systolic excursion; PISA: proximal isovelocity surface area; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; T½ Pression: temps de demi-pression; VC: vena contracta.

Structure cardiaque	Mesures effectuées
Ventricule gauche	Dimensions (diamètre et volume), épaisseur des parois, fraction d'éjection, MAPSE (optionnel), strain (optionnel), fonction diastolique
Oreillette gauche	Dimensions (diamètre et surface/volume)
Aorte	Dimensions (anneau, sinus de Valsalva, partie proximale de l'aorte ascendante, crosse, descendante, abdominale)
Ventricule droit	Diamètre, fonction systolique longitudinale (onde S' et TAPSE), FAC, épaisseur de la paroi libre, fonction diastolique (optionnel)
Oreillette droite	Surface
Valve aortique	Gradients et vitesses transvalvulaires, surface calculée, par planimétrie, diamètre chambre de chasse, volume d'éjection/débit cardiaque, évaluation régurgitation (T½ pression, VC, PISA), flux télédiastolique dans l'aorte
Valve mitrale	Gradients et vitesses transvalvulaires, surface par planimétrie et T½ pression, diamètre annulaire, évaluation régurgitation (VC, PISA), flux veineux pulmonaire
Valve tricuspide	Vitesse maximale de régurgitation, gradient transvalvulaire, diamètre annulaire, évaluation régurgitation (VC, PISA), flux veineux hépatique
Valve pulmonaire	Gradient de pression, temps d'accélération, vitesse proto- et télédiastolique du flux d'insuffisance
Veine cave inférieure	Diamètre, variabilité
Péricarde et plèvre	Épanchement, répercussion sur les cavités cardiaques

L'échographie ciblée par le clinicien (*Point-of-Care Ultrasound* (POCUS)) prend une place de plus en plus importante.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque (IC), initiale ou décompensée, est un motif d'hospitalisation fréquent en médecine interne (9% des hospitalisations dans notre hôpital en 2019). Alors que l'ETT n'est pas nécessaire pour exclure une IC, elle est indispensable pour poser le diagnostic, selon les recommandations européennes (ESC), et doit même être pratiquée dans un délai de 48 heures en cas de présentation très aiguë.^{2,3}

L'ETT permet de quantifier le volume des cavités cardiaques, d'évaluer la fonction systolique et diastolique des 2 ventricules, de mesurer l'épaisseur des parois, la fonction valvulaire, d'estimer les pressions de remplissage des cavités et les pressions pulmonaires et de mettre en évidence un épanchement péricardique.

L'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) permet de classer l'IC en deux groupes (FEVG diminuée (< 40%) et FEVG préservée (≥ 50%)), impliquant des prises en charge diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

La pertinence et les implications cliniques de considérer un groupe de patients avec une FEVG *mid-range* (40 à 49%) restent à déterminer.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée

La mise en évidence d'une FEVG diminuée permet non seulement d'orienter le traitement médicamenteux et non pharmacologique (défibrillateur, par exemple), mais certaines caractéristiques échocardiographiques orientent vers un diagnostic étiologique possible et guident la stratégie des examens complémentaires. Citons les exemples suivants.

Cardiomyopathie dilatée non ischémique

L'ETT retrouve la plupart du temps une dilatation ventriculaire avec augmentation homogène du volume télédiastolique ventriculaire gauche (> 61 ml/m² chez la femme et > 74 ml/m² chez l'homme) et une diminution généralement globale de la FEVG (figure 1). Il peut exister une hypertrophie excentrique, mais un épaississement marqué des parois est rare. Elle est souvent associée à une dilatation de l'oreillette gauche par augmentation des pressions de remplissage, une régurgitation mitrale fonctionnelle (ou secondaire) par dilatation de l'anneau mitral et remodelage ventriculaire. En cas de bloc de branche gauche associé (environ 30% des cas), on retrouve des signes d'asynchronisme ventriculaire parfois très marqués. Dans les cas les plus avancés, on peut identifier une atteinte du ventricule droit (VD), signe de mauvais pronostic.

Cependant, même en présence de ces critères, l'ETT ne permet pas d'exclure formellement une origine coronarienne diffuse (tronc commun ou maladie tritronculaire), et selon la probabilité clinique, le bilan devra être complété dans ce sens.

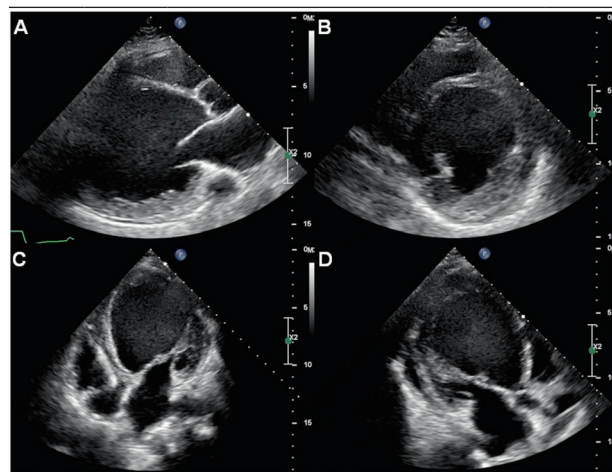
Cardiopathie ischémique

L'ETT peut être suggestive d'une maladie coronarienne en cas d'anomalies de la cinétique segmentaire et/ou de l'épaisseur

FIG 1

Cardiopathie dilatée non ischémique de degré important

Noter la taille très augmentée du ventricule gauche (volume indexé à 188 ml/m² pour une norme de < 61 ml/m²), l'absence d'hypertrophie des parois et l'atteinte homogène. La FEVG était estimée à 20%. Image A. Vue parasternale long axe. Image B. Vue parasternale court axe. Image C. Vue apicale 4 cavités. Image D. Vue apicale 3 cavités.



pariétale. Ces anomalies peuvent consister en une contractilité myocardique hypokinétique (épaississement systolique réduit), akinétique (épaississement absent ou négligeable) ou dyskinétique (amincissement ou étirement systolique paradoxal par exemple en cas d'anévrisme). Leur répartition dans un territoire vasculaire coronarien parle fortement en faveur d'une origine ischémique, même si des exceptions ne sont pas rares (par exemple dyskinésie septale en cas de bloc de branche gauche, cardiomyopathie de stress atypique, myocardite localisée). En cas d'ancien infarctus dit transmural, la cicatrice peut apparaître amincie et hyperéchogène (figure 2), voire anévrismale.

Cardiopathie de stress/Takotsubo

L'ETT est l'imagerie non invasive recommandée en première intention, permettant de mettre en évidence l'aspect typique de *ballooning* hypokinétique de l'apex associé à une hypercontractilité des segments de la base. Elle ne touche en général que le ventricule gauche (VG), et est souvent associée à une obstruction dynamique intraventriculaire avec régurgitation mitrale secondaire.⁴ Il existe cependant des cas avec aspect moins typique (environ 20%),⁵ et même dans les cas typiques, une coronarographie est souvent nécessaire afin d'exclure une atteinte coronarienne de l'artère interventriculaire antérieure.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'ETT reste l'examen de référence pour diagnostiquer l'IC à FEVG préservée, en recherchant des signes d'altération de la fonction diastolique, ou une élévation des pressions de remplissage et/ou des pressions pulmonaires. Bien qu'une multitude de paramètres échocardiographiques ait été décrite, 4 critères validés permettent de faire le diagnostic de dysfonction diastolique quand au moins 2 sont présents (tableau 3).⁶ Finalement, l'ETT permet également d'évaluer la fonction ventriculaire droite, paramètre d'importance pronostique.

SYNDROME CORONARIEN AIGU

La pratique d'une ETT est appropriée dans 3 situations lors d'un syndrome coronarien aigu:²

- Présentation atypique, avec douleur rétrosternale et électrocardiogramme (ECG) non diagnostique ou ECG pathologique

FIG 2	Cicatrice antéro-septo-apicale suite à un infarctus non revascularisé
--------------	--

Noter l'amincissement de la paroi apicale, avec présence d'un thrombus de 1,6 x 1 cm. Image A: Vue apicale 2 cavités. Image B: Vue parasternale court axe au niveau de l'apex.

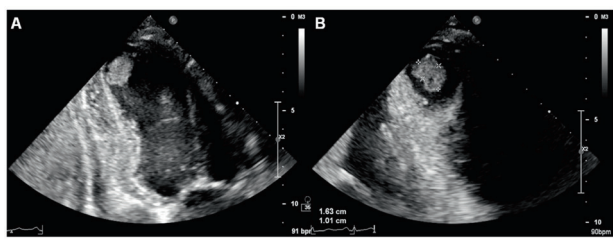


TABLEAU 3	Dysfonction diastolique du ventricule gauche: critères échocardiographiques
------------------	--

Dysfonction diastolique: > 2 valeurs anormales. Fonction diastolique normale: ≤ 1 valeur anormale. Fonction indéterminée: 2 valeurs anormales. TDI: Tissular Dopplar Imaging – imagerie doppler tissulaire.

Paramètre	Valeur normale	Méthode de mesure
Vélocité du mouvement de l'anneau mitral septal ou latéral (e') en phase de diastole précoce	e' septale > 7 cm/s e' latérale > 10 cm/s	Doppler tissulaire (TDI)
Rapport E/e' (onde E = vitesse de remplissage diastolique précoce à travers la valve mitrale)	E/e' moyen < 14	Doppler pulsé et Doppler tissulaire
Vitesse maximale de l'insuffisance tricuspidienne (permettant d'estimer la pression systolique artérielle pulmonaire)	< 2,8 cm/s	Flux d'insuffisance mesuré au Doppler continu
Volume de l'oreillette gauche	< 34 ml/m ²	Calcul à partir de la surface 2D en biplan et la longueur

- gigue et élévation de la troponine sans douleur thoracique.
- Suspicion de complication mécanique, comme une rupture du muscle papillaire provoquant une insuffisance mitrale aiguë, une rupture ventriculaire avec tamponnade, une communication interventriculaire, une suspicion d'infarctus du VD ou pour rechercher un thrombus ventriculaire (figure 2).
- Évaluation de la fonction ventriculaire (FEVG) dans la phase aiguë postinfarctus, dans un but pronostique et thérapeutique. Après un infarctus, une ETT devrait être effectuée avant la sortie de l'hôpital, selon les dernières recommandations européennes.⁷

ARYTHMIES

Fibrillation auriculaire/flutter

L'ETT est recommandée lors de la mise en évidence initiale d'une fibrillation auriculaire (FA) ou d'un flutter auriculaire, avec un rôle pronostique et d'orientation du traitement.⁸ Elle permet en effet de mettre en évidence une anomalie cardiaque structurelle favorisant l'arythmie (par exemple valvulopathie mitrale, cardiopathie hypertrophique, cœur du sportif, etc.), de mesurer le volume de l'oreillette gauche, corrélé à la probabilité de retour en rythme sinusal, et d'évaluer les possibles conséquences hémodynamiques de l'arythmie, par la mesure de la FEVG et des pressions de remplissage. L'ETT influence la prise en charge médicamenteuse, pour les médicaments antiarythmiques (par exemple contre-indication aux anticalciques et antiarythmiques de classe Ic en cas de dysfonction ventriculaire gauche significative) et pour l'anticoagulation (anticoagulants oraux directs non recommandés en cas de sténose mitrale modérée à sévère). Si l'ETT ne permet pas de guider le choix de la stratégie de contrôle du rythme versus fréquence, aucune différence n'ayant été démontrée même en cas d'IC congestive à FEVG diminuée,⁹ elle permet de cibler une fréquence de repos plus basse en présence de dysfonction ventriculaire dans une stratégie de contrôle de la fréquence.¹⁰

Arythmies ventriculaires

L'ETT est indiquée chez le patient avec des arythmies ventriculaires soutenues suspectées ou documentées.¹¹ Elle permet de rechercher une cardiopathie structurale sous-jacente, (par exemple prolapsus mitral, cardiopathie arythmogène, cardiomyopathie hypertrophique, etc.) et de stratifier le risque de mort subite en évaluant la FEVG. Chez des patients avec des extrasystoles ventriculaires fréquentes et des symptômes ou signes d'IC, elle permet de rechercher des signes de dysfonction ventriculaire gauche systolique secondaire, nécessitant un traitement antiarythmique agressif, le choix de la molécule dépendant notamment de la fonction systolique du VG.

ENDOCARDITE

Les signes cliniques de l'endocardite étant le plus souvent aspécifiques, elle est souvent évoquée en médecine interne devant un état fébrile sans cause clinique évidente, ou des hémocultures positives sans foyer infectieux, ou enfin face à une imagerie cérébrale anormale (lésions multiples dans plusieurs territoires). Dans ces situations, l'ETT est indispensable au diagnostic, qui peut être posé selon les critères de Duke modifiés¹² (tableau 4), et elle est recommandée en première intention. Elle doit être complétée par une échographie transœsophagienne en cas de diagnostic incertain ou pour les patients porteurs de prothèse valvulaire/dispositif intracardiaque.¹³ Les anomalies suggestives ou diagnostiques sont une masse vibratile sur la valve ou au niveau des structures adjacentes (figure 3), une dysfonction valvulaire nouvelle, une déhiscence d'une valve prothétique ou un abcès.

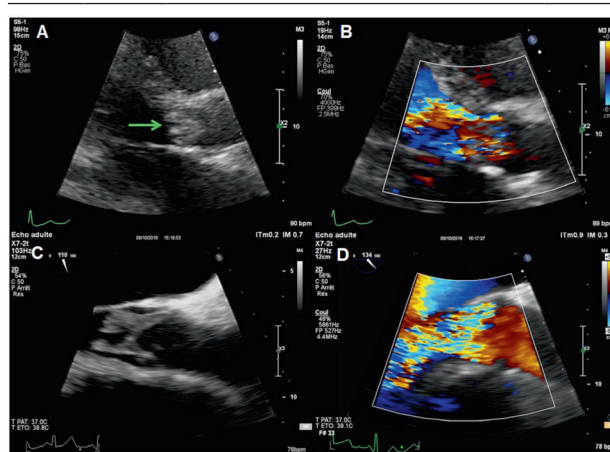
PÉRICARDITE ET MYOCARDITE

Péricardite aiguë

L'ETT doit être réalisée de manière systématique en cas de suspicion de péricardite,¹⁴ car l'épanchement péricardique est l'un des 4 critères diagnostiques (tableau 5) (figure 4). De

FIG 3 Endocardite de la valve aortique à *E. faecalis*

L'échographie transthoracique (images A et B, vues parasternales long axe) a mis en évidence un épaississement anormal de la valve aortique (flèche) associé à une insuffisance aortique sévère. L'endocardite a été confirmée par une échographie transœsophagienne (images C et D).



plus, elle permet d'évaluer l'effet hémodynamique de l'épanchement en recherchant des signes de compression chez des patients avec une suspicion clinique de tamponnade. La présence d'un épanchement important (> 20 mm) est un facteur de mauvais pronostic, avec un tiers de progression vers une tamponnade. L'ETT est aussi utile pour rechercher une péricardite constrictive dans la phase chronique.

En cas d'élévation des biomarqueurs cardiaques avec épanchement péricardique, l'ETT permet de rechercher une dysfonction systolique localisée ou globale, témoignant d'une atteinte myocardique prédominante (périmyocardite), contrairement à la «myo-péricardite» qui représente une atteinte péricardique prédominante. L'atteinte myocardique est un facteur de mauvais pronostic, et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) reste l'examen de choix dans cette indication.

TABLEAU 4 Endocardite infectieuse: critères de Duke modifiés

HACEK: groupe de bactéries Gram négatif à croissance lente.

Endocardite confirmée	Possible endocardite	Endocardite exclue
<ul style="list-style-type: none"> Échantillon tissulaire 2 critères majeurs 1 critère majeur + 3 mineurs 5 critères mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> 1 critère majeur + 1-2 mineurs 3-4 critères mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> Exclue par échantillon tissulaire Ne répond pas aux autres critères

Critères majeurs

- Hémocultures positives
 - Germe typique (*S. viridans*, *S. bovis*, *S. aureus*, HACEK) dans 2 cultures
 - Germe compatible car retrouvé de façon persistante
- Échographie
 - Masse intracardiaque oscillante sur valve ou structures adjacentes
 - Abscès
 - Déhiscence partielle nouvelle d'une valve prothétique
 - Régurgitation valvulaire nouvelle

Critères mineurs

- Cardiopathie prédisposante/utilisation de drogue intraveineuse
- Phénomène immunologique (tache de Roth, nodule d'Osler, glomérulonéphrite...)
- Phénomène vasculaire (embolie artérielle majeure, lésion de Janeway...)
- Évidence microbiologique ne remplissant pas les critères
- Température > 38°C

FIG 4 Exemple d'une péricardite virale

On retrouve un épanchement péricardique liquidien, circonférentiel sous forme d'un espace hypoéchogène entourant le cœur (astérisque). Image A: Vue parasternale long axe. Image B: Vue sous-costale.

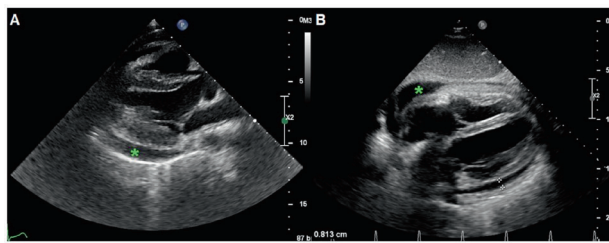


TABLEAU 5 Péricardite: critères diagnostiques

ECG: électrocardiogramme.

Diagnostic de péricardite (≥ 2 critères retrouvés)

- Douleur thoracique typique
- Frottement péricardique
- Anomalies ECG suggestives (élévation diffuse et concave du segment ST, PR descendant, etc.)
- Épanchement péricardique nouveau

Myocardite

L'IRM reste l'examen indispensable pour diagnostiquer une myocardite et l'ETT joue un rôle moindre, mais sa disponibilité le rend utile pour stratifier de façon précoce le risque de forme fulminante, mise en évidence par une dysfonction ventriculaire gauche marquée et un œdème myocardique, avec épaississement des parois.

EMBOLIE PULMONAIRE

L'échocardiographie n'est pas un bon examen diagnostique de l'embolie pulmonaire, particulièrement chez les patients

hémodynamiquement stables (embolie pulmonaire non massive, ou à risque intermédiaire ou faible). Elle est par contre recommandée dans les suspicions d'embolie pulmonaire massive, car l'ETT permet soit de confirmer la surcharge et/ou la dysfonction du VD, soit de mettre en évidence une autre cause d'instabilité hémodynamique.¹⁵ L'ETT est également proposée chez les patients présentant une embolie pulmonaire avec des signes ECG ou scanographiques de surcharge ventriculaire droite, et/ou une augmentation de la troponine ou du peptide natriurétique de type B (BNP), pour confirmer une dysfonction droite et une embolie submassive.

CONCLUSION

L'ETT est une technique diagnostique de plus en plus utilisée en médecine interne hospitalière, du fait de sa disponibilité, son faible coût et la pertinence des informations qu'elle permet d'obtenir. Sa réalisation devrait cependant être réservée aux indications dans lesquelles elle est utile et appropriée, en affinant le diagnostic et en modifiant la prise en charge du patient. Dans ces circonstances, elle peut être d'une grande aide dans la prise en charge du patient hospitalisé.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'échocardiographie transthoracique est un outil important dans la prise en charge des patients hospitalisés en médecine interne
- La connaissance des critères d'utilisation appropriée de l'échographie cardiaque permet de confirmer l'indication à un examen et d'éviter des examens inutiles

1 **Jeanrenaud X, Seiler C, Attenhofer J, et al. What is a standard transthoracic echocardiogram performed by a cardiologist? Cardiovascular Medicine 2015;18:146-51.
2 *Douglas P, Garcia M, Haines D, et al. Appropriate Use Criteria for Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011;24:229-67.
3 *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
4 Medina de Chazal H, Del Buono M, Keyser-Marcus L, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018;72:1955-71.
5 Templin C, Jelena R, Ghadri JR, et al.

Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med 2015;373:929-38.
6 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:1321-60.
7 *Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018;39:119-77.
8 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in

collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962.
9 Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667-77.
10 Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, et al. Rate control in atrial fibrillation. Lancet 2016;388:818.
11 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2015;36:2793-867.
12 Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-8.

13 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J 2015;36:3075-128.
14 Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 2015;36:2921-64.
15 Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the ERS. Eur Heart J 2020;41:543-603.

* à lire
** à lire absolument

Ezetimib-Rosuvasta

La **seule** association «à dose fixe» avec les substances

- ▶ Traitement de substitution chez les adultes déjà traités par l'ézétimibe et la rosuvastatine sous forme de comprimés séparés dans les mêmes dosages
- ▶ Capsules, disponibles aux dosages de 10mg/10mg et 10mg/20mg, EO30 und EO90
- ▶ Sans lactose ni gluten²
- ▶ Disponible au prix des génériques



admis par les caisses maladie

tin-Mepha®

ces ézétimibe et rosuvastatine¹

Un interlocuteur unique

Monopréparations:

- ▶ Ezetimib-Mepha® Teva
- ▶ Rosuvastatin-Mepha®

**Association
«à dose fixe»:
▶ Ezetimib-
Rosuvastatin-
Mepha®
Exclusivement
chez Mepha¹**

¹ www.swissmedic.ch – liste des médicaments autorisés 31.05.2020

² Composition voir information professionnelle ou selon autorisation disponible sur demande. Sans gluten: ne contient pas d'amidon de blé

Ezetimib-Rosuvastatin-Mepha® C: 1 capsule contient 10 mg d'ézétimibe et 10 mg de rosuvastatine ou 10 mg d'ézétimibe et 20 mg de rosuvastatine. I: Traitement de substitution chez les adultes déjà traités par l'ézétimibe et la rosuvastatine sous forme de comprimés séparés dans les mêmes dosages. P: Après un traitement initial ou un ajustement posologique avec les mono-substances, passage à une combinaison fixe avec les dosages correspondants. Prise: 1x par jour à la même heure de la journée avec ou sans nourriture. Instructions spéciales pour la posologie, voir l'information professionnelle. CI: Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients, affection hépatique active, élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques, élévation des transaminases sériques de >3 fois la limite supérieure de la norme, insuffisance rénale sévère (Clcr <30 ml/min), myopathie, co-médication avec la cyclosporine, grossesse/allaitement, femmes en âge de procréer sans mesures contraceptives appropriées. PC: Myalgie, myosite, myopathie, taux élevés de créatine phosphokinase, myopathie nécrosante immuno-médiée, facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse et à une myopathie, maladie grave aiguë, altération de la fonction rénale, patients âgés (>70 ans), consommation excessive d'alcool, antécédents de maladie hépatique, insuffisance hépatique, personnes d'origine asiatique, maladie pulmonaire interstitielle, diabète, co-médication avec des dérivés de l'acide fibrinique, acide nicotinique, antifongiques azolés, antibiotiques macrolides, anticoagulants, préparations systémiques d'acide fusidique et inhibiteurs de la protéase. EI: Fréquents: taux accrus d'ALT et/ou d'AST, diabète, vertiges, céphalées, gêne abdominale, diarrhée, flatulences, douleurs abdominales, constipation, nausées, myalgie, fatigue, asthénie, occasionnels: taux accrus de CK sériques, de GGT ou tests de la fonction hépatique élevés, toux, paresthésie, sécheresse buccale, gastrite, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, prurit, éruption cutanée, urticaire, douleurs dorsales, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités, arthralgie, spasmes musculaires, douleurs dans la nuque, perte d'appétit, bouffées de chaleur, hypertension, œdème périphérique, douleurs thoraciques, douleurs. IA: Cyclosporine, inhibiteur de la protéase, inhibiteur du transporteur d'influx OAT-P1B1 et du transporteur d'efflux BCRP, gemfibrozil, fénofibrate et autres fibrates, acide nicotinique, acide fusidique systémique, antiacides contenant Al(OH)₃ et Mg(OH)₂, antagonistes de la vitamine K, contraceptifs oraux. THS, colestyramine, clopidogrel, eltrombopag, dronédarone, antifongiques azolés, érythromycine, baicaline. Liste: B. [021801] Pour des informations complémentaires sur le médicament consulter www.swissmedicinfo.ch

Mepha Pharma SA, 4010 Bâle, Téléphone 061 705 43 43, Téléfax 061 705 43 85, www.mepha.ch

mepha



Embolie pulmonaire à risque intermédiaire

Point sur la stratification du risque et implications thérapeutiques

Drs SOPHIE GREUTERT^{a,*}, NAHOMY MOZUASADILA^{a,*}, AMANDINE BERNER^b et MALLORY MORET BOCHATAY^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1626-33

L'embolie pulmonaire (EP) à risque intermédiaire est habituellement définie comme une EP associée à une dysfonction ventriculaire droite (échocardiographique, radiologique et/ou biologique) sans instabilité hémodynamique. Elle est liée à une mortalité significative, et sa prise en charge est un défi pour le clinicien du fait de sa présentation clinique variable. Dans ses recommandations récentes, l'European Society of Cardiology propose de différencier le risque intermédiaire haut du risque intermédiaire bas, sur la base de critères cliniques, biologiques et radiologiques. La stratégie de prise en charge diffère pour ces deux catégories, notamment quant au besoin de surveillance monitorée. Au-delà de l'anticoagulation thérapeutique, qui reste le traitement de première intention dans l'EP à risque intermédiaire, d'autres modalités thérapeutiques peuvent être considérées et seront discutées.

Intermediate-risk pulmonary embolism – Update on risk stratification and clinical management

Intermediate-risk pulmonary embolism (PE) is usually defined as PE associated with right ventricular dysfunction (echocardiographic, radiological and/or biological) without hemodynamic instability. It is associated with significant mortality, and its management is challenging for the clinician due to its variable clinical presentation. In its recent recommendations, the European Society of Cardiology proposes to differentiate high intermediate risk from low intermediate risk, based on clinical, biological and radiological criteria. The management strategy differs for these two categories, particularly about the need for monitored surveillance. Beyond therapeutic anticoagulation, which remains the first-line treatment in intermediate-risk PE, other therapeutic modalities can be considered, and will be discussed.

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) est la troisième cause de décès du patient hospitalisé.¹ Non traitée, elle est associée à une mortalité moyenne de 30%, en fonction de sa sévérité, les EP à risque intermédiaire participant de manière significative à cette mortalité.^{2,3} Bien que l'anticoagulation soit un traite-

ment efficace pour réduire la mortalité, la prise en charge du patient présentant une EP reste complexe, notamment en raison de l'importance de caractériser le risque associé à l'EP, qui conditionne le choix de traitements complémentaires et la nécessité d'une surveillance monitorée. C'est le cas en particulier pour les EP à risque intermédiaire, et la publication récente des recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2019⁴ est l'occasion de discuter de la définition et de la terminologie, ainsi que de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EP à risque intermédiaire.

QUELQUES ÉLÉMENTS DE TERMINOLOGIE

L'EP peut être classée selon sa localisation anatomique radiologique: une EP «centrale» correspondant à la présence d'un thrombus dans le tronc pulmonaire, par opposition aux EP «lobaire, segmentaire et sous-segmentaire», plus périphériques.⁵ Cette classification anatomique n'a cependant que peu d'implication sur la prise en charge clinique, à l'exception des EP sous-segmentaires, pour lesquelles l'anticoagulation n'est pas forcément nécessaire.^{6,7}

L'EP «massive», à ne pas confondre avec une EP centrale, est définie par une instabilité hémodynamique, alors que l'EP «submassive» est associée à une dysfonction ventriculaire droite sans instabilité hémodynamique.⁸ Ces deux types d'EP sont grevés d'une mortalité significative.⁸ C'est pourquoi il est proposé de nos jours de classer les EP en fonction de leur pronostic: l'EP submassive est ainsi considérée comme étant «à risque intermédiaire».

EMBOLIE PULMONAIRE: APPROCHE BASÉE SUR LA STRATIFICATION DU RISQUE

La stratification du risque associé à une EP est essentielle pour l'orientation du patient et la stratégie thérapeutique. Trois éléments doivent être pris en compte: l'évaluation clinique, les évidences radiologiques ou échocardiographiques de dysfonction du ventricule droit (VD), et les biomarqueurs de lésion myocardique (**tableau 1**).⁵ L'ESC, l'American Heart Association (AHA) et l'American College of Chest Physicians (ACCP) proposent chacun un système de stratification du risque, les différences résidant dans l'utilisation du score *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) chez l'ESC pour définir le risque.^{4,5,9} La société européenne fait encore la

^a Service de médecine interne et des soins intensifs, Hôpital de Nyon, GHOL, 1260 Nyon, ^b Service de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14
sophie.greutert@ghol.ch | nahomy.mozuasadila@ghol.ch
amandine.berner@hcuge.ch | mallory.moretbochatay@ghol.ch

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

distinction entre les EP à risque intermédiaire haut et à risque intermédiaire bas, et recommande une évaluation de la fonction du VD chez tous les patients, y compris à bas risque (score PESI classe I ou II, ou score *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) à 0) (niveau d'évidence IIa).⁴ Cette recommandation est basée sur une méta-analyse de 2019 qui conclut à un taux de mortalité précoce augmenté chez les patients à bas risque ayant des signes de dysfonction du VD (1,8 versus 0,2%, chez les patients avec ou sans signes de dysfonction ventriculaire droite respectivement).¹⁰

La stratification du risque selon l'ESC est résumée dans le **tableau 1**. L'EP à haut risque est définie par la présence d'une instabilité hémodynamique, se traduisant par un arrêt cardio-pulmonaire, une insuffisance circulatoire aiguë (état de choc), ou par une hypotension persistante.⁴ Dans l'EP à risque intermédiaire, l'évaluation clinique met en évidence un risque modéré/élevé selon le score PESI (classes III-V) ou sPESI (≥ 1). L'évaluation de la fonction ventriculaire droite permet ensuite de qualifier le risque intermédiaire de haut ou bas. L'EP à risque intermédiaire haut est caractérisée par une dysfonction du VD, visualisée au CT-scan et/ou à l'échocardiographie transthoracique (ETT) et mise en évidence par les biomarqueurs cardiaques. L'EP à risque intermédiaire bas est définie par une dysfonction du VD au CT-scan ou à l'ETT, ou par une élévation des biomarqueurs cardiaques ou aucune des deux.⁴ L'EP à bas risque ne comprend aucun des critères cliniques, radiologiques ou biologiques de sévérité.⁴

	TABLEAU 1	Stratification du risque de l'embolie pulmonaire selon l'European Society of Cardiology⁴	
--	------------------	--	--

BNP: Brain Natriuretic Peptide – peptide natriurétique de type B; EP: embolie pulmonaire; ESC: European Society of Cardiology; ETT: échocardiographie transthoracique; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index; VD: ventricule droit.

^aSelon l'ESC, seul le dosage de la troponine a été étudié dans des études randomisées contrôlées pour la prise en charge thérapeutique; ^bSelon l'ESC, l'évaluation de la fonction du VD et le dosage de la troponine devraient être considérés même chez les EP à bas risque; ^cSignes de dysfonction ventriculaire droite à l'imagerie (angio-CT ou ETT) OU élévation de la troponine et/ou du BNP (l'un ou l'autre mais pas les deux dans les risques intermédiaires bas) OU aucun des deux; ^dSelon la définition de l'ESC de l'instabilité hémodynamique; ^eLa présence d'une instabilité hémodynamique, associée à la confirmation d'une EP à l'angio-CT thoracique et/ou l'évidence d'une dysfonction du VD à l'ETT, est suffisante pour classer le patient dans la catégorie haut risque. Dans ces cas, ni le calcul du PESI ni la mesure des marqueurs cardiaques ne sont nécessaires.

	Indicateurs de risque			
	Paramètres hémodynamiques	Paramètres cliniques	Paramètres radiologiques	Paramètres biologiques
Risque de mortalité précoce	Instabilité hémodynamique	PESI classes III-V et/ou sPESI ≥ 1	Dysfonction du VD à l'ETT ou à l'angio-CT	Élévation de la troponine ou du BNP ^a
Bas risque	Non	Non	Non ^b	Non ^b
Risque intermédiaire bas	Non	Oui	\pm^c	\pm^c
Risque intermédiaire haut	Non	Oui	Oui	Oui
Haut risque	Oui ^d	(Oui) ^e	Oui ^e	(Oui) ^e

	TABLEAU 2	Scores PESI et sPESI	
--	------------------	-----------------------------	--

Score de PESI et sPESI; Groupe I \rightarrow < 65 points: risque très bas de mortalité à 30 jours (0-1,6%), Groupe II \rightarrow 66-85 points: risque bas de mortalité à 30 jours (1,7-3,5%), Groupe III \rightarrow 86-105 points: risque modéré de mortalité à 30 jours (3,2-7,1%), Groupe IV \rightarrow 106-125 points: haut risque de mortalité à 30 jours (4,0-11,4%), Groupe V \rightarrow > 125 points: très haut risque de mortalité à 30 jours (10,0-24,5%).

bpm: battements par minute; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index; syst.: systolique.

Paramètres	Score de PESI	Score de PESI simplifié
Âge	Âge en année	1 point si > 80 ans
Cancer (actif ou non)	30 points	1 point
Pneumopathie chronique	10 points	1 point
Insuffisance cardiaque chronique	10 points	
Fréquence cardiaque > 110 bpm	20 points	1 point
Tension artérielle syst. < 100 mm Hg	30 points	1 point
Saturation art. en oxygène < 90%	20 points	1 point
Sexe masculin	10 points	
Fréquence respiratoire à 30 min	20 points	
Température < 36°C	20 points	
Altération de l'état mental	60 points	

(Adapté de réf.^{9,11}).

Évaluation clinique du risque

Le score PESI, qui intègre plusieurs paramètres cliniques simples, est à ce jour le mieux validé, et permet de prédire la mortalité à 30 jours, allant de 1% pour la classe I, à 24% pour la classe V (**tableau 2**).⁹ Depuis sa publication en 2011, la validation de ce score permet d'identifier les patients à bas risque (groupes I et II), qui peuvent être pris en charge de manière ambulatoire,¹¹ sans examen complémentaire. Le score PESI simplifié (sPESI) est également validé, et garde des caractéristiques prédictives parfaitement acceptables (**tableau 2**).¹²

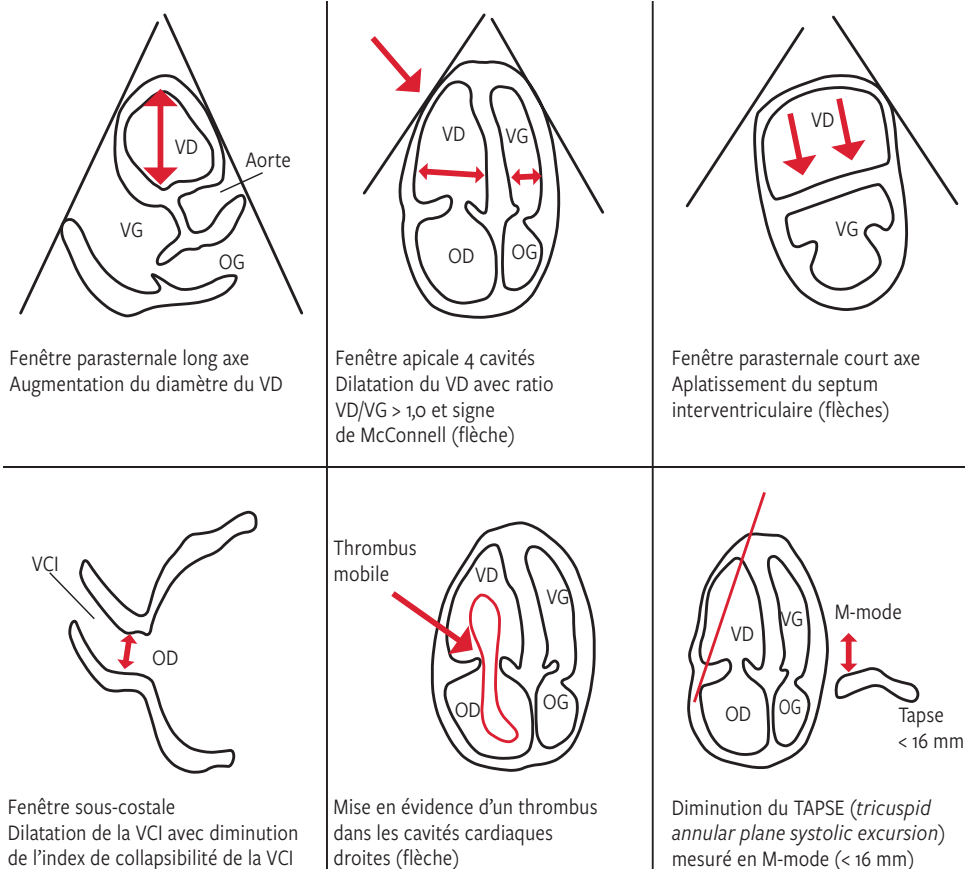
Évaluation radiologique et échocardiographique du risque

L'angio-CT thoracique est la méthode diagnostique de choix de l'EP, avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 96%.¹³ En plus de son utilité diagnostique, l'angio-CT permet de détecter des signes indirects de dysfonction du VD, comme l'augmentation du diamètre du VD ou du ratio VD/VG ou le bombement du septum interventriculaire en coupe, de type quatre cavités, ou enfin le reflux de produit de contraste dans la veine cave inférieure.¹⁴ Une méta-analyse de 49 études a confirmé qu'un rapport VD/VG > 1 est associé à une augmentation de 5 fois du risque de mortalité lié à l'EP.¹⁵ Cependant, l'angio-CT ne permet pas toujours d'assurer un plan de coupe quatre cavités, indispensable pour obtenir des mesures fiables des dimensions du VD et du VG, et il n'est le plus souvent pas synchronisé avec l'ECG, ne garantissant pas une mesure précise de fin de diastole. C'est pourquoi la stratification du risque par CT-scan est le plus souvent complétée par une évaluation par ETT, qui s'impose aujourd'hui comme outil indispensable au lit du malade.¹⁶

FIG 1

Paramètres à l'échocardiographie transthoracique dans l'évaluation des signes de dysfonction ventriculaire droite

OD: oreillette droite; OG: oreillette gauche; VCI: veine cave inférieure; VD: ventricule droit; VG: ventricule gauche.

(Adaptée de réf.⁴).

En effet, la présence d'une dysfonction du VD à l'ETT est associée à une augmentation du risque de mortalité à court terme chez des patients hémodynamiquement stables, avec une valeur prédictive positive qui reste basse (< 10%).^{17,18} La **figure 1** résume les signes suggestifs de dysfonction du VD visibles à l'ETT, le rapport VD/VG > 1 en vue de 4 cavités et le *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE) < 16 mm étant les plus utiles pour prédire une issue défavorable.¹⁹ Il faut cependant rester attentif aux limitations de l'ETT pratiquée par des non-cardiologues, essentiellement liées au risque de mauvaise évaluation de la dysfonction du VD. Une formation adéquate est donc indispensable pour une utilisation fiable de l'outil.

Évaluation biologique du risque

Le dosage de la troponine cardiaque (I ou T) et du *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) permet d'affiner la stratification du risque d'évolution défavorable de l'EP.²⁰ L'élévation de ces biomarqueurs est en effet associée à un risque indépendant de mortalité.^{21,22} Chez les patients avec une EP hémodynamiquement stable, une absence d'élévation de ces marqueurs a une valeur prédictive négative élevée pour un événement clinique grave intrahospitalier ou la mortalité à court terme.^{17,23} En revanche, leur spécificité et leur valeur prédic-

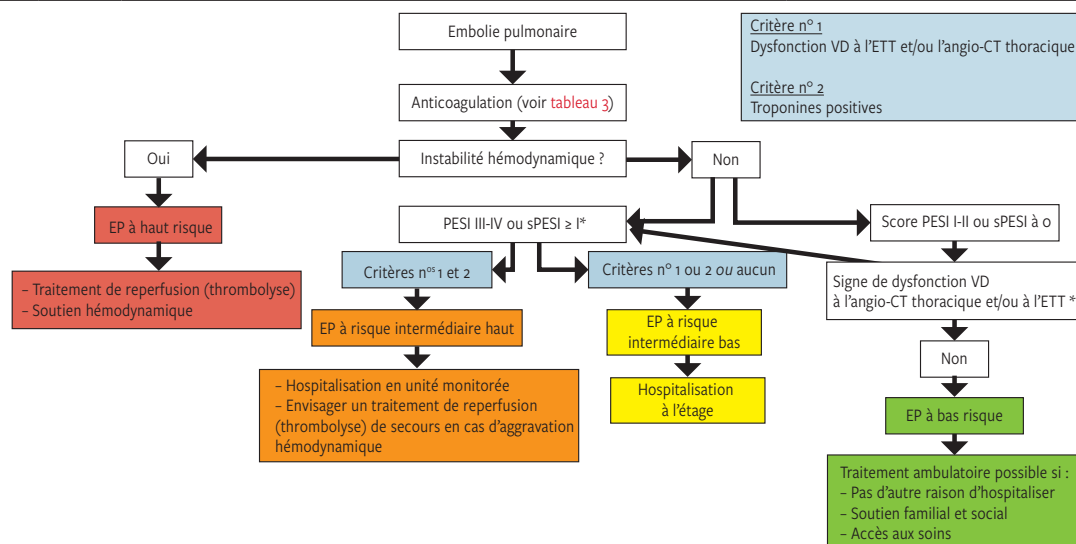
tive positive sont plus faibles chez les patients présentant une hémodynamique stable.^{20,24} Mais c'est leur intégration dans le contexte clinique et leur association avec les signes radiologiques qui permettent la meilleure stratification du risque.

PRISE EN CHARGE SELON LA STRATIFICATION

La stratification du risque permet une prise en charge différenciée des patients, et l'évaluation hémodynamique du patient en est la première étape.⁴ En effet, face à une insuffisance circulatoire ou une hypotension, l'hospitalisation en milieu de soin monitoré est indispensable, et une thrombolyse doit être proposée le plus souvent.⁴ En cas de stabilité hémodynamique, l'évaluation du risque doit être alors basée sur l'analyse radiologique, échographique et biologique, à la recherche de signes de dysfonction ventriculaire droite.⁴ En présence d'un score PESI bas, et en l'absence de tels signes, le risque est faible et le patient peut être suivi en ambulatoire.⁴ Les patients présentant un risque intermédiaire bas peuvent être hospitalisés sans monitoring continu, tandis que les patients avec une EP à risque intermédiaire haut bénéficient d'une surveillance continue de leurs paramètres hémodynamiques et de l'oxygénation.⁴ Ces éléments sont résumés dans l'algorithme de prise en charge proposé par l'ESC 2019 (**figure 2**).⁴

FIG 2 Stratégies de prise en charge de l'embolie pulmonaire selon le risque

* Des signes de dysfonctionnement du VD à l'ETT et/ou à l'angio-CT thoracique ou une élévation des troponines peuvent être présents, malgré un PESI bas (I ou II) ou un sPESI à 0. Jusqu'à ce que les implications de ces divergences soient connues, l'ESC recommande de classer ces patients dans la catégorie EP à risque intermédiaire. EP: embolie pulmonaire; ESC: European Society of Cardiology; ETT: échocardiographie transthoracique; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index; VD: ventricule droit.



(Adaptée de l'ESC 2019).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE À RISQUE INTERMÉDIAIRE

L'ESC recommande de débiter immédiatement une anticoagulation thérapeutique chez tous les patients présentant une probabilité prétest haute ou intermédiaire d'EP, avant même la confirmation diagnostique (recommandation de classe I).⁴ Cette prise en charge initiale doit être complétée en fonction de la situation clinique et de la stratification du risque (tableau 3).

Anticoagulation parentérale

En milieu hospitalier, une anticoagulation parentérale est traditionnellement introduite initialement, puis relayée par une anticoagulation orale. La voie parentérale peut être poursuivie en présence de comorbidités augmentant significativement le risque de complications hémorragiques ou en cas de doute sur l'absorption digestive, notamment aux soins intensifs. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux et l'héparine non fractionnée (HNF) sont des choix possibles, mais du fait d'un risque plus bas d'hémorragie et de thrombocytopenie induite par l'héparine, ces deux premières sont habituellement préférées.^{25,26} L'HNF reste le premier choix en cas de risque d'instabilité hémodynamique, d'insuffisance rénale significative (taux de filtration glomérulaire (TFG) < 30 ml/min) ou d'obésité sévère.⁴

Anticoagulation orale

L'introduction précoce d'un traitement oral est recommandée, les antivitamines K (AVK) étant jusqu'à récemment le traitement de choix, mais l'arrivée des anticoagulants oraux directs (ACOD) bouleverse ce paradigme. Les directives 2019 de

l'ESC recommandent désormais, avec un niveau d'évidence I, le recours aux ACOD en première intention pour les patients sans contre-indication. Une méta-analyse a montré une non-infériorité des ACOD comparés aux AVK, ainsi qu'une diminution du taux d'hémorragie majeure et causant le décès, notamment les hémorragies intracérébrales.²⁷ Ces études utilisant les ACOD ont exclu les patients avec un TFG inférieur à 30 ml/min et ils ne sont donc actuellement pas recommandés dans cette situation.^{27,28} Les ACOD peuvent être introduits directement sans passer par une anticoagulation parentérale. Les AVK restent néanmoins une alternative acceptable.⁴

Thrombolyse

La place de la thrombolyse est controversée dans l'EP à risque intermédiaire. L'étude PEITHO a démontré que la thrombolyse est associée à une diminution significative du risque d'instabilité hémodynamique et de syncope, mais à une augmentation du risque d'hémorragie sévère.²⁹ L'efficacité d'une thrombolyse à posologie réduite, notamment sur une diminution des séquelles à long terme dans l'EP à risque intermédiaire, doit encore être confirmée avant de pouvoir être recommandée.^{30,31} Actuellement, la seule indication reconnue pour la thrombolyse dans l'EP à risque intermédiaire reste la détérioration clinique chez un patient à bas risque hémorragique.³² Pour les autres patients, la thrombolyse ne devrait être prescrite que dans le cadre d'une étude interventionnelle ou d'un registre observationnel.

Thrombolyse par cathéter avec ou sans ultrasons

L'insertion d'un cathéter par voie fémorale jusqu'aux artères pulmonaires permet une reperfusion mécanique par diverses

TABEAU 3 Thérapies dans l'embolie pulmonaire à risque intermédiaire

HBPM: héparine de bas poids moléculaire; HNF: héparine non fractionnée; INR: International Normalised Ratio – rapport international normalisé; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; TFG : taux de filtration glomérulaire.

Thérapies	Indications	Avantages	Inconvénients	Molécules et posologies
Anticoagulation orale	• Patient sans comorbidités importantes			
Antivitamine K (AVK)	• Patient avec TFG < 30 ml/min	• Longue expérience d'utilisation	• Nécessité d'une anticoagulation parentérale associée pour 5 jours jusqu'à obtention d'un INR 2.0-3.0	• Acénocoumarol pour un INR cible entre 2.0 et 3.0
Anticoagulants oraux directs (ACOD)	• Patient avec TFG > 30 ml/min • Rivaroxaban et édoxaban recommandés si contexte de néoplasie active en alternative aux HBPM	• Pas de monitoring nécessaire de l'INR • Moins d'interactions médicamenteuses • Moins de risques d'hémorragie, notamment d'hémorragie cérébrale	• Prix	• Rivaroxaban 15 mg 2 x/j pendant les 21 premiers jours puis 20 mg 1 x/j • Apixaban 10 mg 2 x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2 x/j • Edoxaban : anticoagulation parentérale 5 jours puis 60 mg 1 x/j (30 mg 1 x/j si poids ≤ 60 kg et/ou si TFG entre 30 et 49 ml/min) • Dabigatran : anticoagulation parentérale 5 jours puis 150 mg 2 x/j (110 mg 2 x/j si TFG entre 30 et 49 ml/min)
Anticoagulation parentérale	• Tout patient avec probabilité prétest d'EP intermédiaire ou haute en attente du diagnostic • Comorbidités importantes			
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux	• En cas de contexte de néoplasie active	• Risque hémorragique diminué par rapport à HNF		• Enoxaparine 1 mg/kg 2 x/j SC • Daltéparine 200 UI/kg 1 x/j SC • Nadroparine 171 UI/kg 1 x/j SC • Fondaparinux : 7,5 mg 1 x/j SC si ≥ 50 kg et ≤ 100 kg/5 mg 1 x/j SC si < 50 kg/10 mg 1 x/j SC si > 100 kg
Héparine non fractionnée	• TFG < 30 ml/min • Obésité sévère • Risque d'instabilité hémodynamique	• Interruption de l'effet anticoagulant quasi immédiat si arrêt de l'HNF	• Monitoring à l'anti-Xa • Risque de thrombocytopénie induite par l'héparine	• bolus IV de 80 UI/kg puis 18 UI/kg/h IV continu puis adaptation selon valeur d'Anti-Xa
Thrombolyse systémique	• Détérioration clinique chez un patient à bas risque hémorragique		• Risque hémorragique	• rtPA (recombinaison tissue-type plasminogen activator) 100 mg sur 2 h IV • Streptokinase 250 000 IU en dose de charge sur 30 min, puis 100 000 IU/h sur 12-24 h • Urokinase 4 400 IU/kg en dose de charge sur 10 min, puis 4 400 IU/kg/h sur 12-24 h
Thrombolyse par cathéter	• A discuter en cas d'EP à risque intermédiaire haut et patient à haut risque hémorragique	• Thrombolyse non systémique	• Peu d'études randomisées sur le sujet	
Filtre cave	• Contre-indication majeure à l'anticoagulation (IIa C) • Récidive de thrombose sous anticoagulation efficace (IIa C) • Prophylaxie chez les patients à haut risque de MTEV	• Interruption mécanique de la migration d'un thrombus veineux vers la circulation pulmonaire	• Risque d'hémorragie par lésion de l'endothélium veineux	

(Adapté de réf.¹⁰).

techniques, comme la fragmentation mécanique simple, l'aspiration du thrombus, ou la fragmentation par ultrasons associée à l'injection locale d'une thrombolyse à posologie réduite. Des études prospectives observationnelles suggèrent une efficacité de cette méthode mais il n'existe pour l'instant que peu d'études randomisées confirmant cet effet.³³ La thrombolyse par cathéter n'est donc pas encore recommandée pour le traitement de l'EP à risque intermédiaire, mais

elle peut néanmoins être discutée dans les centres experts, notamment si le risque hémorragique est haut.

Filtre cave

L'ESC se positionne contre l'utilisation routinière des filtres caves (classe III). Sa mise en place est indiquée (évidence IIa) uniquement chez les patients avec une EP à risque intermédiaire.

Drossadin® Spray 0.2 %

Antiseptique bucco-pharyngien ciblé
avec effet de longue durée^{1, 2}



- ✓ Effet antibactérien prolongé, jusqu'à 12 heures^{1, 2}
- ✓ Dosage ciblé²
- ✓ Pour les inflammations profondes de la gorge²

Seul spray avec hexétidine admis par les caisses.³

Drossadin® 0.1 % / 0.2 % Solution, Drossadin® 0.2 % Spray Principe actif: Hexetidinum I: affections inflammatoires aiguës au niveau bucco-pharyngien
Pos.: Adultes: utiliser Drossadin® Solution sans diluer. Rincer la bouche pendant une demi-minute avec 1 cuillerée à soupe de Drossadin®, ou gargariser pendant une demi-minute en cas d'inflammations du pharynx. Appliquer Drossadin® matin et le soir après un repas, ou plus fréquemment si nécessaire. La concentration de 0.2 % de Drossadin® est indiquée dans les cas plus sévères. **CI:** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients **Pr.:** aucune précaution particulière en cas d'application conforme. **IA:** l'hexétidine est inactivée par le savon et les alcalis. **EI:** en cas d'application fréquente une coloration jaune ou brune des dents peut apparaître, qui disparaît après un brossage énergique des dents. L'hexétidine peut provoquer des modifications gustatives (confusion dans la perception du «sucré»). **G&A:** la prudence est de mise en cas d'emploi pendant la grossesse. Drossadin® peut être utilisé pendant la période d'allaitement. **Prés.:** Spray 0.2 % 50 ml, Solution 0.1 % / 0.2 % 200 ml, Catégorie de vente D, admis par les caisses. Drossapharm SA, 4002 Bâle. Informations détaillées: veuillez consulter swissmedinfo.ch. **Littérature:** 1. Hunkirchen M, Lingener S. Klinische Erfahrungen mit Hexoral® bei entzündlichen Veränderungen der Mundhöhle. DDZ 1969; 23:223-6. 2. www.swissmedinfo.ch 3. www.spezialtaetenliste.ch 11/2018

Admis par les
caisses

DROSSA PHARM
4002 Bâle

diaire et une contre-indication absolue à un traitement anticoagulant, ou en présence d'une récidive d'EP sous anticoagulation adéquate, ou enfin en prophylaxie primaire chez les patients à haut risque de maladie thromboembolique veineuse.⁴

CONCLUSION

La prise en charge de l'EP à risque intermédiaire repose sur une stratification du risque intégrant des critères cliniques, radiologiques et biologiques. Les nouvelles recommandations 2019 de l'ESC font la distinction entre le risque intermédiaire haut et le risque intermédiaire bas, une surveillance en lit monitoré étant requise en cas de risque intermédiaire haut. Le traitement de choix reste l'anticoagulation. La thrombolyse dans l'EP à risque intermédiaire est indiquée uniquement en cas de détérioration clinique, bien que des études soient en cours pour évaluer la place d'une thrombolyse à posologie réduite.

Il apparaît que la recherche d'une dysfonction ventriculaire droite soit centrale dans la gestion d'une EP en 2020, l'ESC recommandant même de le faire lorsque le risque est bas. Néanmoins, l'orientation d'un patient avec une EP à bas risque, mais avec des signes d'atteinte cardiaque droite, n'est

pas encore bien définie. La prudence exige de le considérer, jusqu'à preuve du contraire, comme à risque intermédiaire.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge de l'embolie pulmonaire (EP) à risque intermédiaire repose sur une stratification du risque intégrant des critères cliniques (score *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*), radiologiques (signes de dysfonction ventriculaire droite à l'angio-CT) et/ou échocardiographiques (échocardiographie transthoracique), et biologiques (augmentation de la troponine et/ou du *Brain Natriuretic Peptide*)
- Les nouvelles recommandations 2019 de l'European Society of Cardiology font la distinction entre le risque intermédiaire haut et le risque intermédiaire bas, une surveillance en lit monitoré étant requise en cas de risque intermédiaire haut
- Le traitement de choix reste l'anticoagulation. La thrombolyse dans l'EP à risque intermédiaire est indiquée uniquement en cas de détérioration clinique, bien que des études soient en cours pour évaluer la place d'une thrombolyse à posologie réduite

- 1 Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52. doi: 10.1056/NEJMra072753.
- 2 Carson JL, et al. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5. doi: 10.1056/NEJM199205073261902.
- 3 Pollack CV, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071.
- 4 **Konstantinides SV, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- 5 *Rali PM, Criner GJ. Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:588-98. doi: 10.1164/rccm.201711-2302CI.
- 6 Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, Imaging, and Management of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Radiology* 2017;284:5-24. doi: 10.1148/radiol.2017151978.
- 7 Carrier M, Klok FA. Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: to treat or not to treat? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:237-41.
- 8 Sekhri V, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci AMS* 2012;8:957-69. doi: 10.5114/aoms.2012.32402.
- 9 Aujesky D, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6. doi: 10.1164/rccm.200506-862OC.
- 10 Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehy873.
- 11 Aujesky D, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2011;378:41-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6.
- 12 Jiménez D, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med [En ligne]*. 2010. Disponible sur: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696966/
- 13 Stein PD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27. doi: 10.1056/NEJMoa052367.
- 14 Becattini C, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehr108.
- 15 Meinel FG, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med* 2015;128:747-59.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.023.
- 16 Dresden S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014;63:16-24. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.08.016.
- 17 Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15: R103. doi: 10.1186/cc10119.
- 18 Sanchez O, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehn208.
- 19 Pruszyk P, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553-60. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.004.
- 20 Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.
- 21 Konstantinides SV, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- 22 Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30. doi: 10.1164/rccm.200803-459OC.
- 23 Lankeit M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177.
- 24 Jiménez D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136:974-82. doi: 10.1378/chest.09-0608.
- 25 Cossette B, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44:994-1002. doi: 10.1345/aph.1M615.
- 26 Stein PD, Hull RD, Matta F, et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2016;122:919-30. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.026.
- 27 van der Hulle F, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH* 2014;12:320-8. doi: 10.1111/jth.12485.
- 28 van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
- 29 Meyer G, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary

Embolism. N Engl J Med
2014;370:1402-11. doi: 10.1056/
NEJMoa1302097.

30 Wang C, et al. Efficacy and safety of
low dose recombinant tissue-type
plasminogen activator for the treatment
of acute pulmonary thromboembolism:
a randomized, multicenter, controlled

trial. Chest 2010;137:254-62. doi:
10.1378/chest.09-0765.

31 Sharifi M, Bay C, MOPETT Investiga-
tors, et al. Moderate pulmonary
embolism treated with thrombolysis
(from the «MOPETT» Trial). Am J
Cardiol 2013;111:273-7. doi: 10.1016/j.
amjcard.2012.09.027.

32 Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A,
et al. Evaluation of Patients With
Suspected Acute Pulmonary Embolism:
Best Practice Advice From the Clinical
Guidelines Committee of the American
College of Physicians. Ann Intern Med
2015;163:701-11. doi: 10.7326/M14-1772.
33 Kaymaz C, et al. Ultrasound-Assisted

Catheter-Directed Thrombolysis in
High-Risk and Intermediate-High-Risk
Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis.
Curr Vasc Pharmacol 2018;16:179-89. doi:
10.2174/1570161115666170404122535.

* à lire

** à lire absolument

LA NANOMÉDECINE AU SERVICE DE LA SUBSTITUTION DE FER

Les préparations intraveineuses à base de fer sont des nanoparticules complexes composées d'un noyau de fer et d'une coque glucidique. Leur fabrication est exigeante, mais en vaut la peine: en effet, les préparations de fer modernes telles que le carboxymaltose ferrique (Ferinject®) sont stables, rapidement disponibles, utilisables en doses suffisamment élevées et bien tolérées.

Par définition, les nanoparticules mesurent entre 0,2 nm et 100 nm. A l'heure actuelle, ces préparations sont employées en pharmacologie sous forme de dendrimères, de nanocristaux, de micelles, de polymères ou de liposomes (voir la figure 1). Elles se caractérisent par un noyau contenant leur substance active mais aussi par leur grande complexité. C'est la raison pour laquelle on les classe parmi les «médicaments complexes non biologiques».²

Un long parcours pour arriver à une substitution bien tolérée

Les médecins ont découvert il y a plusieurs siècles qu'un apport en fer par voie orale (sous forme de solutions, par exemple) pouvait aider les patients «pâles». Durant la première moitié du 20^e siècle commencent à se pratiquer les injections d'hydroxyde ferrique. Elles provoquaient cependant de graves effets secondaires, tels que des maux de tête et de ventre, des diarrhées, des rougeurs au visage, un gonflement de la langue, des douleurs dans le dos, des baisses de tension, de la tachycardie et bien d'autres effets encore. Il a fallu plusieurs décennies pour remplacer ces solutions hautement toxiques par des nanopréparations bien tolérées d'un point de vue physiologique.

Ce n'est qu'au début des années 2000 que les médecins ont commencé à employer en pratique clinique des préparations de substitution de fer dites «de nouvelle génération» qui se distinguent par un complexe fer-glucose stable. Celui-ci permet l'administration de la dose totale cumulée de fer en une ou deux perfusions seulement. Cha-

cune de ces substances possède néanmoins des propriétés physico-chimiques et immunologiques particulières qui peuvent être associées à différents résultats cliniques et effets indésirables.

Des degrés de stabilité variables

Toutes les préparations intraveineuses à base de fer sont des nanoparticules composées d'oxyhydroxyde de fer(III) polynucléaire entouré d'un ligand glucidique (une «coque»). Cette coque stabilise le noyau et protège ainsi les nanoparticules d'une polymérisation supplémentaire. Elle ralentit une libération trop rapide et donc toxique du fer bioactif.^{3,4} Les préparations de fer intraveineux contiennent une fraction de fer faiblement liée au noyau, qui peut saturer la capacité de liaison de la transferrine, et induire une formation de dérivés réactifs de l'oxygène.⁵ Les substances plus récentes et plus stables, comme le carboxymal-

tose ferrique (Ferinject®), ne libèrent que de petites quantités de fer labile dans la circulation sanguine et présentent une bonne tolérance, même à des doses élevées. Dans une étude in vivo, des chercheurs ont montré que le potentiel de libération de fer libre des différentes préparations de fer décroît dans l'ordre suivant:⁶ complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose ≈ gluconate ferrique > fer-dextrane > fer(III) isomaltoside 1000 ≈ férumoxytol > carboxymaltose ferrique. En d'autres termes, le complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose et le gluconate ferrique libèrent les quantités les plus élevées, alors que le carboxymaltose ferrique (Ferinject®) en libère les quantités les plus faibles.

Un risque d'anaphylaxie en raison du dextrane

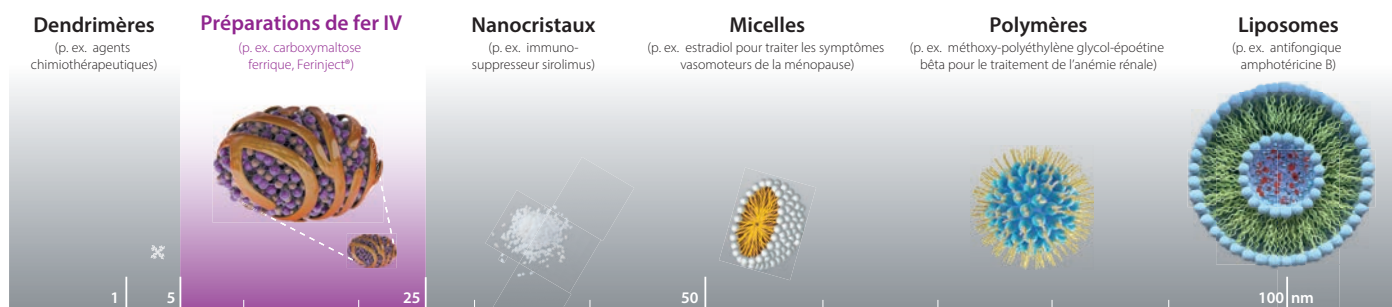
Outre leur stabilité, les substances se distinguent également par leur immunogénicité. Les coques des préparations de fer à base de dextrane contiennent des molécules de glucose liées entre elles par des liaisons α (1→6) produites dans la nature par diverses bactéries, dont les streptocoques cariogènes et les bactéries intestinales. Conséquence, de nombreuses personnes possèdent des anticorps anti-dextrane, et des réactions immunitaires potentiellement fatales peuvent se produire dès le premier contact avec des médicaments à base de dextrane.⁷⁻⁹ Or, la coque des préparations de substitution de fer sans dextrane contient des polyglucoses avec des liaisons α (1→4), qui ne déclenchent pas des réactions immunitaires de ce type. Ainsi, deux études distinctes ont montré que le férumoxytol, le fer-dextrane de faible poids moléculaire et le fer(III) isomaltoside 1000 réagissent avec les anticorps anti-dextrane, alors que le complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose, le gluconate ferrique et le carboxymaltose ferrique ne possèdent pas ce type de réactivité.^{10,11} Selon une étude rétrospective menée avec les données de 231 patients, quatre fois plus de patients sous fer(III) isomaltoside 1000 ont eu des réactions d'hypersensibilité par rapport à ceux qui étaient sous carboxymaltose ferrique, exempt de dextrane ($p < 0.01$).¹² Une autre vaste étude basée sur des annonces de pharmacovigilance a même montré que le fer(III) isomaltoside 1000 était associé à un taux de signalement de réactions d'hypersensibilité graves 10.7 ou 8.4 fois plus élevé que le carboxymaltose ferrique.¹³

Une correction très rapide et efficace du taux d'hémoglobine

Des données récentes offrent une image plus précise de la distribution et de la biodisponibilité du fer apporté à l'organisme. Cependant, seules deux études illustrent la ferrocinétique en temps réel des préparations de fer intraveineux.^{14,15} Leurs chercheurs ont fait appel à la tomographie par émission de positons afin de suivre la distribution du complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose et du carboxymaltose ferrique chez des patients atteints d'une anémie ferriprive ou rénale. Dans les deux études, la majorité du fer apporté a été distribuée vers la moelle osseuse, le foie et la rate. Notons que le carboxymaltose ferrique donne lieu à une distribution bien plus grande et plus rapide du fer. Il pourrait donc assurer une meilleure disponibilité de celui-ci. Après quatre semaines, l'intégration du fer à l'hémoglobine de patients anémiques était de 61% à 99% pour le carboxymaltose ferrique et de 59% à 97% pour le complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose. A ce jour, aucune donnée montrant des taux d'utilisation du fer aussi élevés n'est disponible.



Molécule de carboxymaltose ferrique



CONCLUSION

Les préparations intraveineuses à base de fer font partie intégrante de la nanomédecine moderne. Chacune de ces substances possède des propriétés physico-chimiques et immunologiques uniques qui font varier leur toxicité, leur biodisponibilité, leur sécurité et leur efficacité. Le complexe de carboxymaltose ferrique récemment développé (Ferinject®) affiche une grande stabilité, une faible immunogénicité, et permet une administration rapide de doses élevées de fer.



Les résultats d'une revue récente menée sur 21 essais randomisés ont montré que toutes les préparations intraveineuses à base de fer actuelles sont bien tolérées et efficaces chez les patients atteints de carence en fer.¹⁶ D'après les auteurs, le carboxymaltose ferrique semble toutefois corriger mieux et plus rapidement l'hémoglobine et le taux de ferritine sérique. Une autre méta-analyse de cinq essais contrôlés randomisés a montré que seul le carboxymaltose ferrique était nettement plus efficace d'un point de vue statistique que le fer oral (odds ratio = 1.9).¹⁷ Les autres produits testés (le complexe d'hydroxyde de fer (III)-saccharose et le fer(III) isomaltoside 1000) ont également engendré de meilleurs taux de réponse que le fer oral, même s'ils n'ont pas été significatifs d'un point de vue statistique. Le carboxymaltose ferrique était donc le plus efficace. Il était suivi par le complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose, le fer(III) isomaltoside 1000 et le fer oral. Les données poolées de ces préparations ont révélé des taux d'événements indésirables de 12.0%, 15.3%, 12.0% et 17.0% pour le carboxymaltose ferrique, le complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose, le fer-dextrane et le fer(III) isomaltoside 1000, respectivement.¹⁷

Maîtriser l'hypophosphatémie

Les préparations intraveineuses à base de fer actuelles peuvent baisser le taux de phosphate sérique. Des études observationnelles rétrospectives ont montré que les substances sont associées à diverses incidences d'hypophosphatémie: 46% à 58% pour le carboxymaltose ferrique, 22% pour le fer(III)-saccharose et 4% pour le fer(III) isomaltoside 1000. La pertinence clinique de ces données est cependant discutée dans la plupart des cas. Une analyse des données tirées de 45 études cliniques contrôlées auxquelles ont participé 8245 sujets qui avaient reçu du carboxymaltose ferrique n'a pu démontrer aucune association entre ce dernier et des symptômes cliniques potentiels ou des événements indésirables graves d'hypophosphatémie.²¹ Le taux de phosphate sérique moyen s'était rétabli après 4–8 semaines. Néanmoins, des cas isolés d'hypophosphatémie nécessitant un traitement ont été rapportés.¹ Une surveillance du taux de phosphate est recommandée en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypophosphatémie, tels qu'une mauvaise absorption de vitamines liposolubles ou du phosphate, des perturbations de la fonction des tubes contournés proximaux rénaux provoquées par des médicaments, une hyperparathyroïdie ou une malnutrition, surtout lors d'une administration de doses élevées de fer intraveineux sur le long terme.

Un processus de fabrication complexe

Ces dernières années, plusieurs tentatives de reproduction des préparations de substitution de fer par voie intraveineuse originales ont été faites. Il s'agit toutefois d'une opération extrêmement difficile, car la fabrication de nanoparticules de ce type est pour le moins complexe. En effet, la production des complexes fer-glucide commence généralement par une réaction entre les sels de fer hydrosolubles – le nitrate et le sulfate – et une base faible. Une précipitation des noyaux d'oxyhydroxyde de fer(III) se produit ensuite dans le mélange de réaction.²² La réaction entre le noyau de fer produit et la solution glucidique ne peut ensuite se faire que dans des conditions bien précises (température, pH, etc.). La phase de purification qui suit se compose elle aussi de plusieurs étapes.²³ Il est important de noter que toute variation, même minime, dans le processus de fabrication influence les caractéristiques physico-chimiques du médicament.²⁴

Références

1. Information professionnelle Ferinject®, www.swissmedinfo.ch.
2. Crommelin DJ et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. Eur J Pharm Sci. 2015;76:10-7.
3. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. J Am Soc Nephrol. 2004;15 Suppl 2:S93-8.
4. Neiser S et al. Physico-chemical properties of the new generation IV iron preparations ferumoxyl, iron isomaltoside 1000 and ferric carboxymaltose. Biometals. 2015;28(4):615-35.
5. Koskenkorva-Frank TS et al. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen and reactive nitrogen species: insights into the potential of different iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. Free Radic Biol Med 2013; 65:1174–1194.
6. Jahn MR et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2011;78:480–491.
7. Richter AW and Hedin H. Dextran hypersensitivity. Immunol Today 1982; 3:132-138.
8. Hedin H and Richter W. Pathomechanisms of dextran-induced anaphylactoid/anaphylactic reactions in man. Int Archs Allergy appl Immunol 1982; 68:122-126.
9. Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products, 13 September 2013, EMA/549569/2013, Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC, Procedure number: EMEA/H/A-31/1322 4.
10. Neiser S et al. Assessment of dextran antigenicity of intravenous iron products by an immunodiffusion assay. Port J. Nephrol. Hypertens. 2011, 25, 219–224.
11. Neiser S et al. Assessment of dextran antigenicity of intravenous iron preparations with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Int J Mol Sci. 2016; 17(7): 1185.
12. Bager P et al. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(5):1118–1125.
13. Ehken B et al. Evaluation of the reported rates of severe hypersensitivity reactions associated with ferric carboxymaltose and iron(III)-isomaltoside 1000 in Europe based on data from EudraVigilance and Vigibase™ between 2014 and 2017. Drug Saf. 2019; 42(3):463-471.
14. Beshara S et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of iron(III) hydroxide-sucrose complex in anemic patients: a study using positron emission tomography. Br J Haematol. 1999;104(2):296-302.
15. Beshara S et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of 52Fe/59Fe-labelled iron polymaltose in anemic patients using positron emission tomography. Br J Haematol. 2003;120(5):853-9.
16. Rognoni C et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Drug Investig. 2016;36(3):177–194.
17. Aksan A et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;45(10):1303–18.
18. Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. Int J Rheumatol. 2015;2015:468675.
19. Sánchez González R et al. [Intravenous ferric carboxymaltose-associated hypophosphatemia in patients with iron deficiency anemia. A common side effect]. Med Clin (Barc). 2015;145(3):108-11.
20. Schaefer B et al. Choice of high-dose intravenous iron preparation determines hypophosphatemia risk. PLoS One 2016;11 (12).
21. Stein J et al. A pooled analysis of serum phosphate measurements and potential hypophosphatemia events in 45 interventional trials with ferric carboxymaltose. Poster presented at the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2020, 12–15 February 2020, Vienna, Austria.
22. Nikravesh N et al. Factors influencing safety and efficacy of intravenous iron-carbohydrate nanomedicines: from production to clinical practice [published online ahead of print, 2020]. Nanomedicine. 2020;26: 102178.
23. Mühlebach S and Flühmann B. "Iron carbohydrate complexes: characteristics and regulatory challenges," in non-biological complex drugs, Springer, 2015, pp. 149–170.
24. Borchard G et al. Nanoparticle iron medicinal products – Requirements for approval of intended copies of non-biological complex drugs (NBCD) and the importance of clinical comparative studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2012;64(2):324–328.

Ferinject®. C: Carboxymaltose ferrique. **I:** Carence martiale lorsque le traitement par fer oral n'est pas suffisamment efficace, inefficace ou impossible. **Po:** La dose totale cumulée de Ferinject doit être calculée individuellement. Ferinject peut être administré en perfusion i.v. (dilué dans 0,9% NaCl) ou en injection i.v. (non dilué) à des doses unitaires hebdomadaires allant jusqu'à 20 mg/kg, maximum 1000 mg, jusqu'à l'obtention de la dose totale cumulée calculée. **Cf:** Hypophosphatémie au principe actif ou à l'un des excipients, anémie sans origine ferrique confirmée, surcharge en fer, 1^{er} trimestre de la grossesse. **Préc:** Interroger les patients avant chaque administration de Ferinject à la recherche d'EI liés à l'administration préalable de préparations i.v. à base de fer. Du personnel médical qualifié doit être immédiatement disponible, en mesure d'évaluer des réactions anaphylactiques et de les traiter. N'administrer que dans une structure dans laquelle tous les moyens de réanimation sont présents. Surveillance des patients pendant min. 30 min après administration, à la recherche de signes et de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. Une administration paraveineuse peut provoquer une coloration brune et une irritation de la peau et est donc à éviter. Utiliser avec prudence lors d'infections aiguës ou chroniques, d'asthme ou d'allergies atopiques. Tenir compte de la teneur en sodium pouvant aller jusqu'à 5,5 mg/ml. Le fer parentéral peut entraîner une hypophosphatémie, généralement transitoire et sans symptôme clinique. Des cas isolés d'hypophosphatémie nécessitant un traitement ont été rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque connus et ayant reçu une dose plus élevée pendant une période prolongée. **G/A:** CI pendant le 1^{er} trimestre. Utilisation durant les 2^e et 3^e trimestres seulement sur indication stricte. **EI:** Fréquents: hypophosphatémie, céphalées, rougeur du visage (flush), vertiges, hypertension, nausées, réactions au site d'injection/de perfusion. Occasionnels: réactions d'hypersensibilité de type immédiat, paresthésies, tachycardie, hypotension, rougeurs, dyspnée, troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, rash, prurit, urticaire, érythème, myalgies, dorsalgies, arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres, fièvre, fatigue, douleurs thoraciques, œdème périphérique, frissons, douleurs, élévation du taux d'AST, ALT, gamma-GT, LDH et ALP. **IA:** L'administration simultanée avec des préparations orales de fer en réduit l'absorption. **Prés:** 5 flacons de 100 mg (2 ml) ou 500 mg (10 ml), 1 flacon de 500 mg (10 ml) ou de 1000 mg (20 ml). **Liste B.** Informations détaillées: www.swissmedinfo.ch. Titulaire de l'autorisation: **Vifor (International) Inc., CH-9001 St-Gall.** Distribution: **Vifor SA, CH-1752 Villars-sur-Glâne.** Mise à jour de l'information: août 2018.

VIFOR PHARMA Suisse
Vifor SA, Route de Moncor 10
1752 Villars-sur-Glâne
info-ch@viforpharma.com
viforpharma.ch



Insuffisance respiratoire aiguë: prise en charge hospitalière non invasive

Drs CHRISTOPHE ABELLAN^{a,*}, CHRISTOPHE BERTIN^{a,*}, Pr THIERRY FUMEUX^a et Dr LIONEL CARREL^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1636-44

L'insuffisance respiratoire aiguë est un processus physiopathologique complexe et le choix de la thérapie la plus indiquée doit être fait entre l'oxygénothérapie standard (OS), l'oxygénothérapie à haut débit par canule nasale (*High-Flow Nasal Cannula* (HFNC)), la ventilation non invasive (VNI) ou la ventilation invasive. Le HFNC permet de délivrer une fraction inspirée d'oxygène plus élevée et constante que l'OS, mais n'a pas clairement démontré d'avantage clinique par rapport aux autres méthodes. La VNI est une thérapie de choix lors d'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'œdème aigu du poumon cardiogénique, mais son efficacité dans les autres indications reste discutée. Dans tous les cas, la détection précoce de l'échec thérapeutique est primordiale afin d'éviter une intubation trachéale tardive, associée à une augmentation de la mortalité.

Acute respiratory failure: non-invasive hospital management

Acute respiratory failure is a complex physiopathological process and the choice of the most appropriate therapy has to be made between standard oxygen therapy (SOT), high-flow oxygen therapy through nasal cannula (High-Flow Nasal Cannula (HFNC)), non-invasive ventilation (NIV) or invasive ventilation. HFNC can deliver a higher and consistent inspired fraction of oxygen than SOT, but has not clearly demonstrated a clinical advantage over other methods. NIV is a therapy of choice in the management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute cardiogenic pulmonary edema, but its effectiveness in other indications is questionable. In any case, early detection of treatment failure is essential to avoid late tracheal intubation, which is associated with increased mortality.

INTRODUCTION

La détresse respiratoire aiguë est un motif de consultation médicale urgente fréquente, grevée d'une morbidité et d'une mortalité significative quand elle s'accompagne d'une insuffisance respiratoire aiguë (IRA). La prise en charge de l'IRA est basée sur le traitement de la cause primaire de la défaillance, et sur les thérapies permettant d'assurer l'oxygénation et la ventilation du patient, nécessaires à sa survie. La ventilation mécanique invasive est alors la thérapie la plus efficace, mais

elle est complexe et associée à des complications, raison pour laquelle diverses techniques non invasives sont également intéressantes dans ce contexte. Nous discuterons ici spécifiquement les thérapies non invasives de l'IRA hypoxémique et/ou hypercapnique.

BASES PHYSIOLOGIQUES DES ÉCHANGES GAZEUX

La pression partielle alvéolaire d'oxygène ($P_A O_2$) est déterminée par la diffusion de l'oxygène (O_2) de l'espace alvéolaire vers les capillaires pulmonaires, et elle est essentiellement dépendante du gradient entre la $P_A O_2$ et la pression veineuse d' O_2 . La $P_A O_2$ est définie par l'équation suivante (équation simplifiée):

$$P_A O_2 = P_i O_2 - \frac{P_a CO_2}{QR} = (P_b - P_{H_2O}) \times F_i O_2 - \frac{P_a CO_2}{QR}$$

où: $P_A O_2$ = Pression partielle alvéolaire d'oxygène; $P_i O_2$ = Pression inspirée en oxygène; $P_a CO_2$ = Pression partielle artérielle en CO_2 ; QR = Quotient respiratoire; P_b = Pression barométrique; P_{H_2O} = Pression de la vapeur d'eau dans l'alvéole; $F_i O_2$ = Fraction inspirée en oxygène.

La $P_a CO_2$ est déterminée par l'équilibre entre la production de CO_2 ($V'CO_2$) et son élimination au niveau alvéolaire (V_A , ventilation alvéolaire).¹ L'augmentation de la production métabolique de CO_2 seule ne produit en général pas d'hypercapnie, sauf en présence d'une diminution de la ventilation alvéolaire. La $P_a CO_2$ est définie par l'équation suivante:

$$P_a CO_2 = \frac{V'CO_2}{V_A} \times k$$

où: k est une constante valant 0,863. La V_A est définie par l'équation suivante:

$$V_A = F_R \times (V_T - V_D)$$

où: F_R = fréquence respiratoire; V_T = volume courant; V_D = espace mort.

Enfin, les échanges gazeux sont déterminés par l'adéquation du rapport entre la ventilation et la perfusion de l'alvéole (V_A/Q), et par les caractéristiques de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire.

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGÜE: DÉFINITION ET MÉCANISMES

L'IRA est une altération aiguë de l'hématose, secondaire à une défaillance de l'appareil cardio-respiratoire, ne permettant pas de maintenir les gaz du sang dans des valeurs normales.

^a Service de médecine interne et des soins intensifs, Groupement hospitalier de l'Ouest lémanique, Site de Nyon, 1260 Nyon
christophe.abellan@ghol.ch | christophe.bertin@ghol.ch
thierry.fumeaux@ghol.ch | lionel.carrel@ghol.ch

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

L'hypoxémie est définie par une diminution de la pression partielle d'O₂ sanguin, tandis que l'hypoxie fait référence à une diminution de l'oxygénation des tissus. On distingue :

- L'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë (ou de type I), définie par une P_aO₂ < 60 mm Hg (< 8 kPa), sans altération de la P_aCO₂.
- L'insuffisance respiratoire hypoxémique et hypercapnique aiguë (ou de type II, ou globale), définie par une P_aO₂ < 60 mm Hg (< 8 kPa) et une P_aCO₂ > 45 mm Hg (> 6 kPa).

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une IRA, souvent de manière concomitante : atteinte de la fonction de la pompe pulmonaire, de la fonction d'échange pulmonaire, du transport ou de la consommation d'O₂.²

La dysfonction de la pompe pulmonaire est définie par une diminution de la ventilation minute (V_M) secondaire à une diminution de la fréquence respiratoire (F_R) et/ou du volume courant (V_T), selon l'équation : V_M = F_R × V_T. Cela résulte le plus souvent soit d'une atteinte de la commande respiratoire centrale, de la transmission neuromusculaire ou de l'activité des muscles effecteurs (principalement du diaphragme). Elle va s'accompagner d'une diminution de la P_aO₂ et d'une augmentation de la P_aCO₂ (figure 1).

L'atteinte de la fonction d'échange pulmonaire résulte le plus souvent d'un trouble du rapport ventilation/perfusion (V_A/Q). Ce rapport est physiologiquement de 1, avec une dispersion physiologique (entre 0,3 et 3,0). Les troubles V_A/Q se retrouvent dans de multiples pathologies, telles que la pneumonie, l'épanchement pleural, l'atélectasie, l'embolie pulmonaire, l'œdème aigu pulmonaire (OAP), l'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou encore le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). On distingue les diminutions (admission veineuse) et les augmentations (effet espace mort) du rapport, qui peuvent être présentes de manière concomitante. L'admission veineuse (ou « effet shunt ») correspond à des alvéoles plus perfusées que ventilées (V_A/Q < 1). Le graphique des lignes iso-shunt (figure 2) permet de quantifier l'importance de l'admission veineuse selon la réponse à l'oxygénothérapie.³ En cas d'augmentation de l'espace mort, le rapport V_A/Q est supérieur à 1, correspondant à des alvéoles plus ventilées que perfusées. L'augmentation de l'espace mort (V_D, dead volume) va induire une diminution de

la ventilation alvéolaire (V_A) (cf. équation ci-dessus), et peut s'accompagner d'une hypercapnie et d'une hypoxémie (figure 1). Les troubles purs de la diffusion alvéolo-capillaire ne sont que rarement rencontrés en pratique clinique, mais cela est le cas notamment lors de pneumopathie interstitielle avancée ou de syndrome porto-pulmonaire.

Finalement, l'IRA peut survenir suite à une diminution de la saturation veineuse en oxygène (S_{O₂}), secondairement soit à une diminution du transport d'O₂ liée à une baisse du débit cardiaque ou à une anémie sévère, soit à une augmentation de la consommation d'O₂. Ces mécanismes sont d'autant plus marqués lors de la coexistence d'une admission veineuse.⁴

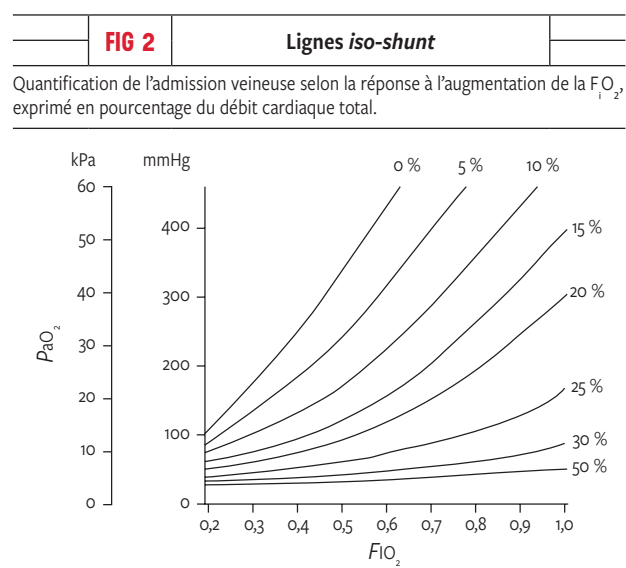
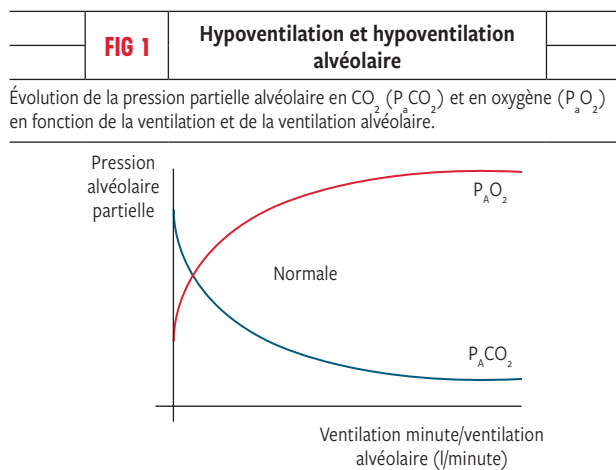
PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGÜE

L'approche diagnostique d'une IRA repose à la fois sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'altération des échanges gazeux, et sur l'identification de leur cause étiologique. La figure 3 présente une proposition de démarche diagnostique physiopathologique face à une IRA.

La prise en charge thérapeutique d'une IRA comprend d'une part le traitement étiologique de la pathologie sous-jacente, que nous n'aborderons pas dans cet article, et d'autre part la correction de l'hypoxémie et/ou de l'hypercapnie par des méthodes d'oxygénation et de ventilation, invasives (ventilation mécanique en pression positive après intubation trachéale ou trachéotomie) ou non invasives (oxygénothérapie à bas, moyen ou haut débit, ventilation non invasive (VNI) par pression positive). Nous allons discuter ici les modalités de prise en charge non invasives.

Oxygénothérapie conventionnelle

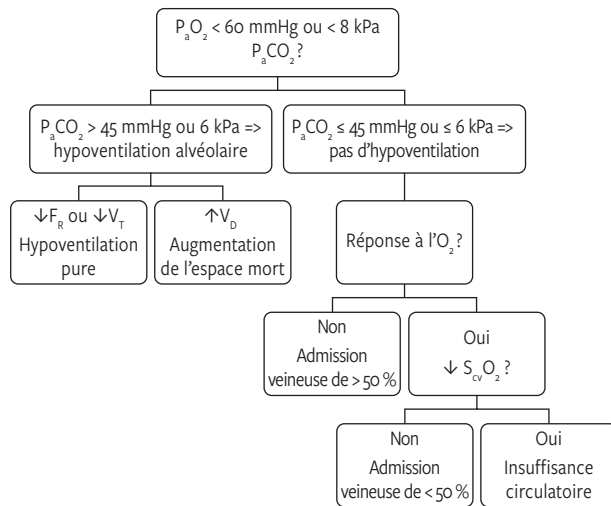
L'oxygénothérapie conventionnelle permet l'augmentation de la F_{O₂} du patient grâce à une interface délivrant un flux d'O₂ constant. Elle doit être considérée comme l'équivalent



(Reproduite avec la permission de la © ERS 2020³).

FIG 3**Démarche diagnostique physiopathologique face à une insuffisance respiratoire aiguë**

↓ F_R : diminution de la fréquence respiratoire; P_aCO_2 : pression partielle artérielle en CO_2 ; P_aO_2 : pression partielle artérielle en oxygène; ↓ S_{vO_2} : diminution de la saturation veineuse centrale en oxygène; ↑ V_D : augmentation de l'espace mort; ↓ V_T : diminution du volume courant.

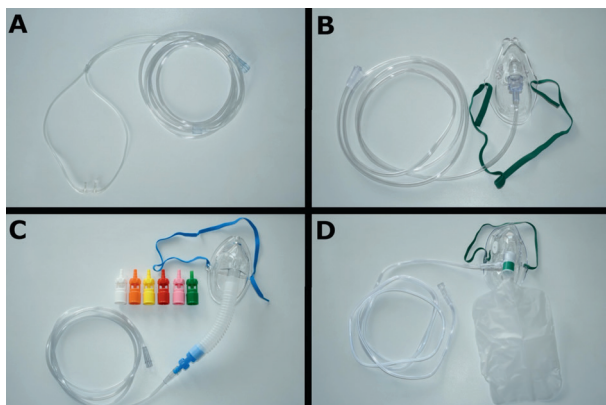


d'un traitement médicamenteux, avec un objectif thérapeutique défini (la saturation cible d' O_2) et une posologie adaptée en fonction de cet objectif. La F_iO_2 atteinte par ces moyens est limitée, et elle dépend du débit d' O_2 délivré par l'interface et du débit inspiratoire du patient. Les diverses formules permettant d'évaluer la F_iO_2 – très utilisées en clinique – sont donc toutes approximatives.⁵

Les interfaces d'oxygénothérapie conventionnelle (figure 4) sont les lunettes nasales, avec un débit maximal d' O_2 de 6-8 l/min (F_iO_2 estimée: 24 à 50%), le masque facial simple jusqu'à 10 l/min (F_iO_2 estimée: 40 à 60%), le masque Venturi jusqu'à 15 l/min (F_iO_2 estimée de 24 à 60% selon les buses) et le masque avec réservoir jusqu'à 15 l/min (F_iO_2 estimée de 60 à 90%).⁶

FIG 4**Outil d'oxygénothérapie conventionnelle**

A: lunettes nasales; B: masque facial; C: masque Venturi; D: masque à réservoir.

**Oxygénothérapie à haut débit par canule nasale**

L'oxygénation à haut débit par canule nasale (*High-Flow Nasal Cannula* (HFNC)) est apparue dans les années 1990 pour traiter les insuffisances respiratoires des prématurés ou des nourrissons présentant des bronchiolites. Il s'agit d'un appareil délivrant un mélange d'air et d' O_2 , chauffé et humidifié, à un haut débit (jusqu'à 60 l/min) par une canule nasale, permettant théoriquement d'atteindre une F_iO_2 de 100%.⁷ Une diminution de l'espace mort par un effet de « lavage » du CO_2 présent dans les voies aériennes supérieures et une augmentation marginale de la pression expiratoire positive (PEP) par le haut débit de gaz sont des effets complémentaires contribuant peut-être à la diminution du travail respiratoire.^{5,7-11} Enfin, le confort du patient est un élément important de la thérapie, qui lui permet de communiquer et de manger, et de mieux expectorer, le mélange gazeux chaud et humide améliorant la fonction mucociliaire. Il est également bien toléré en cas de claustrophobie et reste peu bruyant (56 dB pour l'*Optiflow*).^{5,10}

Bien que très utilisée, peu de données claires démontrent l'efficacité de cette modalité thérapeutique dans l'IRA hypoxémique. À la suite de nombreuses petites études méthodologiquement critiquables, l'étude *High-Flow Oxygen Therapy for the Resuscitation of Acute Lung Injury* (FLORALI) visait à démontrer la supériorité du HFNC sur la VNI ou l'oxygénothérapie conventionnelle, avec comme issue primaire le taux d'intubation à 28 jours, mais elle s'est révélée négative.¹² Bien qu'une possible diminution de la mortalité à 90 jours ait été reportée, les diverses méta-analyses publiées à ce jour ne permettent pas de le confirmer, tout comme la diminution du risque d'intubation.¹³⁻¹⁵

En conséquence, l'utilisation du HFNC est une alternative possible aux autres modalités thérapeutiques, sans net avantage en dehors du confort du patient. Elle ne devrait être utilisée que par des équipes expérimentées, et elle ne doit pas retarder l'intubation et l'institution d'une ventilation mécanique invasive en cas d'échec, car cela est associé à une augmentation de la mortalité.¹⁶

Le niveau d'évidence pour les autres indications proposées pour le HFNC (postopératoires, préoxygénation, endoscopies), que nous ne discuterons pas plus en détail, reste faible, et il est difficile de discerner actuellement une indication claire pour cette thérapie.

Ventilation non invasive

La ventilation non invasive (VNI) comprend toutes les méthodes d'assistance ventilatoire mécanique en pression positive n'ayant pas recours à un abord endotrachéal (sonde d'intubation ou trachéotomie). L'interface entre le ventilateur et le patient peut être un masque (nasal ou facial) ou un casque. Les fuites du dispositif sont inévitables mais n'empêchent pas d'approcher l'efficacité de la ventilation invasive, en diminuant les risques de traumatisme et d'infection liés à la sonde d'intubation. La pression positive peut être délivrée à deux niveaux, avec une aide inspiratoire et une PEP, ou à un niveau seulement, avec une PEP. On parle alors respectivement de *Bilevel Positive Airway Pressure* (BPAP) et de *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP).

Remboursé par les caisses
maladies en cas d'ASCVD
avec LDL-C > 2.6 mmol/L^{1,2,*}

ALIMENTATION ET
ACTIVITÉ PHYSIQUE

TRAITEMENT PAR STATINES

Repatha[®]
(evolocumab)

En Suisse, une personne subit un infarctus du myocarde toutes les 34 minutes³

**PROTÉGEZ VOS PATIENTS D'UN PROCHAIN INFARCTUS
DU MYOCARDE GRÂCE À UNE INJECTION DE REPATHA[®]*,4**

* Repatha[®] est remboursé après un événement cardiovasculaire ischémique cliniquement manifeste d'origine athérosclérotique en accompagnement d'un régime alimentaire et en supplément d'un traitement intensif de réduction du LDL-C.¹

* Repatha[®] est indiqué en accompagnement d'un régime alimentaire et en supplément d'une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant. La dose recommandée est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.¹

ASCVD = Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (Atherosclerotic Cardiovascular)

1 Repatha[®] Information professionnelle, www.swissmedicinfo.ch 2 Liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique, www.spezialitätenliste.ch, consultée pour la dernière fois le 1er mai 2020 3 www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/maladies/cardiovasculaires. Dernier accès: 1er mai 2020 4 Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722.

Information professionnelle abrégée. Repatha[®] (evolocumab): Anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant. **Indication:** Repatha est indiqué en accompagnement d'un régime alimentaire et en supplément d'une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipémiant, chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie (y compris d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) ou chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote nécessitant une réduction supplémentaire des lipoprotéines de basse densité (LDL-C). Repatha est indiqué dans la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et revascularisation coronaire) chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé. **Posologie/mode d'emploi:** Pour la réduction du risque d'événements cardiovasculaires chez l'adulte présentant un risque cardiovasculaire élevé, la dose recommandée est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois. En cas d'hypercholestérolémie (y compris HFH) chez l'adulte ou d'hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la dose initiale recommandée est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois. En l'absence de réponse clinique satisfaisante, la dose peut être augmentée à 420 mg toutes les deux semaines. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une diminution de l'exposition à l'evolocumab pouvant réduire la baisse du LDL-C a été constatée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée. Une surveillance étroite de ces patients s'impose. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition. **Mises en garde et précautions:** Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) n'ont pas été étudiés, par conséquent Repatha doit être utilisé avec prudence. Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli est en caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Celui-ci peut provoquer des réactions allergiques. **Interactions:** Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Repatha. **Effets indésirables:** Fréquents: grippe, rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, éruption cutanée, vertiges, nausées, dorsalgies, arthralgies, réactions au site d'injection (hématomes, rougeurs cutanées, saignements, douleurs, gonflements), hypersensibilité. **Présentation:** Boîte de 1 ou 2 stylo(s) prérempli(s) (SureClick) à usage unique. Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 ml de solution. Pour de plus amples informations, veuillez consulter l'information professionnelle sur www.swissmedicinfo.ch. **Catégorie de vente:** B. **Titulaire de l'autorisation:** Amgen Switzerland AG, Risch; Domicile: 6343 Rotkreuz. Repatha_032020

TABLEAU 1

Indications reconnues à la VNI pour l'insuffisance respiratoire aiguë

Selon l'European Respiratory Society (ERS) et l'American Thoracic Society (ATS). BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; PEP: pression expiratoire positive; VNI: ventilation non invasive.

Indications cliniques	Niveau d'évidence	Recommandation
Exacerbation de BPCO avec hypercapnie	Haut	Forte recommandation
Œdème pulmonaire cardiogénique	Modéré	
Prévention de l'hypercapnie dans l'exacerbation de BPCO	Bas	Recommandation conditionnelle
Immunosuppression	Modéré	
Postopératoire	Modéré	
Soins palliatifs	Modéré	
Trauma	Modéré	
Postextubation chez patient à haut risque (prophylaxie)	Bas	
Insuffisance respiratoire en postextubation	Bas	Pas de recommandation
Sevrage chez patient hypercapnique	Modéré	
Exacerbation d'asthme	Aucun	
Insuffisance respiratoire de novo	Aucun	
Maladie virale pandémique	Aucun	

(Adapté de réf. ²⁴).

Bases physiologiques

La PEP permet à la fois une augmentation de la pression des voies aériennes, un des déterminants de l'oxygénation, mais également un recrutement alvéolaire (augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle) et une réduction de l'admission veineuse, améliorant ainsi le rapport V_A/Q .¹⁷ La PEP permet également de compenser l'éventuelle présence d'une pression expiratoire positive intrinsèque consécutive à une hyperinflation dynamique, phénomène retrouvé chez les patients présentant un syndrome obstructif. Ceci permet de diminuer l'effort inspiratoire nécessaire pour vaincre la PEP intrinsèque, diminuant ainsi le travail respiratoire.¹⁸⁻²⁰

La pression inspiratoire délivrée lors de l'insufflation peut être exprimée par le niveau d'aide inspiratoire (AI), qui est la pression au-dessus de la PEP, ou par la pression inspiratoire positive totale ou *Inspiratory Positive Airway Pressure* (IPAP), qui est la somme de la PEP et de l'AI. La pression positive inspiratoire permet le maintien ou l'augmentation du volume courant et de la ventilation alvéolaire et de l'excrétion de CO_2 , tout en réduisant le travail respiratoire du patient, ce qui entraîne une diminution de la consommation d' O_2 . Enfin, la réduction de la $P_A CO_2$ améliore légèrement la $P_A O_2$ (équation simplifiée de la $P_A O_2$ ci-dessus) et ainsi la $P_A O_2$, et elle permet une meilleure saturation en O_2 de l'hémoglobine, par l'effet Bohr, augmentant ainsi le transport global d' O_2 .²⁰

Les effets hémodynamiques de la pression positive sont multiples, et peuvent être bénéfiques ou délétères pour le patient. L'augmentation de la pression intrathoracique provoque une diminution du retour veineux systémique et donc

une baisse de la précharge du ventricule droit (VD).²¹ La postcharge du VD est cependant augmentée par l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires totales. Ces phénomènes provoquent une diminution du remplissage du ventricule gauche (VG), pouvant conduire à une baisse du débit cardiaque, ce qui peut être encore aggravé en cas de dilatation du VD, le septum interventriculaire pouvant être dévié vers le VG et provoquer une interférence ventriculaire.²²

En revanche, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, l'administration de pressions positives diminue la postcharge du VG par diminution de la pression transmurale de ce dernier, augmentant ainsi le débit cardiaque.²³

Indications et contre-indications

L'European Respiratory Society (ERS) et l'American Thoracic Society (ATS) ont défini les indications à la VNI, avec plusieurs niveaux de recommandation (tableau 1).²⁴

La VNI est indiquée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire hypercapnique aiguë, avec un $pH \leq 7,35$, dans le contexte d'une exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (EABPCO). Dans cette indication, la VNI diminue le taux d'intubation orotrachéale (IOT) et ses complications associées, ainsi que la mortalité.²⁵⁻²⁷ La diminution de la mortalité est essentiellement démontrée pour les patients présentant un pH compris entre 7,25 et 7,30.²⁸ En effet, la plupart des études ont exclu les patients présentant un $pH < 7,25$, qui ont un risque d'échec élevé.

La VNI est également recommandée en association avec le traitement médical dans la prise en charge de l'OAP d'origine cardiogénique, permettant une amélioration plus rapide de la détresse respiratoire par rapport à l'oxygénothérapie seule²⁹ et diminuant le taux d'intubation et la mortalité intrahospitalière.^{30,31} L'effet physiopathologique résidant principalement dans l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche lié à la baisse de la postcharge secondaire à la PEP, il n'y a pas de différence d'effet entre la CPAP et la BPAP. Cette dernière semble toutefois être plus bénéfique chez les patients présentant une acidose respiratoire associée.³²

Chez le patient immunosupprimé, la VNI n'est que conditionnellement recommandée, une étude récente n'ayant pas démontré de bénéfice de la VNI comparée à l'oxygénothérapie standard.³³ Ceci a été renforcé par une analyse *post hoc* de ce type de patients enrôlés dans une étude sur l'IRA, qui suggère même une augmentation du taux d'intubation et de la mortalité par rapport à l'oxygénothérapie standard ou le HFNC.³⁴

En dehors de ces trois indications, la VNI a été proposée dans l'IRA hypoxémique dite *de novo*, secondaire à une pneumopathie aiguë survenant sur des poumons antérieurement sains (pneumonie, hémorragie intra-alvéolaire, SDRA). La VNI est largement utilisée dans ce groupe hétérogène de pathologie, par exemple jusqu'à 15% des patients avec SDRA,³⁵ mais avec un taux d'échec très élevé (25 à 60%).³⁶ Aucune données solides ne soutiennent cependant cette pratique, et l'ERS et l'ATS considèrent que la VNI ne devrait être prescrite que dans le contexte d'études cliniques. En dépit de ces recom-

TABEAU 2

Contre-indications à la ventilation non invasive

- Indication absolue pour une ventilation mécanique invasive
- Instabilité hémodynamique non contrôlée
- Hémorragie digestive haute
- Pneumothorax non drainé
- Troubles de l'état de conscience (sauf si d'origine hypercapnique uniquement)
- Patient non collaborant ou agité
- Intolérance du patient
- Vomissements incoercibles
- Sécrétions respiratoires importantes
- Traumatisme facial
- Brûlures des voies aériennes supérieures
- Chirurgie récente de la face ou des voies aérodigestives supérieures
- Obstruction des voies aériennes supérieures
- Environnement inadapté, expertise insuffisante de l'équipe

mandations et malgré l'absence d'évidence de bénéfice, lors de la récente pandémie de COVID-19, de nombreux patients infectés par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) ont été traités par VNI, ceci résultant plus de l'attractivité de la modalité thérapeutique que de son efficacité.³⁷

Au-delà des indications relativement restreintes, il faut également considérer les contre-indications, résumées dans le **tableau 2**, et les effets indésirables de la VNI, en lien avec l'interface (escarre, aérophagie, claustrophobie), la pression positive (otalgie, sinusalgie, distension gastrique, rarement pneumothorax), le risque de bronchoaspiration, et les complications hémodynamiques (hypotension artérielle).³⁸

Au-delà de ces considérations, la maîtrise de la technique est un élément essentiel du succès de la thérapie. En effet, le choix adapté de l'interface (type et taille du masque) et l'individualisation des réglages de la VNI en fonction de la situation clinique et des caractéristiques du patient sont des composantes primordiales de ce succès.

Réglages de la Continuous Positive Airway Pressure

Dans l'OAP cardiogénique ne répondant pas favorablement au traitement médical initial, la CPAP est la modalité non invasive recommandée. Les paramètres suivants doivent alors être déterminés:

- PEP (le plus souvent intitulée *Positive End-Expiratory Pressure* (PEEP) ou *Expiratory Positive Airway Pressure* (EPAP)): elle doit initialement être réglée entre 5 et 8 cmH₂O, avec une augmentation progressive en fonction de la tolérance clinique et hémodynamique, jusqu'au niveau cible permettant un effet thérapeutique optimal (généralement entre 10 et 15 cmH₂O).
- F_iO₂ devant être adaptée pour une S_pO₂ ≥ 92%, la modalité et la précision du réglage de la F_iO₂ variant selon le type d'appareil utilisé.

La réponse attendue à la thérapie est une amélioration de la dyspnée évaluée par le patient, une diminution des signes cliniques de détresse respiratoire (tachypnée, tirage, balance thoraco-abdominale, utilisation des muscles respiratoires accessoires), et une amélioration des échanges gazeux. La pression artérielle doit être surveillée de manière rapprochée.

Réglages de la Bilevel Positive Airway Pressure (figure 5)

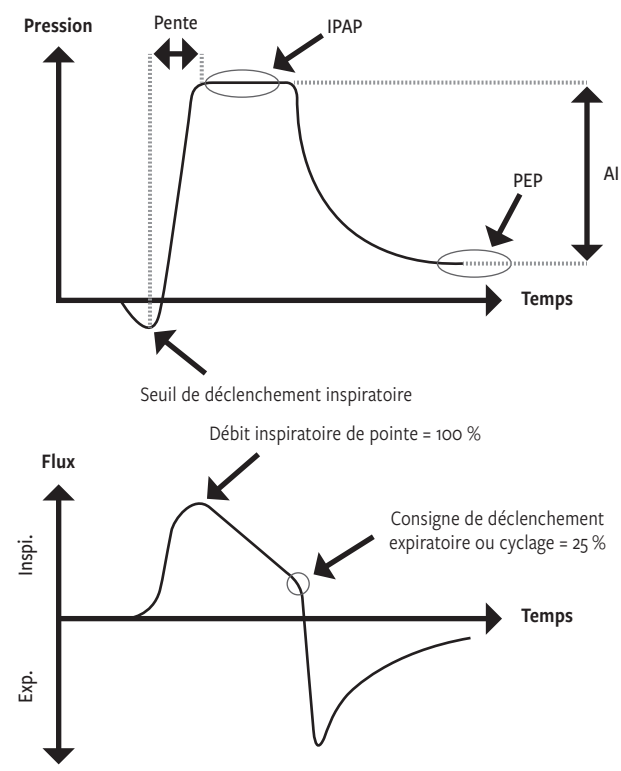
En mode *Bilevel Positive Airway Pressure* (BPAP), modalité indiquée pour les EABPCO et l'OAP (hypercapnique ou non), les paramètres suivants doivent être déterminés:

- PEP (PEEP ou EPAP): elle est initialement réglée à 5 cmH₂O, et elle peut être augmentée jusqu'à 8-10 cmH₂O selon la réponse et la tolérance clinique et hémodynamique. Il est utile de rappeler que la PEP est parfois nécessaire pour contrer la PEP intrinsèque des patients présentant une obstruction dynamique, et son niveau doit donc être adapté en fonction du tirage et des difficultés de déclenchement de l'inspiration.
- IPAP ou AI: elle vise à obtenir un V_T d'environ 8 ml/kg de poids prédit ou une V_E de 100 à 120 ml/kg/min, et elle est traditionnellement fixée initialement à 10-15 cmH₂O, puis augmentée progressivement par palier de 2 à 5 cmH₂O jusqu'à un maximum de 30 cmH₂O.³⁹ Une des principales causes d'échec de la VNI étant la sous-assistance, pouvant survenir malgré une ventilation minute et un volume courant pourtant dans les cibles, il est essentiel de détecter cette sous-assistance. La persistance de la tachypnée ou de l'utilisation des muscles respiratoires accessoires indique qu'il faut alors augmenter la pression inspiratoire, jusqu'à disparition de ces signes. Afin d'éviter la sous-assistance, nous proposons d'adopter une stratégie inverse de réglage de l'IPAP, en débutant par une pression élevée (20 à 30 cmH₂O), et en la diminuant progressivement en surveillant la réapparition des signes de détresse respiratoire, tout en évitant des conséquences hémodynamiques délétères.

FIG 5

Courbe de pression et de débit lors de la ventilation en BPAP

IPAP: inspiratory positive airway pressure; PEP: pression expiratoire positive; AI: aide inspiratoire.



- F_R minimale: sur certains ventilateurs, une fréquence minimale (de secours) peut être réglée (généralement entre 12 et 16/min) et se révéler utile en cas de bradypnée ou d'apnées.
- Consigne de déclenchement inspiratoire, ou *trigger* inspiratoire: elle peut être réglée en débit (l/min) ou en pression (cmH₂O). Un réglage trop sensible peut être une source de pressurisation non sollicitée par le patient (autodéclenchement), tandis qu'un réglage trop peu sensible peut mener à des efforts inspiratoires inefficaces, non récompensés par le ventilateur.
- Consigne de déclenchement expiratoire: il existe plusieurs paramètres définissant la consigne du déclenchement expiratoire selon les ventilateurs, certains modèles ne permettant pas de définir ce paramètre.
 - Cyclage: consigne de déclenchement expiratoire exprimé en pourcentage du débit inspiratoire maximal. La phase expiratoire débute lorsque le débit inspiratoire chute en dessous de cette valeur. Il est de 25% pour une mécanique respiratoire normale. Un cyclage bas augmente le temps inspiratoire et raccourcit le temps expiratoire, tandis qu'une valeur de cyclage élevée a l'effet inverse. En cas de syndrome obstructif, la constante de temps expiratoire étant prolongée, le cyclage doit être augmenté entre 30 et 70% afin de prolonger le temps expiratoire et limiter l'hyperinflation dynamique.
 - Rapport entre le temps inspiratoire et expiratoire «I:E», utilisé lorsque la ventilation est contrôlée (la F_R du patient est inférieure à la fréquence minimale réglée). Un I:E normal est à 1:2 et doit être augmenté (1:3 à 1:4) en cas d'hyperinflation dynamique.
 - Temps inspiratoire: définit la durée de l'inspirium en secondes, et donc, selon la F_R du patient, la durée de l'expirium et le rapport I:E.
- Pente: en général exprimée comme le temps nécessaire pour atteindre la pression inspiratoire maximale (en millisecondes). Plus la valeur est basse, plus la pressurisation est rapide et le flux inspiratoire élevé, cela permet de soulager la dyspnée du patient, mais engendre un risque de «surpressurisation», voire d'inconfort pour le patient, «agressé» par l'arrivée brutale des gaz.
- Le réglage de la F_{I,O_2} est variable en fonction des ventilateurs. Si une source d' O_2 est directement branchée au ventilateur, la F_{I,O_2} peut être directement et précisément réglée. Mais certains appareils sont dépendants d'une source d' O_2 externe, ce qui complique l'évaluation de la F_{I,O_2} du fait des fuites, et il est alors important de fixer un apport d' O_2 permettant de garder une S_pO_2 dans la cible thérapeutique.

Surveillance du patient pendant la ventilation non invasive

Les paramètres à surveiller lors de la VNI sont basés à la fois sur l'observation clinique et sur le monitoring général et du ventilateur:

- Le confort du patient: la dyspnée doit être soulagée sous VNI, toute augmentation de l'inconfort suggérant un réglage inadapté.
- La fréquence respiratoire (qui doit tendre vers la normalisation) et les signes de détresse respiratoire (qui doivent s'atténuer ou disparaître, en particulier l'utilisation des muscles inspiratoires accessoires).
- Le V_T , avec une cible de 8 ml/kg de poids prédit, et la V_M , devant se situer entre 100 et 120 ml/min/kg de poids prédit.

Un V_T supérieur à 10 ml/kg est associé à un risque d'échec.

- Les fuites, le plus souvent secondaires à un mauvais choix ou ajustement du masque. Les ventilateurs modernes sont capables de tolérer des niveaux de fuite très élevés (> 50 l/min).
- La pression artérielle et la fréquence cardiaque, qui doivent être monitorées fréquemment au début de la thérapie et lors de toute augmentation de la pression, pour détecter une intolérance hémodynamique.
- L'amélioration de l'hématose, avec monitoring en continu de la S_pO_2 (et si possible du CO_2 expiré) et la réalisation d'une gazométrie artérielle au plus tard une heure après le début du traitement.

Tolérance et asynchronies

Comme déjà mentionné, l'inconfort du patient durant une séance de VNI résulte le plus souvent de l'inadéquation des réglages. Le **tableau 3** résume les possibilités d'adaptation de ces paramètres selon les plaintes du patient.⁴⁰ La mauvaise synchronisation entre le ventilateur et le patient est une des composantes de cet inconfort, et plusieurs types d'asynchronies sont décrits. Elles résultent en général d'une mauvaise correspondance entre les temps inspiratoire et expiratoire neuraux du patient et ceux délivrés par le ventilateur. Les fuites sont inévitables, et bien que prises en compte par les ventilateurs (ventilateurs non invasifs, ou ventilateurs invasifs en mode non invasif), elles peuvent provoquer des déclenchements inappropriés ou un cyclage prématuré. C'est pourquoi le choix de l'interface, en particulier la taille du masque facial, doit être très soignée avant de débiter la séance de VNI, pour limiter ces fuites.

Échec de la ventilation non invasive

L'échec de la VNI est donc le plus souvent mis en évidence par l'observation clinique de la persistance des signes de

TABLEAU 3 Adaptation du réglage de la VNI selon le ressenti du patient		
Description du patient	Ventilateur	Action
«L'air arrive trop vite ou trop fort»	Pente inadaptée	Augmenter la valeur de pente
«L'air n'arrive pas assez vite ou pas assez fort»	Pente inadaptée	Diminuer la valeur de pente
«J'ai trop d'air»	Aide inspiratoire inadaptée	Diminuer l'aide inspiratoire
«Je n'ai pas assez d'air»	Aide inspiratoire inadaptée	Augmenter l'aide inspiratoire
«Je n'arrive pas à faire sortir l'air de mes poumons»	Temps expiratoire trop court ou temps inspiratoire trop long	Augmenter le cyclage (en pourcentage du débit de pointe) ou diminuer le rapport I:E
«Je dois pousser pour expirer»	Pression expiratoire positive (PEP) trop importante	Diminuer la PEP selon tolérance
«Je n'arrive pas à déclencher l'inspiration»	<ul style="list-style-type: none"> • Consigne de déclenchement inspiratoire inadaptée • Présence d'une PEP intrinsèque 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmenter la sensibilité de la consigne de déclenchement inspiratoire • Augmenter la PEP

(Adapté de réf.⁴⁰).

TABLEAU 4

Score HACOR

Interprétation du score: après une heure de ventilation non invasive, un score de > 5 points prédit un échec de traitement.

Fréquence cardiaque	≤ 120/min ≥ 121/min	0 point 1 point
pH	≥ 7,35 7,30-7,34 7,25-7,29 < 7,25	0 point 2 points 3 points 4 points
Score de Glasgow	15 13-14 11-12 ≤ 10	0 point 2 points 5 points 10 points
P _a O ₂ /F _i O ₂	≥ 201 mmHg 176-200 mmHg 151-175 mmHg 126-150 mmHg 101-125 mmHg ≤ 100 mmHg	0 point 2 points 3 points 4 points 5 points 6 points
Fréquence respiratoire	≤ 30/min 31-35/min 36-40/min 41-45/min ≥ 46/min	0 point 1 point 2 points 3 points 4 points

(Adapté de réf. 36).

détresse, observation dépendante de l'expérience de l'équipe en charge, et par la persistance des troubles des échanges gazeux. Quand la VNI ne permet pas la correction de l'insuffisance respiratoire, une transition trop tardive vers la ventilation mécanique est le plus probablement associée à une augmentation de la mortalité.⁴¹ La détection précoce de l'échec de la VNI, mais en général de toutes les thérapies non invasives, est donc un élément important de la prise en charge. Dans l'exacerbation aiguë de BPCO, la VNI peut corriger une défaillance musculaire ou une hyperinflation dynamique, mais elle n'a pas d'effet sur l'espace mort fonctionnel, phénomène mis en évidence par la persistance d'une hypercapnie malgré une ventilation minute normalisée. Dans l'OAP, la correction de l'hypoxémie doit être rapide, et dans cette situation comme pour le patient avec BPCO, une VNI de plusieurs heures n'est le plus souvent pas adaptée. Le score *heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate* (HACOR) (tableau 4) permet de prédire l'échec de la VNI après 1 heure, une valeur supérieure à 5 points ayant une sensibilité de 73,9% et une spécificité de 91,4%.^{36,42} Bien que prometteur, ce score n'a pas été validé prospectivement, et son utilisation doit être prudente. Dans tous les cas, il est essentiel de ne pas retarder une intubation qui semble inéluctable, quels que soient les indicateurs de l'échec.

CONCLUSION

L'insuffisance respiratoire aiguë est le plus souvent le résultat d'un processus physiopathologique complexe. Il est essentiel de comprendre les mécanismes de la perturbation des échanges gazeux, dans le but de sélectionner les outils adaptés. Pour les outils non invasifs, la compréhension de leur fonctionnement permet de poser l'indication à leur utilisation, et une bonne maîtrise technique permet de les appliquer correctement.

L'oxygénothérapie conventionnelle est indiquée pour les hypoxémies pures, mais elle est limitée par son débit maximal et la demande inspiratoire du patient. Le HFNC, bien que plus confortable, ne montre pour l'instant pas de bénéfice clair par rapport à l'oxygénothérapie standard. La VNI doit être utilisée en respectant des indications claires reconnues, avec une utilisation prudente et limitée dans les autres indications. L'échec de la thérapie non invasive, quelle qu'elle soit, doit être rapidement détecté, et la décision d'instituer une ventilation mécanique invasive ne doit pas être retardée.

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

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche *Medline* des articles publiés en anglais ou en français depuis 1984 dans le domaine de la physiopathologie respiratoire, pneumologie, médecine intensive et médecine d'urgences.

Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche précise et claire pour chacune des sections principales de la revue ou couvraient les sujets suivants: physiopathologie de l'insuffisance respiratoire aiguë, oxygénation, *High flow*, ventilation non invasive.

Les quatre mots-clés utilisés pour la recherche étaient «acute respiratory failure», «oxygenotherapy», «high flow» ou «non-invasive ventilation».

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'oxygénothérapie conventionnelle ne permet pas une évaluation précise de la F_iO₂ administrée
- L'oxygénothérapie à haut débit par canule nasale n'a pour le moment pas démontré un avantage clair sur les autres modalités (mortalité, intubation) dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë et ne doit pas être utilisée dans l'insuffisance respiratoire hypercapnique
- La ventilation non invasive (VNI) est le traitement de premier choix de l'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive et de l'œdème aigu du poumon d'origine cardiogène
- L'instauration d'une VNI doit être suivie de contrôles cliniques et gazométriques rapprochés afin de détecter au plus vite un échec thérapeutique
- Aucun des outils d'oxygénothérapie non invasifs ne doit retarder une ventilation invasive si le patient présente des critères de ventilation mécanique invasive

- 1 Pisani L, Corcione N, Nava S. Management of acute hypercapnic respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:45-52.
- 2 Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ* 1998;317:1302-6.
- 3 Petersson J, Glenney RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J* 2014;44:1023-41.
- 4 Takala J. Hypoxemia due to increased venous admixture: influence of cardiac output on oxygenation. *Intensive Care Med* 2007;33:908-11.
- 5 Drake MG. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:145-55.
- 6 O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group, BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017;72(Suppl.1):ii1-90.
- 7 Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care* 2015;3:15.
- 8 Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011;107:998-1004.
- 9 Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011;56:1151-5.
- 10 Chanques G, Riboulet F, Molinari N, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:1344-55.
- 11 Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1207-15.
- 12 *Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-96.
- 13 *Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J, Vilas M, Gillies MA. The Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy on Mortality and Intubation Rate in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017;45:e449-56.
- 14 *Corley A, Rickard CM, Aitken LM, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD010172.
- 15 Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;45:563-72.
- 16 Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:623-32.
- 17 Marini JJ, Ravenscraft SA. Mean airway pressure: physiologic determinants and clinical importance--Part 2: Clinical implications. *Crit Care Med* 1992;20:1604-16.
- 18 Kallet RH, Diaz JV. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care* 2009;54:102-15.
- 19 Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1985;63:598-607.
- 20 Duke GJ, Bersten AD. Non-invasive ventilation for adult acute respiratory failure. Part I. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med* 1999;1:198.
- 21 Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Ann Transl Med* 2018;6:350.
- 22 Mitchell JR, Whitelaw WA, Sas R, et al. RV filling modulates LV function by direct ventricular interaction during mechanical ventilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H549-557.
- 23 Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:1725-31.
- 24 **Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50.
- 25 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
- 26 Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet Lond Engl* 1993;341:1555-7.
- 27 Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD004104.
- 28 Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
- 29 *Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-51.
- 30 *Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590-600.
- 31 Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD005351.
- 32 Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49:810-29.
- 33 Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1711-9.
- 34 Frat J-P, Ragot S, Girault C, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:646-52.
- 35 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:67-77.
- 36 *Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 2017;43:192-9.
- 37 Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
- 38 Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care* 2009;54:246-57; discussion 257-8.
- 39 **Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016;71(Suppl.2):ii1-35.
- 40 Simonds AK. ERS practical handbook of noninvasive ventilation. Sheffield: European Respiratory Society; 2015.
- 41 Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:152-9.
- 42 Duan J, Wang S, Liu P, et al. Early prediction of noninvasive ventilation failure in COPD patients: derivation, internal validation, and external validation of a simple risk score. *Ann Intensive Care* 2019;9:108.

* à lire
** à lire absolument

Testez vos connaissances...

La grippe sous ses pires facettes

(voir article p. 1598)

1. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? La pneumonie primaire à influenza se caractérise par:

- ☐ **A.** Des infiltrats pulmonaires diffus, alvéolaires et interstitiels, mis en évidence sur les examens de radiologie
- ☐ **B.** Une sévérité variable, allant d'une dyspnée à une insuffisance respiratoire avancée nécessitant une ventilation mécanique
- ☐ **C.** Des cultures d'expectorations et des hémocultures positives pour les bactéries impliquées dans les pneumonies bactériennes
- ☐ **D.** Une contagiosité plus élevée qu'une banale infection à influenza

Embolie pulmonaire à risque intermédiaire

Point sur la stratification du risque et implications thérapeutiques

(voir article p. 1626)

4. Un patient de 82 ans consulte les urgences pour une dyspnée aiguë. On diagnostique une EP avec un rapport VD/VG à 1,4 à l'angio-CT thoracique. Le score sPESI est à 1 point. Le dosage des troponines et BNP est négatif. Il reçoit une dose d'énoxaparine. Quelle est la suite de la prise en charge?

- ☐ **A.** Retour à domicile d'emblée
- ☐ **B.** Surveillance de quelques heures aux urgences puis retour à domicile
- ☐ **C.** Hospitalisation en lit non monitoré
- ☐ **D.** Hospitalisation en unité monitorée

Indications à l'échocardiographie transthoracique chez le patient hospitalisé en médecine interne

(voir article p. 1618)

2. Dans laquelle (lesquelles) de ces situations cliniques, une échocardiographie est considérée comme appropriée?

- ☐ **A.** Un œdème aigu du poumon chez un patient sans antécédents cardiologiques
- ☐ **B.** Un souffle nouveau chez un patient avec syndrome coronarien aigu
- ☐ **C.** Une fibrillation auriculaire inaugurale sans antécédent cardiologique
- ☐ **D.** Une bactériémie soutenue avec souffle cardiaque non connu

Insuffisance respiratoire aiguë: prise en charge hospitalière non invasive

(voir article p. 1636)

5. Quelles sont les indications de la ventilation non invasive?

- ☐ **A.** Patient en détresse respiratoire avec SpO_2 à $< 92\%$
- ☐ **B.** Patient avec une P_aO_2 à < 60 mmHg (< 8 kPa) et une P_aCO_2 à > 45 mmHg (> 6 kPa), et une clinique d'exacerbation aiguë de BPCO
- ☐ **C.** Patient avec une P_aO_2 à < 60 mmHg (< 8 kPa) et une P_aCO_2 à > 45 mmHg (> 6 kPa) présentant un trouble de l'état de conscience d'origine indéterminée
- ☐ **D.** Patient en détresse respiratoire avec une SpO_2 à $< 92\%$ et un contage avec un proche atteint d'un virus pandémique

Antirétroviraux: interactions médicamenteuses et alimentaires

(voir article p. 1606)

3. M. D., 47 ans, connu pour un VIH traité par Symtuza (emtricitabine, ténofovir, darunavir, cobicistat), consulte pour douleur, rougeur, chaleur de l'articulation métatarso-phalangienne du premier orteil. Vous retenez une goutte et traitez par paracétamol et AINS. Pourquoi ne pas utiliser la colchicine?

- ☐ **A.** Le darunavir augmente la concentration plasmatique de la colchicine
- ☐ **B.** Le cobicistat augmente la concentration plasmatique de la colchicine
- ☐ **C.** Il faut vérifier les interactions médicamenteuses avant toute prescription
- ☐ **D.** La colchicine est envisageable à condition de diminuer la posologie

Interprétation de la répartition leucocytaire: osez!

(voir article p. 1613)

6. Quel(s) élément(s) mis en évidence par la formule sanguine complète serai(en)t de mauvais pronostic en cas de bactériémie?

- ☐ **A.** Une basophilie
- ☐ **B.** Une éosinopénie persistante
- ☐ **C.** Un rapport neutrophile/lymphocyte diminué
- ☐ **D.** Des neutrophiles à $> 80\%$

Réponses correctes: 1ABD, 2ABCD, 3ABC, 4C, 5B, 6B

Parésies et paralysies diaphragmatiques

Dr ARURAN BASKARALINGAM^a, Pr LAURENT NICOD^b et Dr RODRIGO MANZONI^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 1646-51

La parésie/paralysie du diaphragme peut être uni- ou bilatérale. Elle peut se présenter de façon complètement asymptomatique ou aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire globale. Les tests fonctionnels respiratoires révéleront des pressions respiratoires abaissées avec un syndrome restrictif, et une diminution de la capacité vitale en position couchée par rapport à assise. La parésie unilatérale est le plus souvent autolimitée et principalement d'étiologie postchirurgicale. L'atteinte bilatérale, principalement observée dans les maladies neuromusculaires, est souvent permanente. Le traitement consiste en une prise en charge des causes spécifiques, une optimisation du traitement des comorbidités, et dans certains cas une plicature diaphragmatique, un support ventilatoire ou un *pacing* des nerfs phréniques.

Diaphragmatic paralysis and paresis: review

Diaphragmatic paresis/paralysis can be unilateral or bilateral. Its manifestations range from completely asymptomatic to global respiratory failure. Respiratory functional tests will reveal lowered respiratory pressures with a restrictive syndrome, and a decrease in vital capacity when lying in the supine position compared to sitting. Unilateral paresis is most often self-limited and mainly post-surgical. The bilateral dysfunction, observed in neuromuscular diseases, is often permanent. The treatment consists in the management of specific causes, the optimization of the treatment of comorbidities, and in some cases, diaphragmatic plication, ventilatory support or pacing of phrenic nerves.

INTRODUCTION

Le terme «diaphragme» est la combinaison de deux mots issus du grec ancien: *dia* et *phragma* qui veulent respectivement dire «entre deux» et «barrière/clôture». Le diaphragme sépare le thorax et l'abdomen et agit comme une pompe ventilatoire. Ses fonctions principales sont de diminuer la pression intrapleurale et de provoquer une expansion de la cage thoracique, en générant une pression positive intra-abdominale. En respiration calme, il effectue la totalité du travail respiratoire mais agit de concert avec les autres muscles respiratoires (scalènes, intercostaux internes et externes, sternocléidomastoïdiens et muscles abdominaux) en cas de détresse respiratoire. Il joue un rôle essentiel dans la défécation, la miction et aide au retour veineux lors de l'inspiration.¹

Le diaphragme est constitué d'une partie tendineuse en forme de C et d'une partie musculaire contractile. Quatre hiatus

permettent le passage de la veine cave, de l'œsophage, du canal thoracique, et de l'aorte. Enfin, il est traversé de part en part par les nerfs phréniques, intercostaux et splanchniques, les troncs d'innervation sympathique et vagale, les vaisseaux épigastriques supérieurs, les veines azygos et hépatique droite et les vaisseaux lymphatiques. Son innervation motrice se fait par deux nerfs phréniques droit et gauche qui sont issus des racines nerveuses C3 à C5. Les nerfs phréniques passent en avant du muscle scalène antérieur, descendent entre l'artère et la veine sous-clavière ipsilatéralement avant de passer le long du ventricule gauche (nerf phrénique gauche) et de l'atrium droit (nerf phrénique droit) pour traverser le diaphragme. Chaque nerf se sépare ensuite en quatre branches distinctes qui innervent leur hémicoupe diaphragmatique respective. L'innervation sensorielle est assurée par les nerfs phréniques et les fibres sensorielles des nerfs intercostaux adjacents.²

MANIFESTATION CLINIQUE

La symptomatologie est relativement banale et peut donc mimer des pathologies que l'on peut rencontrer fréquemment dans une consultation de médecine de premier recours (insuffisance cardiaque gauche par exemple). Dans la parésie/paralysie diaphragmatique unilatérale, l'hémicoupe saine compense la perte de fonction ventilatoire avec l'aide de la musculature respiratoire accessoire, raison pour laquelle elle est souvent asymptomatique. Elle se manifeste parfois par une dyspnée d'effort d'installation progressive.³ Les symptômes sont plus bruyants en présence de comorbidités cardio-pulmonaires (BPCO, asthme, insuffisance cardiaque) ou d'infection respiratoire. La dyspnée se manifeste surtout en décubitus dorsal (orthopnée), en raison de l'hyperinflation du poumon ipsilatéral et de l'incapacité à maintenir une ventilation adéquate, notamment à l'inspiration. Une bendo-pnée (apparition d'une dyspnée en antéflexion du tronc) est également typique. Les symptômes s'amenuisent cependant avec le temps.

Les parésies/paralysies bilatérales sont plus rares mais très invalidantes. La dyspnée, souvent d'apparition brutale,⁴ peut être présente au repos mais devient intolérable en position couchée. L'orthopnée est immédiate dans ce cas, tandis qu'elle est progressive pendant la nuit si l'étiologie est cardiaque gauche.

À l'examen clinique, l'atteinte bilatérale se caractérise par la présence d'une respiration abdominale paradoxale. Puisqu'elle concerne surtout des patients neuromusculaires, il est fréquent de ne pas constater d'utilisation de la musculature respiratoire accessoire car celle-ci sera également touchée. La présence d'une hypoxémie est fréquente, du fait des atelectasies bibasales associées. Cette sémiologie est plus rare en

^aService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^bClinique Cécil, cabinet médical, Avenue Ruchonnet 53, 1003 Lausanne, ^cHôpital de Rolle, Route de l'Hôpital 26, 1180 Rolle
aruran.baskaralingam@chuv.ch | secretariat.pneumocecil@svmed.ch
rodrigo.manzoni@ghol.ch

cas de parésie unilatérale. Une matité locale peut être perçue par la percussion thoracique en cas de paralysie unilatérale.

Les conséquences pour le patient peuvent être lourdes, avec une incapacité à maintenir un sommeil adéquat et le développement d'une hypoventilation nocturne associée à une hypercapnie chronique (plainte de céphalée, irritabilité, trouble de la concentration, somnolence diurne). Une hypertension pulmonaire et un cœur pulmonaire peuvent se développer en l'absence de traitement.

IMAGERIE DIAGNOSTIQUE

La découverte d'une parésie unilatérale se fait le plus souvent de façon fortuite sur une radiographie thoracique (90% des cas). Chez le sujet normal, le dôme diaphragmatique droit se situe au niveau de la 5^e côte antérieure et postérieurement au niveau de la 10^e côte, et le dôme gauche en général un espace intercostal en dessous. En cas de parésie droite, les deux dômes se trouveront à une distance de deux espaces intercostaux l'un de l'autre. En cas de parésie gauche uniquement, le dôme gauche se trouvera au même niveau que le dôme droit ou plus haut. La radiographie standard est un examen de débrouillage avant tout; en effet, sa sensibilité est excellente (90%) pour la parésie unilatérale, mais sa spécificité est médiocre (44%). Une étude britannique a montré que la prévalence d'une surélévation hémidiaphragmatique sur une radiographie standard est de 64% alors que les patients qui ont effectivement une parésie unilatérale, confirmée par étude électrophysiologique des nerfs phréniques, ne sont que de 24%.⁵

La fluoroscopie est utile pour diagnostiquer une parésie diaphragmatique unilatérale (sensibilité 90%). L'examen consiste à mesurer l'excursion diaphragmatique en respiration calme, profonde et lors du *Sniff Test*. Chez le sujet sain, la descente du diaphragme sera bilatérale et harmonieuse. A contrario, on observera un mouvement paradoxal d'élévation de l'hémicoupe parétique en cas de parésie. Le taux de faux positifs est élevé car un mouvement paradoxal unilatéral est observé chez 6% des sujets normaux,^{6,14} ce qui en fait un examen insuffisant pour poser le diagnostic. Il nécessite par ailleurs une parfaite coopération du patient afin d'éviter les faux négatifs.

Cet examen n'a en revanche pas d'intérêt en cas de parésie bilatérale, car on observera dans ce cas un abaissement des deux coupes diaphragmatiques lors du *Sniff Test*, par activation simultanée de la musculature accessoire intercostale et de la musculature abdominale, provoquant ainsi une chute de la pression intrathoracique et l'attraction caudale passive des deux coupes diaphragmatiques paralysées. L'exécution de cet examen nécessite par ailleurs la tolérance du patient au décubitus dorsal, ce qui est impossible en cas de parésie diaphragmatique bilatérale.

L'échographie thoracique est une méthode diagnostique émergente qui permet de mesurer plusieurs variables (mouvements, excursion et épaisseur diaphragmatique notamment) et qui est utilisée en combinaison à d'autres éléments de l'évaluation clinique. Il s'agit d'une mesure non invasive, peu coûteuse et non ionisante, donc particulièrement intéressante

dans la population pédiatrique. Elle nécessite cependant un haut degré d'expertise et n'est pas réalisée de routine. Si elle est exécutée par un examinateur expérimenté, sa sensibilité est de l'ordre de 93% et sa spécificité de 100%. Enfin, l'échographie est particulièrement utile pour le suivi de la récupération fonctionnelle du muscle.⁷⁻¹⁰

Le scanner n'est pas une méthode diagnostique en soi, mais il permet de mettre en évidence une éventuelle pathologie intrathoracique ou cervicale. On recherchera particulièrement des néoplasies pulmonaires ou médiastinales ou des atteintes des nerfs phréniques ou de leur racine.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également de plus en plus souvent utilisée pour l'exploration morphologique et dynamique du diaphragme grâce à des techniques qui permettent des temps d'acquisition courts.¹¹

MESURE DE LA FONCTION PULMONAIRE

La mesure de la fonction pulmonaire est l'examen le plus accessible pour le diagnostic d'une parésie diaphragmatique. En première intention, la spirométrie montrera un abaissement harmonieux du volume expiré maximal la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF).

La pléthysmographie montrera un syndrome restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT)). Enfin, on peut également mesurer la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) qui sera diminuée dans les cas sévères, en raison d'un abaissement des volumes pulmonaires.

L'utilisation des deux méthodes (spirométrie et pléthysmographie) est essentielle. On mesure particulièrement la CPT et la capacité vitale (CV) en position assise et couchée. En cas de paralysie unilatérale, la CPT sera légèrement abaissée (70 à 79% du prédit) en position assise. En cas de paralysie bilatérale, on observe une diminution plus importante, en général de l'ordre de 30 à 50% de la CPT prédite. Le syndrome restrictif devient plus important en décubitus dorsal, que ce soit en cas d'atteinte d'une ou des deux coupes. En effet, on observera une diminution de 30 à 50% de la capacité vitale lors du décubitus dorsal en cas de paralysie bilatérale et une diminution plus modeste de l'ordre de 10 à 30% en cas de paralysie unilatérale. Une mesure normale en position allongée exclut une parésie diaphragmatique cliniquement significative.^{12,13}

La mesure de la pression inspiratoire maximale (PI max) et la pression inspiratoire nasale forcée (*Sniff Nasal Inspiratory Pressure* (SNIP)) viennent compléter la démarche diagnostique et permettent en général de confirmer la dysfonction diaphragmatique. Elles représentent la combinaison de la force de tous les muscles responsables de l'inspiration (diaphragme, muscles intercostaux externes, scalènes, etc.). Les normes ne sont cependant pas clairement établies.¹³ Il est accepté qu'une PI max > 80 cm d'H₂O chez l'homme et > 70 cm d'H₂O chez la femme, et un SNIP > 70 cm d'H₂O chez l'homme et > 60 cm d'H₂O chez la femme permettent d'exclure une faiblesse diaphragmatique cliniquement significative.¹⁴ La pression expiratoire maximale (PE max) est généralement préservée dans les atteintes isolées du diaphragme,

mais une diminution légère (de l'ordre de 70 à 80% de la valeur prédite) peut être observée.

Une gazométrie artérielle est toujours utile, notamment pour exclure une hypercapnie en raison de l'hypoventilation et une hypoxémie en raison d'une ventilation pauvre des bases pulmonaires, ce qui indiquerait la nécessité d'une hospitalisation rapide.

MÉTHODES DIAGNOSTIQUES INVASIVES

L'étalon d'or pour le diagnostic des parésies/paralysies diaphragmatiques consiste à mesurer la différence de pression transdiaphragmatique (Pdi).¹⁴⁻¹⁶ Ce test invasif est uniquement réalisé par des centres universitaires très spécialisés, et aucun hôpital universitaire suisse ne le pratique. Cette mesure s'effectue par le placement, par voie transnasale, d'un cathéter à ballon jusqu'au tiers inférieur de l'œsophage et d'un autre ballon dans l'estomac. La «Pdi» est la différence entre la pression gastrique (reflet de la pression abdominale) et œsophagienne (reflet de la pression pleurale). Afin d'être réellement utile au diagnostic, elle doit être mesurée après une stimulation magnétique transcutanée des deux nerfs phréniques (*Twitch Pdi*) dite supramaximale, ce qui permet de se libérer de la collaboration du patient et ainsi de réaliser une mesure précise.¹⁴ Certains centres en Suisse peuvent faire une stimulation électromagnétique des nerfs phréniques avec mesure non invasive de la pression à la bouche.

L'électromyographie diaphragmatique ainsi que l'électroneurographie des nerfs phréniques (placement d'électrodes de stimulation directement sur les nerfs phréniques ou de façon transcutanée) ne sont actuellement plus utilisées de routine dans l'évaluation diagnostique en raison de leurs limitations techniques plus nombreuses qui rendent l'interprétation des résultats difficile.

ÉTIOLOGIES

On classe généralement les étiologies des parésies/paralysies diaphragmatiques en fonction des étages anatomiques. Ce chapitre passe en revue très brièvement les étiologies les plus fréquemment rencontrées et pertinentes pour un médecin de premier recours.

Système nerveux central (cerveau, tronc cérébral et moelle épinière)

Les centres de la respiration se trouvant dans le pont et la medulla oblongata (bulbe rachidien dans l'ancienne nomenclature) du tronc cérébral, les AVC sont une cause de paralysie diaphragmatique relativement fréquente. Cependant, les maladies neuromusculaires sont les premières causes d'atteinte diaphragmatique bilatérale. Le déficit est en général permanent. La fonction diaphragmatique est diminuée dans la même proportion que l'atteinte musculaire systémique mais la primomanifestation de ces maladies peut être une parésie diaphragmatique isolée. La dysfonction diaphragmatique chez les patients atteints de sclérose en plaques est rare dans la forme précoce de la maladie, mais se rencontre plus volontiers dans

les formes cycliques et chroniques de la maladie (*Relapsing-Remitting*) et en présence d'une atteinte bulbaire concomitante.

Système nerveux périphérique (nerfs rachidiens et nerfs périphériques)

Les nerfs phréniques sont particulièrement vulnérables aux traumatismes ou aux effets de masse en raison de leur trajet anatomique. La parésie diaphragmatique unilatérale en cas de cancer cervical, médiastinal ou pulmonaire est rapportée avec une incidence de 5%.^{17,18} Le syndrome de Guillain-Barré se complique dans un tiers des cas d'insuffisance respiratoire par atteinte des nerfs phréniques.¹⁹ Les causes iatrogènes sont les plus fréquentes dans les cas de parésie/paralysie unilatérale; en premier lieu, il s'agit de patients ayant subi une chirurgie cervico-thoracique ou cardiaque avec lésion du nerf phrénique ipsilatéral. Cette complication est souvent détectée dans les suites opératoires immédiates à l'aide d'une radiographie standard, mais il se peut que les symptômes respiratoires surviennent une fois le patient rentré au domicile. Une anamnèse soigneuse permettra de détecter précocement une atteinte des nerfs diaphragmatiques secondaires à la chirurgie.

Atteintes du diaphragme

Les atteintes infectieuses, principalement virales, et toxiques se trouvent dans cette catégorie. Les atteintes métaboliques dues à un défaut inné, ou endocrinologiques (dysthyroïdie), sont également possibles. Les myopathies inflammatoires ne touchent que rarement le diaphragme de façon isolée mais s'inscrivent dans un tableau plus large d'atteinte systémique de la musculature. Le lupus érythémateux systémique, la maladie de Sjögren, la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde, peuvent se compliquer dans 1% des cas d'un *Shrinking Lung Syndrome*;²⁰ cette atteinte dont la physiopathologie reste peu claire provoque une dyspnée, des douleurs pleurétiques avec apparition d'un épanchement pleural et d'une surélévation de la coupole diaphragmatique uni- ou bilatérale, sans atteinte du parenchyme pulmonaire.

Le **tableau 1** présente une liste non exhaustive des étiologies connues.

MODALITÉ DE TRAITEMENT

Le traitement dépend évidemment de l'étiologie retrouvée, de la sévérité de l'hypoventilation alvéolaire et des symptômes. Il faudra optimiser le traitement des comorbidités pulmonaires.

Les troubles respiratoires liés au sommeil sont plus fréquents chez les patients souffrant de parésie unilatérale ou bilatérale, car durant le sommeil *Rapid Eye Movement* (REM), on assiste à une inhibition naturelle de la musculature respiratoire accessoire, et par conséquent au développement d'une hypoventilation nocturne. En général, la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) nocturne permet une résolution rapide des symptômes. Les indications à débiter une VNI peuvent varier d'une institution à l'autre mais en général, en cas d'hypercapnie diurne de 45 mm Hg ou plus, une saturation à 88% ou moins persistante pendant 5 minutes consécutives

TABLEAU 1

Étiologie des parésies et paralysies diaphragmatiques

CO: monoxyde de carbone; HSV: herpes simplex virus; PIDC: polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante; SEP: sclérose en plaques; SLA: sclérose latérale amyotrophique; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VZV: varicella zoster virus.

Système nerveux central (cerveau, tronc cérébral et moelle épinière)

- **Maladie neuromusculaire**
 - SLA, SEP
 - Dystrophie des ceintures, maladie de Duchenne ou Becker
 - Dystrophie myotonique de Steinert et autres dystrophies musculaires progressives
- **Maladie de la jonction neuromusculaire**
 - Myasthénie grave
 - Botulisme²¹
 - Syndrome de Lambert-Eaton^{22,23}
- **Accident vasculaire cérébral du tronc**
- **Traumatique:** hyperextension de la colonne cervicale ou fracture-dislocation du rachis²⁴

Système nerveux périphérique (nerfs rachidiens et nerfs périphériques)

- **Infectieuse:** syndrome postpoliomyélite, HSV²⁵, VZV, hépatites, VIH²⁶, maladie de Lyme²⁷, Tétanos, Zika Virus, West Nile Virus²⁸, Dengue²⁹, Trichinellose³⁰, sepsis
- **Neuropathie compressive/effet de masse**
 - Spondylarthrose cervicale³¹
 - Compression tumorale cervicale/médiastinale/intrathoracique¹⁸
 - Neurofibromatose¹⁹
- **Latrogène**
 - Section de nerf phrénique peropératoire (chirurgie cardiaque, thoracique, cervicale)³²⁻³⁴
 - Pose de pacemaker endoveineux par abord jugulaire interne³⁵
 - Embolisation d'une artère bronchique³⁶
 - Chirurgie cardiaque
 - «Frostbite» par solution cardioprotectrice³⁷
 - Cure de cardiopathie congénitale³⁸
 - Pontage avec l'artère mammaire interne gauche³⁹
 - Bloc anesthésique du plexus brachial (lors d'arthroplastie de l'épaule notamment)
 - Radiculopathie postactinique⁴⁰
 - Manipulation cervicale (chiropraxie)
 - Secondaires à un séjour aux soins intensifs: neuropathie des soins intensifs, ventilation mécanique de longue durée⁴¹⁻⁴³
- **Neuropathies autoimmunes et maladie autoimmune systémique**
 - Syndrome de Guillain-Barré¹⁹
 - Syndrome de Parsonnage-Turner⁴⁴
 - PIDC
 - Connectivites avec *Shrinking Lung Syndrome*²⁰
 - Lupus érythémateux systémique
 - Maladie de Sjögren
 - Sclérodermie
 - Mixed connective tissue disease
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Vasculite⁴⁵
 - Amyloïdose
- **Traumatique:** traumatismes fermés (blunt traumas) cervicaux ou thoraciques
- **Neuropathie diabétique**⁴⁶
- **Autres**
 - Neuropathie motrice paranéoplasique (associés aux anticorps anti-Hu, Yo, Ri)
 - Sarcoidose

Diaphragme

- **Myopathie diaphragmatique**
 - Myopathie des soins intensifs⁴¹⁻⁴³
 - Myopathies inflammatoires⁴⁷
 - Dermatomyosite
 - Myopathie nécrosante autoimmune
 - Myosite de chevauchement y compris syndrome antisynthétase
 - Myosite à corps d'inclusions sporadique
 - Polymyosite
 - **Métabolique/endocrinienne**
 - Hyperthyroïdie, intoxication à la l'évothyroxine^{48,49}
 - Malnutrition sévère⁵⁰
 - Déficience en acide maltase⁵¹
 - Troubles électrolytiques sévères⁵²
- **Médicamenteux:** statines⁵³, inhibiteur PD-1⁵⁴, tacrolimus
- **Autres:** intoxication au plomb, au CO

de sommeil ou pendant > 10% du temps d'enregistrement, une pression inspiratoire maximale de moins de 60 cm d'H₂O ou une CVF de moins de 50% du prédit sont des critères généralement admis. En cas d'atteinte bilatérale et prolongée avec insuffisance respiratoire globale, une VNI en continu peut s'avérer nécessaire.

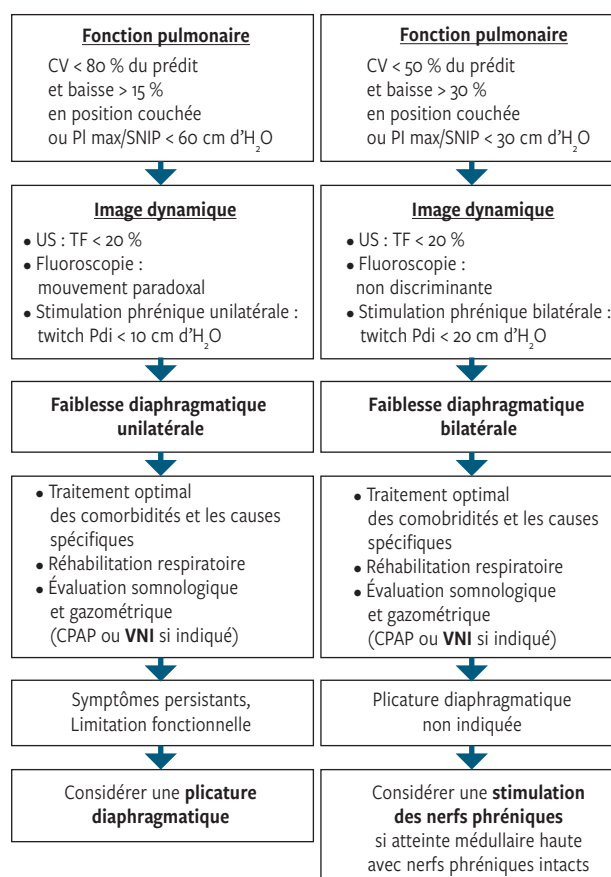
Si elles sont correctement prises en charge, les causes infectieuses n'altèrent que temporairement la fonction du diaphragme. Dans la plupart des atteintes virales des nerfs phréniques, l'évolution est autolimitée et le traitement de support sera transitoire.

La plicature chirurgicale d'une hémicoupe diaphragmatique (suture de la portion membraneuse et d'une portion musculaire) permet de diminuer le mouvement paradoxal de l'hémicoupe touchée ainsi que les atelectasies. Les études prospectives ont pu montrer une bonne efficacité sur l'amélioration des symptômes en cas de parésie unilatérale persistante et symptomatique^{55,56} mais aussi dans la population pédiatrique.⁵⁷ Les bénéfices sont moins évidents en cas de parésie unilatérale

FIG 1

Algorithme de prise en charge en cas d'atteinte uni- ou bilatérale

CPAP: continuous positive airway pressure; CV: capacité vitale; H₂O: monoxyde de dihydrogène; Pdi: pression transdiaphragmatique; PI max: pression inspiratoire maximale; SNIP: sniff nasal inspiratory pressure; TF: thickening fraction = épaisseur inspiratoire moins épaisseur expiratoire/épaisseur expiratoire; Twitch Pdi: pression transdiaphragmatique stimulée; US: ultrasonographie; VNI: ventilation non invasive.



(Adaptée de réf. 14, avec permission).

établie de longue date. L'indication chirurgicale est posée principalement sur la présence de symptômes altérant sévèrement la qualité de vie (dyspnée, toux, douleur thoracique sévère) mais il n'existe pas de timing clairement défini dans la littérature. Une période de 2 ans peut être nécessaire après une parésie unilatérale postchirurgie cardiaque par exemple, car dans ce cas-là, la récupération peut être spontanée; elle peut être de 6 mois en cas de symptômes de dyspnée sévère pour une étiologie non chirurgicale.⁵⁸ Les contre-indications principales sont les patients qui présentent une obésité morbide et ceux souffrant de maladie neuromusculaire. Son utilité reste non démontrée en cas d'atteinte bilatérale.

La stimulation électrique (*Pacing*) du nerf phrénique par placement sous thoracoscopie d'électrodes de stimulation directement sur le nerf (à condition qu'il ne soit pas lésé) permet le rétablissement d'une ventilation partielle chez les patients dépendant d'un soutien ventilatoire. Elle a démontré son efficacité chez les patients avec lésion de la moelle au niveau cervicale haute (C1-C2 mais avec intégrité préservée de C3). Elle est cependant peu satisfaisante comme soutien ventilatoire unique à long terme en raison de la fatigue musculaire engendrée et de l'impossibilité de sevrer totalement la ventilation mécanique. Il faut savoir également que la majorité de ces patients ne pourront pas être complètement sevrés de la trachéotomie. Le *Pacing* intramusculaire du diaphragme par placement de quatre électrodes sous thoracoscopie a récemment montré une augmentation de la mortalité chez les patients souffrant de sclérose latérale amyotrophie VNI-dépendant et n'est par conséquent plus recommandé.⁵⁹

En cas de parésie idiopathique, les symptômes s'améliorent de façon spontanée, mais la récupération fonctionnelle est longue, jusqu'à 3 ans ou plus dans cette étude prospective de 14 patients souffrant de parésie bilatérale.⁶⁰ Un algorithme de prise en charge est proposé à la **figure 1**.¹⁴

CONCLUSION

Les parésies/paralysies diaphragmatiques peuvent être la manifestation de multiples pathologies et doivent rentrer

dans le diagnostic différentiel d'une dyspnée subaiguë ou aiguë. Les symptômes peuvent être banals de prime abord mais sont très invalidants; l'identification ainsi qu'une prise en charge rapide par le praticien de premier recours sont donc nécessaires. Une difficulté nouvelle à maintenir le sommeil, associée à une orthopnée ainsi qu'une bendopnée (dyspnée à l'antéflexion du tronc) sont des symptômes cardiaques, mais il est difficile de différencier la dysfonction diaphragmatique d'autres causes de dyspnée sur la seule base anamnétique. La respiration paradoxale abdominale en position couchée est un signe plus spécifique. En cas de doute, la confirmation diagnostic par la réalisation de fonctions pulmonaires doit être rapidement évaluée, en collaboration avec le pneumologue.

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

Remerciements: Les auteurs remercient A. Miauton pour la relecture et J. Baskaralingam pour la relecture et la traduction de l'abstract.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les parésies diaphragmatiques unilatérales passent en général inaperçues en l'absence de comorbidités cardiopulmonaires sous-jacentes. L'évolution est en général favorable
- La parésie diaphragmatique bilatérale, même mineure, doit faire suspecter une maladie neuromusculaire; une consultation spécialisée de pneumologie et de neurologie est recommandée
- L'optimisation du traitement des pneumopathies sous-jacentes (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive) est la clé de voûte d'une prise en charge conservatrice. Les critères d'instauration d'une ventilation non invasive seront discutés au cas par cas, de concert avec le pneumologue, en fonction de critères cliniques, fonctionnels et gazométriques

1 Qureshi A. Diaphragm Paralysis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:315-20.

2 **McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012;366:932-42.

3 Hart N, Nickol AH, Cramer D, et al. Effect of severe isolated unilateral and bilateral diaphragm weakness on exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1265-70.

4 Kumar N, Folger WN, Bolton CF. Dyspnea as the Predominant Manifestation of Bilateral Phrenic Neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1563-5.

5 Chetta A, Rehman AK, Moxham J, Carr DH, Polkey MI. Chest radiography cannot predict diaphragm function. *Respir Med* 2005;99:39-44.

6 Alexander C. Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clin Radiol* 1966;17:79-83.

7 Boon AJ, Sekiguchi H, Harper CJ, et al. Sensitivity and specificity of diagnostic

ultrasound in the diagnosis of phrenic neuropathy. *Neurology* 2014;83:1264-70.

8 Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic Motion Studied by M-Mode Ultrasonography: Methods, Reproducibility, and Normal Values. *Chest* 2009;135:391-400.

9 Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1570-4.

10 Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring Recovery From Diaphragm Paralysis With Ultrasound. *Chest* 2008;133:737-43.

11 Cicero G, Mazziotti S, Blandino A, Granata F, Gaeta M. Magnetic resonance imaging of the diaphragm: From normal to pathologic findings. *J Clin Imaging Sci* 2020;10:1.

12 Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*

1988;137:877-83.

13 Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696-702.

14 **Lavenexiana P, Albuquerque A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019;53:1801214.

15 Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Twitch pressures in the assessment of diaphragm weakness. *Thorax* 1989;44:990-6.

16 Steier J, Kaul S, Seymour J, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* 2007;62:975-80.

17 Hassoun PM, Celli BR. Bilateral Diaphragm Paralysis Secondary to Central von Recklinghausen's Disease. *Chest* 2000;117:1196-200.

18 Piehler JM, Pairrolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant

disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:861-4.

19 Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:939-50.

20 Borrell H, Narváez J, Alegre JJ, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: A case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4626.

21 Witoonpanich R, Vichayanrat E, Tantisiriwit K, et al. Survival analysis for respiratory failure in patients with food-borne botulism. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:177-83.

22 Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, et al. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Thorax* 1989;44:913-8.

23 Nicolle MW, Stewart DJ, Remtulla H, Chen R, Bolton CF. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with

- severe respiratory failure. *Muscle Nerve* 1996;19:1328-33.
- 24 Legarreta C, Brea Folco J, Burgos D, Arce S, Luna C. Bilateral diaphragmatic paralysis after an unusual physical effort. *Respir Med Case Rep* 2018;23:145-7.
- 25 Oike M, Naito T, Tsukada M, et al. A Case of Diaphragmatic Paralysis Complicated by Herpes-zoster Virus Infection. *Intern Med* 2012;51:1259-63.
- 26 Piliero PJ, Estanislao L, Simpson D. Diaphragmatic paralysis due to isolated phrenic neuropathy in an HIV-infected man. *Neurology* 2004;62:154-5.
- 27 Abbott RA, Hammans S, Margaron M, Aji BM. Diaphragmatic paralysis and respiratory failure as a complication of Lyme disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1306-7.
- 28 Betensley AD, Jaffery SH, Collins H, Sripathi N, Alabi F. Bilateral diaphragmatic paralysis and related respiratory complications in a patient with West Nile virus infection. *Thorax* 2004;59:268-9.
- 29 Chien J, Ong A, Low SY. An unusual complication of dengue infection. *Singapore Med J* 2008;49:e340-2.
- 30 Clausen MR, Meyer CN, Krantz T, et al. Trichinella infection and clinical disease. *QJM* 1996;89:631-6.
- 31 Hayashi H, Kihara S, Hoshimaru M, Hashimoto N. Diaphragmatic paralysis caused by cervical spondylosis. Case report. *J Neurosurg Spine* 2005;2:604-7.
- 32 Dugena O, Islam S, Hayter J. The rate of phrenic nerve injury following neck dissection for head and neck cancer and its impact on length of hospital stay. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46:283.
- 33 Goffart Y, Moreau P, Biquet JF, Melon J. [Phrenic nerve paralysis complicating cervicofacial surgery]. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1988;42:564-70.
- 34 Mogayzel Jr PJ, Colombani PM, Crawford TO, Yang SC. Bilateral diaphragm paralysis following lung transplantation and cardiac surgery in a 17-year-old. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:710-2.
- 35 Vest JV, Pereira MB, Senior RM. Phrenic nerve injury associated with venipuncture of the internal jugular vein. *Chest* 1980;78:777-9.
- 36 Chapman SA, Holmes MD, Taylor DJ. Unilateral Diaphragmatic Paralysis Following Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis. *Chest* 2000;118:269-70.
- 37 Wheeler WE, Rubis LJ, Jones CW, Harrah JD. Etiology and Prevention of Topical Cardiac Hypothermia-induced Phrenic Nerve Injury and Left Lower Lobe Atelectasis during Cardiac Surgery. *Chest* 1985;88:680-3.
- 38 Commare MC, Kurstjens SP, Barois A. Diaphragmatic paralysis in children: A review of 11 cases. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:187-93.
- 39 O'Brien JW, Johnson SH, VanSteyn SJ, et al. Effects of internal mammary artery dissection on phrenic nerve perfusion and function. *Ann Thorac Surg* 1991;52:182-8.
- 40 Brander PE, Järvinen V, Lohela P, Salmi T. Bilateral diaphragmatic weakness: a late complication of radiotherapy. *Thorax* 1997;52:829-31.
- 41 Picard M, Jung B, Liang F, et al. Mitochondrial Dysfunction and Lipid Accumulation in the Human Diaphragm during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1140-9.
- 42 Demoule A, Jung B, Prodanovic H, et al. Diaphragm Dysfunction on Admission to the Intensive Care Unit. Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Impact-A Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:213-9.
- 43 Dres M, Dubé BP, Mayaux J, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;195:57-66.
- 44 Parsonage MJ, Turner JWA. Neuralgic Amyotrophy; The Shoulder-Girdle Syndrome. *Lancet* 1948;251:973-8.
- 45 Hennebry TA, Mann JJ, Hellmann DB. Diaphragmatic paresis as a manifestation of large artery vasculitis. *J Rheumatol* 1999;26:1837-9.
- 46 White JE, Bullock RE, Hudson P, Home PD, Gibson GJ. Phrenic neuropathy in association with diabetes. *Diabet Med* 1992;9:954-6.
- 47 Teixeira A, Cherin P, Demoule A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 2005;15:32-9.
- 48 Goswami R, Guleria R, Gupta AK, et al. Prevalence of diaphragmatic muscle weakness and dyspnoea in Graves' disease and their reversibility with carbimazole therapy. *Eur J Endocrinol* 2002;147:299-303.
- 49 Taha AAM, Lo YL, Low SY, Tan KL. An Unusual Cause of Dyspnea and Orthopnea. *Chest* 2015;148:856A.
- 50 Murciano D, Rigaud D, Pingleton S, et al. Diaphragmatic function in severely malnourished patients with anorexia nervosa. Effects of renutrition. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1569-74.
- 51 Lightman NI, Schooley RT. Adult-Onset Acid Maltase Deficiency. Case Report of an Adult with Severe Respiratory Difficulty. *Chest* 1977;72:250-2.
- 52 Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982;72:521-35.
- 53 Biagioni B, Milne K, Carlsen C, et al. Diaphragmatic Weakness Due to Statin Myopathy. *Chest* 2016;150:1085A.
- 54 Noh S. Unusual etiology of diaphragm weakness: Nivolumab-induced myopathy. *Chest* 2018;154:965A.
- 55 Elshafie G, Acosta J, Aliverti A, et al. Chest wall mechanics before and after diaphragm plication. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:25.
- 56 Freeman RK, Van Woerkom J, Vyverberg A, Ascoti AJ. Long-Term Follow-Up of the Functional and Physiologic Results of Diaphragm Plication in Adults With Unilateral Diaphragm Paralysis. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1112-7.
- 57 Simansky DA, Paley M, Refaely Y, Yellin A. Diaphragm plication following phrenic nerve injury: a comparison of paediatric and adult patients. *Thorax* 2002;57:613-6.
- 58 Groth SS, Andrade RS. Diaphragm plication for eventration or paralysis: a review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2010;89:S2146-50.
- 59 *Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1217-27.
60. Hughes PD, Polkey MI, Moxham J, Green M. Long-term recovery of diaphragm strength in neuralgic amyotrophy. *Eur Respir J* 1999;13:379-84.

* à lire

** à lire absolument

Anévrisme de la veine mésentérique supérieure, un cas rare

Drs TAMANA SHAMS^a, MARKUS HUG^b, THOMAS WOLFF^c et JOCELYN RODUIT^d

Rev Med Suisse 2020; 16: 1652-5

Cet article rapporte un cas rare d'anévrisme thrombosé de la veine mésentérique supérieure chez un homme de 67 ans, diagnostiqué à la suite de douleurs abdominales aspécifiques. Après discussion multidisciplinaire, une anticoagulation et une surveillance par imagerie sont effectuées. Avec plus d'une année de recul, l'anévrisme reste stable. L'anévrisme de la veine mésentérique supérieure est une pathologie exceptionnelle décrite 17 fois dans la littérature depuis 1982. Il existe des hypothèses étiologiques congénitales et acquises. En l'absence de symptôme, un traitement conservateur et une surveillance sont recommandés en raison de complications potentielles (thrombose, hypertension portale, compression d'organes adjacents et rupture d'anévrisme). Une prise en charge chirurgicale est discutée en cas de manifestations cliniques.

Superior mesenteric vein aneurysm, a rare case

We report the case of a 67-year-old man presenting with abdominal pain due to acute thrombosis of an aneurysm of the superior mesenteric vein. It was treated conservatively by a combination of anticoagulation and monitoring by serial imaging after multidisciplinary discussion. With more than one year of follow-up, no aneurysm growth was observed. Mesenteric vein aneurysm is a rare vascular dilatation, which was first described in 1982 and since then 17 cases have been reported. There are congenital and acquired hypotheses regarding their etiology. If asymptomatic, conservative management is recommended. Monitoring is important because of potential complications (thrombosis, portal hypertension, adjacent organs compression and rupture of aneurysm), which may mandate surgical management.

INTRODUCTION

Les anévrismes de la veine mésentérique supérieure sont exceptionnels. Incluant notre patient, nous avons recensé seulement 18 cas (**tableau 1**) depuis la première publication en 1982 par Schild.¹ En effet, les anévrismes veineux sont moins fréquents que les artériels et sont localisés la plupart du temps au niveau du cou et des membres inférieurs.¹ Ceux intéressant les veines abdominales sont surtout localisés dans le système porte extrahépatique et majoritairement dans la veine porte. La première description d'un anévrisme de la veine porte a été faite par Barzilai et Kleckner en 1956.² Depuis, environ 200 cas ont été décrits dans le monde; leur prévalence est d'environ 0,6/1000 personnes et leur incidence

représente 3% des anévrismes veineux, retrouvés dans la majorité des cas chez des patients ne présentant pas d'hypertension portale ou d'hépatopathie chronique.³

Nous illustrons cet article par le cas clinique d'un patient avec un anévrisme thrombosé de la veine mésentérique supérieure découvert dans le bilan de douleurs abdominales et traité de manière conservatrice. Cette présentation permet de décrire une pathologie rarement envisagée en présence de douleurs abdominales et de passer en revue les autres cas de la littérature, afin de déterminer leurs risques potentiels et leur prise en charge optimale.

DESCRIPTION DU CAS

Monsieur F., âgé de 67 ans et sans antécédent particulier, est adressé par son médecin traitant au gastroentérologue en raison de douleurs abdominales diffuses d'apparition aiguë et d'un épisode de selles liquides. Une anémie légère est retrouvée au laboratoire, sans perturbation des tests hépatiques ou pancréatiques et sans syndrome inflammatoire. Une échographie abdominale révèle une lésion kystique péripancréatique de 4,5 x 3 cm (**figure 1**). La gastroscopie montre un diverticule péripapillaire et la coloscopie permet l'exérèse de plusieurs polypes adénomateux.

Le CT-scan abdominal injecté montre un anévrisme de la veine mésentérique supérieure thrombosé (**figure 2**). Une IRM hépatique confirme l'origine de la lésion (**figure 3**). Devant le diagnostic radiologique, un avis de chirurgie vasculaire est demandé. Le patient étant asymptomatique et en l'absence de signe d'hypertension portale, une attitude conservatrice est décidée. Une anticoagulation est débutée avec un contrôle scannographique à 3 mois et une gastroscopie.

L'endoscopie permet d'exclure des varices œsophagiennes et le CT-scan montre une recanalisation ainsi qu'une diminution de l'anévrisme de la veine mésentérique supérieure (**figure 4**).

FIG 1 Échographie abdominale du patient

L'image montre une lésion kystique péripancréatique de 4,5 x 3 cm.



^a Service de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Préfecture 1, 2800 Delémont, ^c Gefässchirurgie und Nierentransplantation, Universitätsspital Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel, ^d Rue du 23 Juin 23, 2822 Courroux tamana.shams@chuv.ch | markus.hug@hin.ch | thomas.wolff@usb.ch jocelyn.roudit@bluewin.ch

FIG 2 CT-scan abdominal injecté

A. Coupe transverse. B. Coupe coronale.
* Anévrisme de la veine mésentérique supérieure.

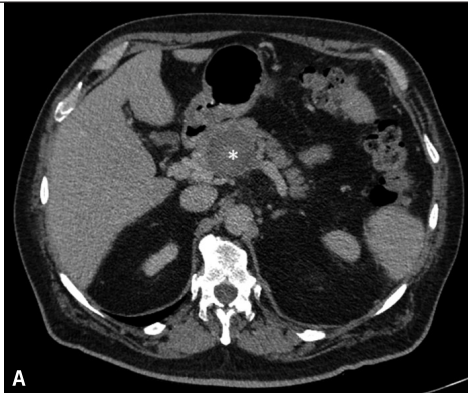
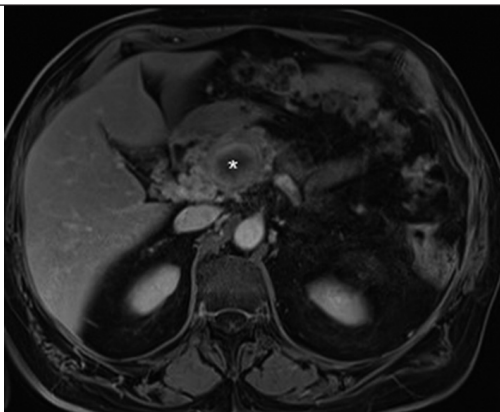


FIG 3 IRM abdominale

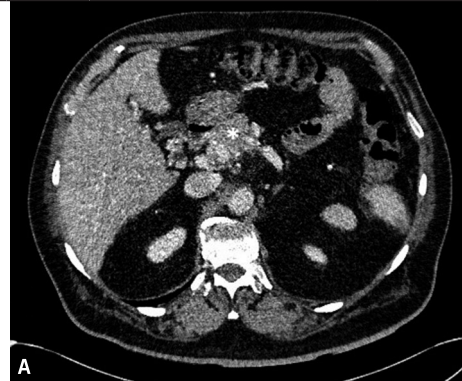
* Anévrisme de la veine mésentérique supérieure.



L'anticoagulation est arrêtée après 3 mois de traitement. Au contrôle scannographique à 1 an, l'anévrisme reste stable en taille et le patient ne présente pas de symptôme. L'anémie s'est également corrigée spontanément.

FIG 4 CT abdominal injecté après 3 mois d'anticoagulation

A. Coupe transverse. B. Coupe coronale.
* Recanalisation et diminution de l'anévrisme de la veine mésentérique supérieure.



DISCUSSION

Malgré la rareté des anévrismes de la veine mésentérique supérieure, une identification et une prise en charge adéquates sont essentielles au pronostic des patients. Il existe une prépondérance féminine. Cependant, notre patient est le second homme décrit dans la littérature. L'âge moyen de découverte de la pathologie se situe entre 50 et 60 ans.

Définition

Un anévrisme du système veineux porte extrahépatique est considéré dès que le diamètre dépasse 19 mm chez un patient cirrhotique et 15 mm chez un patient avec un foie sain.⁴ Ils sont la plupart du temps au niveau de la veine porte et à la jonction de la veine mésentérique supérieure et splénique. Dans notre série, les diamètres varient de 18 à 86 mm pour le plus grand (45 mm pour notre patient).

TABLEAU 1

Cas recensés dans la littérature d'anévrisme de la veine mésentérique supérieure

Auteurs	Date	Sexe (M/F)	Âge (ans)	Symptômes	Diamètre de l'anévrisme (mm)	Complication	Traitement
Schild ¹	1982	F	60	Douleurs abdominales, perte d'appétit	40	Non	Conservateur
Lopez-Rasines ¹³	1985	F	56	Douleurs abdominales	Non mentionné	Probable thrombus	Conservateur
Mathias ¹⁴	1987	F	55	Douleurs abdominales	50	Non	Réssection partielle et reconstruction
Wise ¹⁵	1987	F	37	Douleurs abdominales	50	Thrombose	Réssection et reconstruction
Liessi ¹⁶	1988	M	72	Asymptomatiques	Non mentionné	Non	Conservateur
Ercolani ¹⁷	1992	F	58	Douleurs abdominales	Non mentionné	Non	Non mentionné
Lerch ¹¹	1996	F	50	Asymptomatiques	30	Non	Réssection et reconstruction
Fulcher ¹⁸	1997	F	56	Douleurs abdominales	18	Non	Conservateur
Billaud ¹⁹	2003	F	56	Asymptomatiques	30	Non	Conservateur
Billaud ¹⁹	2003	F	68	Douleurs abdominales	20	Non	Conservateur
Wolosker ²⁰	2003	F	56	Douleurs abdominales	35	Non	Conservateur
Hechelhammer ²¹	2004	F	31	Douleurs abdominales	35	Thrombose	Thrombolyse artérielle, aspiration transhépatique du thrombus, anticoagulation
Smith ²²	2001	F	65	Douleurs abdominales	Non mentionné	Rupture et décès	Non mentionné
Truong ²³	2011	F	46	Douleurs abdominales	35	Thrombose	Réssection, reconstruction et anticoagulation
Kiil ²⁴	2013	F	78	Douleurs abdominales	18	Non	Réssection et reconstruction
Nadkarni ²⁵	2015	F	65	Douleurs abdominales	35	Thrombose	Anticoagulation
Starikov ²⁶	2015	M	27	Douleurs abdominales	86	Thrombose, antécédent de pancréatite	Traitement de la pancréatite et anticoagulation

Hypothèses étiologiques

Les causes des dilatations veineuses du système porte extrahépatique ne sont pas élucidées. Des facteurs congénitaux, acquis, inflammatoires et traumatiques sont avancés. L'origine congénitale serait due à la persistance de la partie caudale de la veine vitelline droite d'où la veine porte se développe et qui forme par la suite un petit diverticule se transformant en anévrisme sous les forces mécaniques dues au passage du sang.¹ D'autres auteurs l'octroient à une faiblesse de la paroi du vaisseau lors du développement de la veine.⁵ L'hypothèse congénitale est fortement soutenue par la découverte d'anévrisme du réseau porte chez des enfants ou de jeunes adultes.⁶

Une hypertension portale secondaire à une maladie hépatique semble être la cause principale des anévrisms acquis du système veineux abdominal par augmentation du flux sanguin splanchnique.^{5,7} D'autres hypothèses soutiennent que l'anévrisme serait la cause de l'hypertension portale.⁸ Une autre étiologie possible serait une fragilisation des vaisseaux avec dilatation secondaire à une digestion enzymatique lors de pancréatite⁹ et les traumatismes. Finalement, une thrombophilie favoriserait une hypertension porte et un anévrisme d'une des branches¹⁰ sur des thromboses répétées.

L'absence de maladie hépatique, d'antécédent de pancréatite ou traumatisme chez notre patient, suggère une cause congénitale par défaut d'oblitération de la veine vitelline. Il existe

uniquement un cas décrit d'anévrisme de la veine mésentérique supérieure survenu 1 an après un épisode de pancréatite.

Symptômes et complications

La plupart des patients présentent des douleurs abdominales aspécifiques. Ce sont surtout les complications qui sont symptomatiques. La thrombose, la compression locale, l'hémorragie digestive haute, la compression d'organes adjacents et la rupture sont les complications les plus fréquentes et peuvent représenter un réel danger pour le patient. Elles sont surtout vues lors d'anévrisme du tronc porte et rarement de la veine mésentérique supérieure.

Notre patient a présenté des douleurs abdominales non spécifiques qui ont motivé la réalisation d'un ultrason abdominal. Une thrombose aiguë est la cause des symptômes, chez notre patient comme chez cinq autres. La majorité des patients ont également présenté des douleurs abdominales vagues et seuls trois étaient asymptomatiques. Un seul cas a été fatal à la suite d'une rupture.

Diagnostic

La plupart du temps, la découverte se fait par une échographie qui est l'examen le moins invasif. Elle identifie une masse anéchogène au contact de la veine mésentérique supérieure, qui est souvent interprétée comme un kyste pancréatique ou une adénopathie. Le mode doppler aide à faire la différenciation.

Le CT-scan avec injection de produit de contraste permet d'objectiver la lésion vasculaire et l'IRM de visualiser l'anévrisme dans différent plan.

Traitement

La prise en charge des anévrismes de la veine mésentérique supérieure reste controversée. Le traitement varie de l'observation à une thérapie endovasculaire ou à une résection et reconstruction chirurgicales¹¹ et dépend des symptômes, de la taille, des complications de l'anévrisme et de l'état clinique du patient.

Dans la majorité des cas, suite à une discussion multidisciplinaire, l'abstention thérapeutique avec un suivi clinique et une imagerie de surveillance est proposée pour des anévrismes non compliqués et stables dans le temps. Lerch¹² propose une intervention chirurgicale d'emblée, sachant qu'il n'existe pas de consensus sur la taille de l'anévrisme à opérer, afin d'éviter la survenue d'une hypertension portale mais ce traitement reste débattu.¹³ En effet, le type de procédure dépend de la taille de l'anévrisme et des comorbidités du patient. Une thérapie endovasculaire peut être envisagée chez des patients à haut risque opératoire et la chirurgie devrait être réservée au patient sans comorbidités importantes ou avec une anatomie tortueuse.

La plupart des patients recensés ont bénéficié d'un suivi clinique et d'une imagerie. Cinq patients asymptomatiques avec faible risque opératoire ont eu une résection chirurgicale d'emblée. De plus, sur les cinq patients avec une thrombose au niveau de la veine mésentérique supérieure, trois d'entre eux ont bénéficié d'une intervention.

CONCLUSION

L'anévrisme de la veine mésentérique supérieure est exceptionnel, affecte majoritairement les femmes et est peu symp-

tomatique, mais il peut entraîner de graves complications. Une telle cause de douleurs abdominales, pourtant rare, doit être gardée à l'esprit, car elle implique une surveillance et une approche thérapeutique adaptées.

Néanmoins, le traitement de l'anévrisme de la veine mésentérique supérieure reste controversé. Il est encore nécessaire de faire d'autres observations afin de définir au mieux la prise en charge des anévrismes veineux du réseau porte, tels les symptômes, la taille de l'anévrisme et l'état général du patient. Actuellement, le traitement se fait de cas en cas et de manière multidisciplinaire. Une surveillance avec traitement conservateur pour les patients asymptomatiques est suggérée, avec des contrôles réguliers par imagerie. Le traitement endovasculaire ou chirurgical doit être envisagé chez des patients avec complications ou en cas d'augmentation de la taille de l'anévrisme.⁶

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les anévrismes de la veine mésentérique supérieure sont peu symptomatiques, leur détection représente un intérêt du fait de leur potentielle complication
- Une thrombose associée doit être recherchée car elle peut favoriser une hypertension portale
- Au stade asymptomatique, une surveillance est recommandée
- Une prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de croissance anévrismale ou de complication

1 Schild H, Schweden F, Braun B, et al. Aneurysm of the superior mesenteric vein. *Radiology* 1982;145:641-2.

2 Barzilai R, Kleckner MS. Hemocholécyst following ruptured aneurysm of portal vein. *Archives of Surgery* 1956;72:725-7.

3 Lupescu IG, Grasu M, Capsa R, et al. Hepatic perfusion disorders: computer-tomographic and magnetic resonance imaging. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:273-9.

4 Doust BD, Pearce JD. Gray-scale ultrasonic properties of the normal an inflamed pancreas. *Radiology* 1976;120:653-7.

5 Leonsins AJ, Siew S. Fusiform aneurysmal dilatation of the portal vein. *Postgraduate Med J* 1960;36:570-4.

6 * Wolosker N, Zerati AE, Nishinari K. Aneurysm of superior mesenteric vein: case report with 5-year follow-up and review of the literature. *J Vasc Surg* 2004;39:459-61.

7 Lopez-Machado E, Mallorquin-Jimenez F, Medina-Benitez A, et al. Aneurysms of the portal venous system: ultrasonograg-

phy and CT findings. *Eur J of Radiol* 1998;26:210-4.

8 ** Laurenzi A, Eltorre GM, Lionetti R, et al. Portal vein aneurysm: what to know. *Dig Liver Dis* 2015;47:918-23.

9 Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:924-31.

10 Koc Z, Oguzkurt L, Ulsan S. Portal venous system aneurysms: imaging, clinical findings, and a possible new etiologic factor. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1023-30.

11 * Lerch R, Wolfe KD, Loeprrecht H. Superior mesenteric venous aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1996;10:582-8.

12 Glazer S, Gaspar MR, Esposito V, et al. Extrahepatic portal vein aneurysm, report of a case treated by thrombectomy and aneurysmorrhaphy. *Ann Vascular Surg* 1992;6:338-43.

13 Lopez-Rasines GJ, Alonso JR, Longo JM, et al. Aneurysmal dilatation of the superior mesenteric vein: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:830-2.

14 Klaus D, Mathias KD, Hoffmann J, Krabb HJ, et al. Aneurysm of the superior

mesenteric vein. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1987;10:269-71.

15 Wise RH, Retterbush DW, Stanley RJ. CT findings in acute thrombosis of superior mesenteric vein aneurysm. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:172-4.

16 Liessi G. Aneurysm of the spleno-portal axis and the superior mesenteric vein. Observation of 4 cases. *Radiol Med* 1988;75:36-9.

17 Ercolani S, Panzarola P, Barzi F, et al. Aneurysm of the superior mesenteric vein. *Ann Radiol* 1992;35:552-5.

18 Fulcher A, Turner M. Aneurysms of the portal vein and superior mesenteric vein. *Abdom Imaging* 1997;22:287-92.

19 Billaud Y, Pilleul F, Meyer X, et al. Aneurysm of the superior mesenteric vein: imaging findings. *J Radiol* 2003;84:857-60.

20 Wolosker N, Zerati AE, Nishinari K, et al. Aneurysm of superior mesenteric vein: case report with 5-year follow-up and review of the literature. *J Vasc Surg* 2004;39:459-61.

21 Hechelhammer L, Crook DW, Widmer U, et al. Thrombosis of a superior

mesenteric vein aneurysm: transarterial thrombolysis and transhepatic aspiration thrombectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27:551-5.

22 Smith TJ, Morehouse DL. Superior mesenteric vein aneurysm rupture. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45:559-60.

23 Truong T, Vu JH, Matteo J. Superior mesenteric vein aneurysm: a case report. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46:89-92.

24 Kiil S, Stimec BV, Spasojec M, et al. 3D for D3: role of imaging for right colectomy in a case with congenital superior mesenteric vein aneurysm and co-existing anomalous irrigation. *Chirurgia* 2013;108:256-8.

25 Nadkarni N, Carlson J, Vege SS. Cystic illusion: superior mesenteric vein aneurysm thrombosis mimicking a pancreatic cyst. *Ann Gastroenterol* 2015;28:407.

26 Starikov A, Bartolotta RJ. Massive superior mesenteric venous aneurysm with portal venous thrombosis. *Clin Imaging* 2015;39:908-10.

* à lire

** à lire absolutement

Sous-estimation de l'exposition au VIH des hommes ayant du sexe avec d'autres hommes

VANESSA CHRISTINET et GUIDO BISCONTIN

Rev Med Suisse 2020; 16: 1656-9

Les hommes ayant du sexe avec d'autres hommes (HSH) est le groupe le plus concerné par l'infection à VIH dans les pays occidentaux. Le nombre de nouveaux diagnostics est relativement stable depuis de nombreuses années en Suisse, avec néanmoins une baisse significative ces dernières années. L'hypothèse de travail est qu'une partie des HSH s'expose au VIH en raison d'une sous-estimation du risque d'infection. Nous avons comparé l'auto-estimation du risque d'infection à un risque objectif calculé sur la base des réponses à un questionnaire auto-administré aux usagers du Checkpoint Vaud lors de la première consultation. Les résultats montrent une sous-estimation très importante du risque VIH. Nous concluons sur la base de ces observations qu'une part importante du travail de conseil devrait consister à investiguer les perceptions d'exposition au VIH et à redéfinir les risques avec les usagers.

INTRODUCTION

Les hommes ayant du sexe avec d'autres hommes (HSH) représentent le groupe le plus touché par le VIH dans de nombreux pays occidentaux, y compris en Suisse. Le nombre de nouveaux diagnostics est relativement stable depuis de nombreuses années, avec néanmoins une baisse significative ces dernières années,¹ et concerne effectivement majoritairement les HSH alors qu'ils ne représentent que 3% de la population générale.²

On peut se demander pourquoi le nombre de nouvelles infections au sein de ce groupe n'a pas diminué plus significativement durant plus d'une décennie alors que les dépistages sont plus fréquents et les infections diagnostiquées plus précocement, comparativement aux autres groupes vulnérables.³⁻⁵

Les spécificités du groupe cible expliquent en partie le haut risque de contracter le VIH. Ces spécificités sont une vulnérabilité anatomique liée à la pratique sexuelle (sexe anal), la haute prévalence de l'infection

au sein du groupe, le nombre de rapports sexuels et de partenaires plus élevé. Une personne en primo-infection encore non consciente de son infection VIH, pouvant avoir une virémie très élevée, peut engendrer plusieurs contaminations.^{4,6}

L'utilisation systématique du préservatif pour la pénétration anale hors d'une relation de couple exclusive restait jusqu'à 2016 la seule véritable option pour réduire le risque de contracter l'infection VIH.⁴ Depuis 2016, en effet, la prophylaxie préexposition (PrEP) est venue compléter, avec succès,¹ la palette de moyens de réduction des risques en Suisse.⁷

Malgré un taux d'utilisation du préservatif pour la pénétration plus important que pour la population générale, la diminution de l'utilisation systématique de préservatifs au sein de la population HSH se poursuit, indépendamment de l'âge des répondants (moins de 30 ans versus plus de 30 ans).⁸

Au sein de la communauté HSH, certaines stratégies autres que l'utilisation du préservatif pour les rapports sexuels anaux sont perçues comme permettant de réduire les risques de contracter l'infection. Une des stratégies de réduction des risques consiste à faire des tests de dépistage fréquemment. Cela est souvent rapporté, par les personnes utilisant cette stratégie, comme étant un gage de sécurité pour les partenaires. D'autres stratégies de réduction des risques avec les partenaires occasionnels sont rapportées par 30 et 50% des HSH interrogés dans l'étude suisse Gaysurvey depuis plusieurs années.⁸ Ces stratégies sont le *serosorting*, consistant à avoir des rapports sexuels avec des personnes présumées de même statut VIH, le retrait avant éjaculation et le positionnement stratégique – qui consiste à pénétrer plutôt que se faire pénétrer pour diminuer son risque de contracter l'infection.

Les stratégies précitées sont considérées par les personnes qui les utilisent comme un bon moyen d'éviter le VIH,

alors que les données montrent que, même si elles permettent effectivement de réduire le risque, elles ne l'excluent pas, en particulier quand le partenaire se pense VIH négatif alors qu'il est en primo-infection. Dans ce cas, le risque de transmission est particulièrement élevé.

La fréquence des dépistages et le *serosorting* sont particulièrement peu efficaces. Dans l'étude EMIS,⁹ 50% des HSH ayant eu des rapports non protégés dans l'année écoulée avec quelqu'un d'autre que le partenaire régulier affirmait avoir un statut VIH concordant avec ce partenaire occasionnel. Cependant, des données ont montré que jusqu'à 44% des hommes ayant une infection par le VIH avait fait un test dont le résultat était négatif dans les 12 mois précédant le diagnostic.¹⁰ Ceci illustre les conditions de transmission de beaucoup d'infections VIH chez les HSH, soit des personnes récemment infectées se prétendant VIH négatives sur la base d'un test fait dans les 12 derniers mois. Les infections peuvent alors aussi être transmises au sein d'une relation de couple durable non exclusive.

Le Checkpoint Vaud (CPVD) est un centre de santé communautaire pour HSH, pour les personnes trans et leurs partenaires. Parmi les autres prestations médico-sociales, des dépistages du VIH sont proposés selon les directives VCT (Voluntary Counseling and Testing).¹¹ Dans le cadre des consultations de dépistage, durant lesquelles la notion de risque est abordée et travaillée, une certaine sous-estimation de l'exposition au VIH a été observée, sans pour autant pouvoir en définir l'ampleur.

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Le but de cette étude était de mesurer l'écart entre l'autoperception du risque VIH par des HSH non encore usagers du CPVD et une quantification objective du risque d'exposition.

Notre hypothèse était que les HSH sous-estiment de manière significative leur risque d'exposition au VIH, ce qui pourrait expliquer en partie la stagnation de la courbe des nouvelles infections à VIH dans cette population, que l'introduction de la PrEP a, entre autres, déjà contribué à infléchir.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les usagers du CPVD complètent, lors de chaque consultation, un questionnaire auto-administré (questionnaire BerDa).¹² Nous avons classé les profils des usagers HSH venant pour la première fois au centre pour un dépistage VIH, de juillet 2012 à août 2018, en deux catégories de risque VIH à l'aide d'un algorithme ad hoc.

La catégorie «risque élevé» comprenait les usagers ayant eu, depuis leur dernier test VIH, des rapports anaux non protégés avec des personnes de statut VIH inconnu (partenaires occasionnels ou anonymes; partenaire fixe mais sans arrangements concernant les rapports hors du couple ou, si existants, sans savoir s'ils étaient respectés; partenaire fixe de statut sérologique VIH inconnu ou de statut séropositif mais sans traitement). La question de la PrEP comme moyen de réduction des risques n'a pas été prise en considération dans cet algorithme car les usagers venant au CPVD pour la première fois n'en font (à une ou deux exceptions près) pas encore usage.

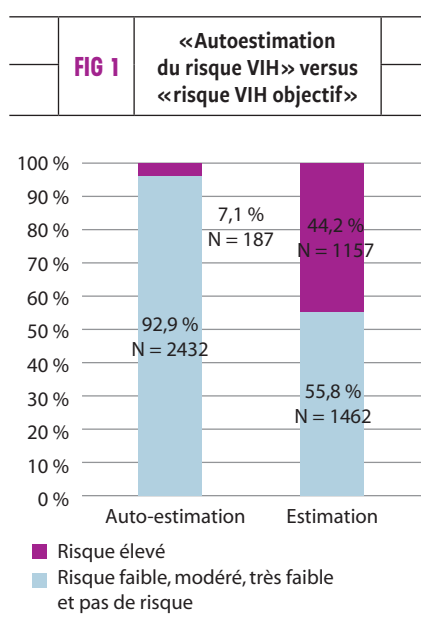
Nous avons ensuite comparé le pourcentage de personnes à risque élevé selon l'algorithme avec celui de personnes s'autodéclarant à risque élevé dans le questionnaire BerDa.

Nous avons également comparé les caractéristiques de base ainsi que les taux des infections sexuellement transmissibles des groupes «risque élevé» et «bas risque» (selon l'algorithme).

Les tests de Fisher pour les proportions et de Kruskal-Wallis pour les variables continues ont été utilisés. Pour les calculs des odds ratios, nous avons procédé à des régressions logistiques bivariées.

RÉSULTATS

Les questionnaires de 2616 HSH ont été analysés. 7,1% des usagers s'auto-estiment à risque élevé pour le VIH. Selon notre algorithme, il s'avère cependant que 44,2% de ces mêmes usagers sont à risque élevé ($p < 0,001$). (figure 1)



Septante-deux pour cent des HSH classés dans la catégorie «risque élevé» le sont en raison de la déclaration de sexe anal non protégé avec un partenaire occasionnel ou anonyme.

Dans la catégorie «risque élevé» selon notre algorithme, les usagers ont une

médiane d'âge de 30 ans versus 32 ans pour la catégorie «bas risque». Nous trouvons dans la catégorie «risque élevé» une proportion significativement plus haute de personnes de nationalité étrangère, d'usagers faisant des rencontres par internet, ayant un nombre de partenaires supérieur à 10 par an, ayant reçu de l'argent ou un cadeau en échange de sexe, d'usagers ayant déclaré une difficulté à exprimer leurs souhaits, besoins et limites et d'usagers consommant du poppers, de la cocaïne, du cannabis, des drogues synthétiques et de l'alcool lors de rapports sexuels (tableau 1).

Les proportions de personnes fréquentant les saunas, sex clubs, parcs, aires d'autoroute ou pratiquant le sexe en groupe ne diffèrent pas significativement dans le groupe «risque élevé» comparé au groupe «bas risque».

La proportion de VIH, syphilis et chlamydia est significativement plus élevée dans le groupe «risque élevé» (tableau 2).

La proportion de personnes n'ayant jamais fait de test VIH auparavant est significativement plus élevée dans le groupe à risque élevé. La durée depuis le dernier test, chez les usagers l'ayant effectué, correspond à environ une année et n'est pas

TABLEAU 1 Caractéristiques en fonction de la catégorie «risque VIH objectif»

IQR: Interquartile range; *: différence statistiquement significative (seuil de 5%).

	Risque élevé		Bas risque		
	%	N	%	N	
Âge (années)	30 (IQR: 24-38)		32 (IQR: 25-41)		P = 0,0001*
Nationalité suisse	59,6	689/1157	65,8	919/1397	P = 0,001* OR = 0,77
Proportion de partenaires rencontrés via Internet/applications dans les 12 derniers mois	82,7	397/480	76,6	425/555	P = 0,017* OR = 1,46
Contacts sexuels anonymes ou occasionnels dans des saunas, sex-clubs, dans des lieux de drague (parcs, aires d'autoroute) dans les 12 derniers mois	39,0	407/1044	41,7	498/1193	P = 0,195 OR = 0,89
Pratiqué du sexe en groupe durant les 12 derniers mois	25,3	263/1041	22,5	267/1187	P = 0,135 OR = 1,17
Plus de 10 partenaires dans les 12 derniers mois	26,3	304/1157	18,1	265/1462	P = 0,000* OR = 1,61
Reçu de l'argent (ou des cadeaux) contre des rapports sexuels depuis le dernier test	2,07	22/1061	0,7	8/1225	P = 0,003* OR = 3,22
Compétences de négociation restreintes	11,8	140/1135	8,9	124/1350	P = 0,013* OR = 0,72
Consommation de poppers, de cannabis, de cocaïne ou de drogues de synthèse avant ou pendant un rapport sexuel	19,8	226/1139	11,7	159/1359	P = 0,000* OR = 1,87
(dont produits associés au chemsex - au moins une fois dans les 12 derniers mois)	(23,5)	(53/226)	(16,4)	(26/159)	(P = 0,097 OR = 1,57)
Consommation importante d'alcool avant ou pendant un rapport sexuel	16,1	181/1127	11,2	152/1353	P = 0,000* OR = 1,51

TABLEAU 2

Infections sexuellement transmissibles en fonction de la catégorie «risque VIH objectif»

VIH: virus de l'immunodéficience humaine; *: différence statistiquement significative (seuil de 5%).

	Risque élevé		Bas risque		
	%	N	%	N	
VIH	1,38	16/1157	0,21	3/1462	P = 0,0004* OR = 6,8
Syphilis	3,86	34/881	1,93	21/1088	P = 0,0127* OR = 2,0
Gonocoque	11,5	63/550	8,2	56/680	P = 0,065 OR = 1,44
Chlamydia	10,1	55/547	6,2	42/681	P = 0,014* OR = 1,70

TABLEAU 3

Tests VIH en fonction de la catégorie «risque VIH objectif»

IQR: Interquartile range; *: différence statistiquement significative (seuil de 5%).

	Risque élevé		Bas risque		
	%	N	%	N	
A déjà fait un dépistage	80,9	936/1157	84,9	1185/1396	P = 0,008* OR = 0,75
A fait plus de 3 tests	39,1	451/1153	41,8	581/1390	P = 0,181 OR = 0,90
Délais depuis le dernier test (jours)	352 (IQR: 178-749,5)		348,5 (IQR: 153-718)		P = 0,0882

significativement différente entre les deux groupes (tableau 3).

DISCUSSION

Etant donné le nombre plus important de cas de VIH et d'autres IST dans le groupe «risque élevé», nous sommes de l'avis que notre algorithme reflète une estimation plausible du risque d'exposition au VIH et aux IST. Toutefois, le taux de personnes à risque élevé pourrait être légèrement surestimé par le fait que nous n'avons pas pu prendre en considération les rapports avec des partenaires occasionnels ou anonymes sélectionnés sur la base de leur statut VIH positif indétectable, et qui ne peuvent donc pas transmettre le VIH.

Cela étant, nous observons une sous-estimation très importante du risque VIH au sein du groupe étudié. Le conseil accompagnant le dépistage VIH est donc essentiel s'il permet d'aborder et travailler l'évaluation de l'exposition au VIH des usagers et, par-là, permettre potentiellement de diminuer l'écart entre la perception et le risque réel. Ceci dans l'idée notamment d'augmenter la motivation à utiliser des stratégies de réduction des

risques efficaces (préservatif lors des pénétrations anales et/ou PrEP notamment). Ces observations et recommandations liées au conseil de réduction des risques ont été également mises en avant dans l'analyse des résultats de l'étude EMIS.⁹

Les facteurs associés à un risque VIH élevé sont le jeune âge, le fait de ne pas être de nationalité suisse, de faire des rencontres par internet, d'avoir plus de 10 partenaires par an, de pratiquer le sexe transactionnel, d'avoir des compétences de négociation restreintes et le fait d'utiliser des substances psychoactives (alcool ou drogue) dans le cadre de rapports sexuels.

Il est à noter cependant, que le fait de fréquenter les saunas, les sex-clubs, les aires d'autoroute et le fait d'avoir des pratiques sexuelles en groupe n'est pas associé à une prise de risque plus importante.

Dans les deux groupes, le délai depuis le dernier test est semblable. Cependant, une part plus importante de personnes dans le groupe «risque élevé» n'a jamais fait de test VIH. Ceci pose la question de l'accès au dépistage et la nécessité d'investiguer les profils de ces personnes à risque qui ne se sont jamais faites dépister malgré un risque VIH élevé.

La sous-estimation du risque concerne les rapports avec les partenaires anonymes et occasionnels mais peut avoir également des conséquences pour le partenaire stable.

Dans le rapport Gaysurvey de 2014, 69,1% des répondants étant dans une relation stable ont également eu des relations sexuelles avec un ou des partenaires occasionnels. Un tiers des couples non exclusifs sexuellement ne connaissent pas le statut VIH d'un des partenaires et 45,8% d'entre eux ne se protègent pas systématiquement. Il persiste donc un risque non négligeable de transmission du VIH et des autres IST au sein des couples. Ce risque ne semble pas perçu suffisamment, puisque le niveau d'inquiétude quant au risque d'infection au sein du couple reste très bas dans l'ensemble.⁸

CONCLUSION

On note une sous-estimation très importante du risque d'infection VIH chez les HSH fréquentant pour la première fois le Checkpoint-VD. Aborder la perception des risques ainsi que les diverses pratiques telles que le *serosorting* et les autres stratégies non fiables d'éviction des risques doit rester une priorité du conseil VCT. Ceci permet d'ouvrir ensuite la discussion sur l'utilisation du préservatif et/ou l'éventualité de démarrer une prophylaxie pré-exposition. Au sein du Checkpoint-VD cela est systématiquement fait et la stratégie porte ses fruits. Une approche généralisée de cette posture aux professionnels de la santé intervenant auprès des HSH pourrait contribuer à infléchir encore plus significativement la courbe des nouvelles infections à VIH dans ce groupe.

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

1 OFSP. VIH, syphilis, gonorrhée et chlamydie en Suisse en 2018: survol épidémiologique. Bulletin OFSP 2019;41 (octobre 2018).

2 Schmidt AJ, Altpeter E. The Denominator problem: estimating the size of local populations of men-who-have-sex-with-men and rates of HIV and other STIs in Switzerland. Sex Transm Infect 2019; epub ahead of print.

3 ECDC. HIV and men who have sex with men Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.

4 ECDC/WHO. HIV/AIDS surveillance in Europe. In: Control ECDCPa, ed., 2012.

5 van Sighem A, Vidondo B, Glass TR, et al. Resurgence of HIV infection among men who have sex with men in Switzerland: mathematical modelling study. PLoS One 2012;7:e44819.

6 Locicero S, Bize R. Les comportements face au VIH/ Sida des hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes Enquête Gaysurvey: Institut universitaire de médecine sociale et préventive – IUMSP Centre d'évaluation et d'expertise en santé publique. Lausanne: CEESAN, 2014.

7 OFSP. Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prophylaxie pré-exposition contre le VIH (PrEP) en Suisse. Berne: Bulletin OFSP 2016; 2016/4:77-9.

8 Locicero S, Bize R. Les comportements face au VIH/ Sida des hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes Enquête Gaysurvey 2014. Lausanne : IUMPS, ed.,

2014.

9 The EMIS Network. EMIS 2010. The European men-who-have-sex-with-men internet survey. Findings from 38 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.

10 Centers for Disease Control Prevention. HIV testing among men who have sex with men-21 cities, United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:694-9.

11 OFSP. Directives de l'OFSP sur le test VIH dans le cadre du VCT («Directives VCT»). Berne: Bulletin 27/11 du 04.07.2011 S.

12 www.bag.admin.ch/bag/fr/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/nationales-programm-

hiv-und-andere-sexuell-uebertragbare-infektionen/freiwillige-beratung-und-testung.html

DRE VANESSA CHRISTINET ET GUIDO BISCONTIN

Checkpoint Vaud
Fondation PROFA
Rue du Pont 22
1003 Lausanne
vanessa.christinet@profa.ch
guido.biscontin@profa.ch

Dépistage du VIH hors murs avec annonce du résultat sur place auprès des HSH

GUIDO BISCONTIN, VANESSA CHRISTINET, AYMERIC DALLINGE, NATASHA LAMBELET MÉTRAUX et JEAN-PHILIPPE CAND

Rev Med Suisse 2020; 16: 1660-1

INTRODUCTION

Le Programme national VIH et autres infections sexuellement transmissibles (PNVI) de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) vise principalement à réduire le nombre de nouveaux cas de VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) et à éviter les conséquences néfastes pour la santé.¹ Près de 50% des nouveaux diagnostics de VIH sont déclarés dans la population des hommes ayant du sexe avec des hommes (HSH).² Le VIH est majoritairement transmis par des personnes qui ignorent qu'elles sont porteuses du virus. Afin de réduire le nombre de nouvelles infections chez les HSH, une stratégie ad hoc a été mise en œuvre par l'OFSP.³

Les hommes sexuellement actifs en dehors d'une relation monogame sont encouragés à se faire tester tous les ans pour le VIH, ceux qui ont plus de dix partenaires sexuels par an au moins deux fois par année. Le Checkpoint Vaud, centre de santé communautaire pour les HSH et pour les personnes trans et leurs partenaires, propose, entre autres, des dépistages du VIH à résultat rapide et des autres IST. Depuis son ouverture en juillet 2012, dans le cadre de ses activités hors murs, il a aussi proposé des dépistages de la syphilis à résultat rapide dans les établissements «gay» vaudois (saunas, sex clubs, bars...) et lieux de rencontre extérieurs (parcs, aires d'autoroute...). Dans et hors les murs, les conseils et les tests de dépistage se réalisent en suivant le cadre et les principes du VCT (Voluntary Counselling and Testing) promu par l'OFSP.⁴

Il y a quelques années encore, la pertinence de proposer des dépistages du VIH hors murs à l'aide de tests à résultat rapide et avec annonce du résultat sur place était un sujet controversé. Quelques expériences ponctuelles étaient ou avaient été menées en Suisse. Les principaux freins à l'introduction plus large de la prestation étaient les risques liés à la perte de confidentialité (présence d'autres personnes sur les lieux, connaissances, partenaires...), à la pression

du groupe pour qu'une personne fasse un dépistage ou encore ceux inhérents à l'annonce de l'éventuel résultat réactif du test dans un contexte considéré complexe. La prestation ne faisait pas partie de la stratégie nationale mise en œuvre par l'OFSP. Dans certains pays européens, en revanche, le dépistage du VIH hors murs avec annonce du résultat sur place est largement proposé, sans que cela ne pose de problèmes majeurs.⁵

OBJECTIFS

Évaluer la faisabilité et l'impact au regard de la stratégie nationale des dépistages du VIH hors murs à l'aide de tests à résultat rapide et avec annonce du résultat sur place auprès des HSH.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

De mai 2016 à décembre 2018, une équipe composée d'intervenants de proximité et conseillers en santé sexuelle ont réalisé 47 actions de dépistage du VIH à l'aide de tests à résultat rapide, avec annonce du résultat sur place, dans des établissements «gay» lausannois (saunas, sex club, bars, soirées...), fribourgeois (événement, locaux associatifs...) et sur les lieux de rencontres extérieurs vaudois (parcs, aires d'autoroute...). Des espaces de dépistage suffisamment confidentiels étaient organisés afin de garantir des conditions optimales pour les entretiens et pour les dépistages. Les participants étaient recrutés sur place, devaient donner leur accord pour compléter un questionnaire électronique auto-administré (questionnaire BerDa),⁶ pour faire une prise de sang et pour se rendre successivement au Checkpoint Vaud en cas de test réactif. Les participants devaient également régler le prix de la prestation directement sur place (les mêmes conditions que pour les prestations fournies au Checkpoint Vaud étaient appliquées). Dans le cadre de campagnes de dépistage promues par

l'Aide suisse contre le sida, des tests du VIH gratuits ou à moindre prix ont été proposés, tout comme des dépistages d'autres IST (syphilis par test à résultat rapide ou par prise de sang, chlamydia et gonorrhée par frottis anal, urétral et pharyngé). Les entretiens et les dépistages étaient conduits selon les principes du VCT par des conseillers en santé sexuelle ou par des conseillers VCT. Un piquet médical était assuré en cas de besoin. Des mesures supplémentaires pour diminuer les risques identifiés (perte de confidentialité, pression du groupe...) ont été introduites dans les processus.

Les profils des participants ayant fait un dépistage dans le cadre du dispositif hors murs et n'étant pas usagers du Checkpoint Vaud ont été comparés à ceux des usagers du Checkpoint Vaud pendant la même période (premières consultations). Les profils ont également été analysés de manière plus spécifique au regard du délai depuis le dernier dépistage du VIH, de la présence ou absence d'une stratégie de dépistage et de leur risque d'exposition au VIH. Étaient considérés à risque élevé les participants ayant eu, depuis leur dernier test VIH, des rapports anaux non protégés avec des personnes de statut VIH inconnu (partenaires occasionnels ou anonymes; partenaire fixe mais sans arrangements concernant les rapports hors du couple ou, si existants, sans savoir s'ils étaient respectés; partenaire fixe de statut sérologique VIH inconnu ou bien de statut séropositif mais sans suivre rigoureusement un traitement).⁷

Le protocole a été approuvé par la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) et le projet a reçu un soutien financier de la part du Service de la santé publique du canton de Vaud.

RÉSULTATS

Pendant les 47 actions de dépistage réalisées, 159 dépistages ont été effectués, dont 134 du VIH (avec ou sans autres IST).

70 profils de personnes ayant fait le dépistage pour la première fois dans le cadre du dispositif et non usagères du Checkpoint Vaud ont été analysés. Les autres profils correspondent principalement à des personnes déjà usagères du Checkpoint Vaud, ou ayant effectué le dépistage pour la 2^e ou 3^e fois dans le cadre du dispositif, ou ayant fait uniquement des dépistages d'autres IST que le VIH.

L'analyse des 70 profils a montré que:

43% (n = 30) des personnes avaient un profil VIH de risque élevé et 53,3% (n = 16) de ces dernières ne savaient pas quand elles auraient effectué le test si elles ne l'avaient pas fait sur place.

61,4% (n = 43) des personnes n'avaient pas effectué le test depuis plus d'une année (délai qui correspond à la recommandation) ou ne l'avaient jamais fait. Parmi ces dernières, 41,9% (n = 18) avaient un profil de risque VIH de catégorie élevée et 74,4% (n = 32) ne savaient pas quand elles auraient effectué un test si elles ne l'avaient pas fait sur place.

En comparaison avec les personnes ayant effectué un dépistage du VIH au Checkpoint Vaud pour la première fois (n = 1115), les usagers l'ayant fait hors murs sont significativement un peu plus âgés (36,5 vs 31 ans; p = 0,0001), ont eu leur dernier dépistage il y a plus longtemps (1,46 vs 0,81 années; p = 0,0001), présentent une plus grande proportion de personnes avec plus de 10 partenaires dans les 12 derniers mois (40 vs 24,1%; p = 0,004) et une plus haute proportion de personnes ayant pratiqué du sexe en groupe dans les 12 derniers mois (43,3 vs 25,6%; p = 0,004). La proportion de personnes ayant fait un dépistage du VIH il y a plus d'une année, ou jamais fait, est plus élevée dans le groupe hors murs (61,4 vs 53,0%; p = 0,177), mais n'est pas statistiquement significative. Concernant la nationalité, la catégorie de risque, les consommations de produits ou les pratiques dites «hard» (fisting, SM, etc.), aucune différence significative n'a été mise en évidence.

Pendant la durée du projet, deux tests se sont révélés réactifs, ensuite confirmés positifs. Un cas parmi le groupe des personnes ayant fait le test dans le dispositif hors murs pour la première fois et un cas parmi les personnes l'ayant effectué pour la 2^e fois. Les deux personnes ne savaient pas quand elles auraient effectué un test si elles ne l'avaient pas fait sur place. Dans les deux cas, la remise du résultat sur place n'a pas posé de problèmes significatifs.

DISCUSSION

Les résultats des analyses des profils ainsi que les deux tests positifs montrent que proposer des dépistages du VIH hors murs à la population HSH se justifie entièrement.

Le dispositif a, entre autres, touché des personnes qui s'exposent au VIH, ou qui sont porteuses du virus, et qui ne savaient pas quand elles auraient effectué un test si elles ne l'avaient pas fait sur place. Ceci représente des potentielles nouvelles infections évitées.

Le dispositif de dépistage a été testé de nombreuses fois, et ceci dans des settings très diversifiés. La prestation est réalisable et peut être faite en assurant la sécurité et la confidentialité des usagers, y compris en cas de test VIH réactif. Elle est bien acceptée par les usagers et les établissements et l'évaluation montre que le dispositif prévu peut, dans certains cas, être allégé et adapté en fonction des contextes (moins d'intervenants, structure organisationnelle allégée). Avec un dispositif souple, il est possible d'allier des interventions de proximité et des dépistages du VIH, afin de profiter des occasions qui se présentent. Cette prestation vient compléter la palette d'offres de dépistage et cela accroît également la possibilité, pour les HSH, de faire des choix autonomes à propos de quand et où ils souhaitent réaliser un test.

Ce type de prestation contribue également, de manière plus large, à améliorer les connaissances des personnes par rapport à la santé sexuelle, et à faire connaître – voire ancrer – le Checkpoint Vaud dans les établissements. En plus du VIH, l'applicabilité du dispositif a également fait ses preuves concernant les dépistages hors murs de la syphilis, des chlamydia et de la gonorrhée et selon différentes techniques (tests rapides, prises de sang, frottis).

Une plus-value de ce projet réside également dans sa méthodologie d'analyse des profils et de l'impact des dépistages. Cette méthode pourrait être appliquée à d'autres projets de ce type, pour autant que les données soient saisies et analysées de manière uniforme et cohérente.

Les analyses et les comparaisons de profils se sont concentrées sur les personnes qui ont eu recours pour la première fois au dispositif hors murs. Il conviendrait, à l'avenir, de poursuivre la démarche de récolte de données afin d'agrandir la base de données et d'améliorer les connaissances de ce groupe cible et, parallèlement, d'ana-

lyser les profils des personnes bénéficiant plusieurs fois de la prestation.

CONCLUSION

Les dépistages hors murs du VIH avec annonce du résultat sur place auprès des HSH peuvent contribuer à la stratégie nationale VIH de l'OFSP, qui vise principalement à réduire le nombre de nouveaux cas de VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) et à éviter les conséquences néfastes pour la santé. Nous pouvons donc suggérer que la prestation soit intégrée dans les futures stratégies nationales et cantonales, en tenant compte du cadre et du contexte que nous avons expérimentés et dans lesquels le projet s'est déroulé.

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

1 Office fédéral de la santé publique (OFSP). «Programme national VIH et autres infections sexuellement transmissibles (PNVI) 2011 - 2017». Berne: 2010.

2 Office fédéral de la santé publique (OFSP). «VIH, syphilis, gonorrhée et chlamydie en Suisse en 2018: survol épidémiologique», Berne: Bulletin 41/19 du 07.10.2019.

3 Office fédéral de la santé publique (OFSP). «Le sexe entre hommes : vers une meilleure santé sexuelle 2012». Berne: Office fédéral de la santé publique, 2011.

4 Office fédéral de la santé publique (OFSP). «Directives de l'OFSP sur le test VIH dans le cadre du VCT («Directives VCT»)». Berne: Bulletin 27/11 du 04.07.2011.

5 Biscontin G. «Dépistage du VIH au moyen de tests à résultat rapide sur place/hors murs, avec annonce du résultat sur place, auprès des hommes qui ont des relations avec les hommes fréquentant les établissements «gay» et les lieux de rencontre extérieurs vaudois et genevois. Propositions pour la mise en œuvre et l'évaluation d'un projet pilote. Travail de mémoire présenté pour l'obtention du Certificat en promotion de la santé et santé communautaire». Genève: Faculté de médecine, Institut de santé globale, Université de Genève, 2015.

6 www.bag.admin.ch/bag/fr/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/nationales-programm-hiv-und-andere-sexuell-uebertragbare-infektionen/freiwillige-beratung-und-testung.html

7 Christinet V, Biscontin G. Sous-estimation de l'exposition au VIH des hommes ayant du sexe avec d'autres hommes. Rev Med Suisse 2020. En cours de publication.

GUIDO BISCONTIN, DRE VANESSA CHRISTINET, AYMERIC DALLINGE ET NATASHA LAMBELET MÉTRAUX

Checkpoint Vaud, Fondation PROFA, Rue du Pont 22, 1003 Lausanne

guido.biscontin@profa.ch | vanessa.christinet@profa.ch
aymeric.dallinge@profa.ch | natasha.lambelet@profa.ch

JEAN-PHILIPPE CAND

Centre de compétences prévention VIH-IST, Avenue de la Gare 17, 1003 Lausanne

jean-philippe.cand@profa.ch

QUE SAIT-ON AUJOURD'HUI DU NEUROTROPISME DES CORONAVIRUS HUMAINS ?

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

«L'émergence récente d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, responsable de la maladie appelée Covid-19, est un nouvel avertissement du risque pour la santé publique représenté par les zoonoses virales et notamment par les coronavirus, rappellent, dans une longue synthèse documentée de *Médecine/Sciences*,¹ Sara Salinas et Yannick Simonin. Principalement connus pour leur capacité à infecter les voies respiratoires supérieures et inférieures, les coronavirus peuvent également affecter les systèmes nerveux central (SNC) et périphérique (SNP), comme c'est le cas pour de nombreux virus respiratoires, tels que les virus influenza ou le virus respiratoire syncytial.»

De fait la diffusion rapide et planétaire du SARS-CoV-2 et, corollaire, la progression de la pandémie de Covid-19 a conduit nombre de cliniciens à observer des manifestations neurologiques qui pouvaient sembler atypiques. Or, pour Sara Salinas et Yannick Simonin, les connaissances de la physiopathologie des infections par les coronavirus émergents (MERS-CoV, SARS-CoV et SARS-CoV-2) et leurs moyens d'accéder au système nerveux central sont, pour l'heure, très sommaires. «Les travaux en cours visent notamment à mieux appréhender les mécanismes associés aux atteintes neurologiques observées» expliquent-ils avant de faire une synthèse de l'état des connaissances actuelles sur le neurotropisme des coronavirus humains et les mécanismes associés – en développant tout particulièrement les dernières données concernant le SARS-CoV-2.

L'actuelle pandémie est venue rappeler, expliquent les auteurs, que les coronavirus (CoV) sont des agents pathogènes importants pour les vertébrés en général et pour l'homme en particulier. Ils peuvent infecter les voies respiratoires, gastro-intestinales, hépatiques mais aussi les SNC et SNP. de l'homme, du bétail, des oiseaux, des chauves-souris, des rongeurs, ainsi que de nombreux autres animaux sauvages. Les émergences du SARS (severe acute respiratory syndrome)-CoV en 2002/2003 puis du MERS (middle East respiratory syndrome)-CoV en 2012 ont à deux reprises mis en évidence le potentiel zoonotique

des CoV – avec une possibilité de transmission initiale entre l'animal et l'homme, puis une transmission d'homme à homme associée à une contagiosité, une morbidité et une mortalité variables.

Puis, fin 2019, l'apparition du SARS-CoV-2, dans la province du Hubei en République populaire de Chine, a confirmé le risque de l'émergence de nouveaux CoV dans la population humaine. Il est désormais bien établi que le tableau clinique de l'infection par le SARS-CoV-2 est très large, allant d'un état asymptomatique à une infection modérée des voies respiratoires supérieures associées à de la fièvre ou de la toux. Les symptômes respiratoires peuvent évoluer vers une forme sévère avec une atteinte des voies respiratoires inférieures pouvant aboutir à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Différentes atteintes neurologiques ont également rapidement été signalées.²

Les deux auteurs expliquent que de nombreux agents pathogènes ont été sélectionnés au cours de l'évolution pour leur capacité à accéder au SNC et au SNP. «De par sa nature compartimentalisée (puisqu'il est séparé de la circulation systémique), l'accès au SNC requiert une interaction avec des structures spécialisées, telles que la barrière hématoencéphalique (BHE), constituée en particulier d'une monocouche de cellules endothéliales, ou les synapses périphériques (par exemple les jonctions neuromusculaires ou sensorielles), qui permettent de réguler l'accès au SNC à des molécules, des cellules ou des agents pathogènes pouvant avoir des effets toxiques. La BHE est une structure essentielle de la protection du SNC» précisent-ils.

Pour autant, différents mécanismes permettent néanmoins à certains virus de la franchir: infection directe des cellules endothéliales cérébrales avec libération des virions au niveau du parenchyme; utilisation comme «Cheval de Troie» de cellules du système immunitaire qui peuvent la franchir; ouverture partielle des jonctions qui résulte d'un environnement inflammatoire au niveau systémique. «Le passage ou la perturbation de la BHE pourrait ainsi être utilisé par certains CoV,

mais peu d'études se sont intéressées à ces mécanismes» notent les deux auteurs.

«Le tropisme des CoV pour certaines cellules du système immunitaire pourrait également favoriser l'invasion du SNC, par un mécanisme de «Cheval de Troie», comme cela a été montré pour de nombreux virus neurotropes, ajoutent-ils. Dans le modèle de souris transgéniques infectées par le SARS-CoV2, la présence d'antigènes viraux a ainsi été détectée au niveau des poumons, dans des macrophages, dont la

capacité à traverser la BHE est bien documentée.» Ces macrophages pourraient donc représenter une voie d'entrée pour le virus dans le SNC. Mais bien d'autres possibilités peuvent être envisagées comme via la «machinerie de transport axonal» pour atteindre le SNC et le SNP.

De plus, pour les virus respiratoires, plusieurs voies d'accès au SNC sont possibles, notamment via l'épithélium

PLUSIEURS VOIES D'ACCÈS AU SNC SONT POSSIBLES, NOTAMMENT VIA L'ÉPITHÉLIUM NASAL, PAR LES NEURONES RÉCEPTEURS OLFACTIFS OU PAR LE NERF TRIGÉMINAL

nasal, par les neurones récepteurs olfactifs (NRO)³ ou par le nerf trigéminal.⁴ «Les NRO jouent un rôle majeur dans le processus d'olfaction et sont particulièrement dynamiques (régénération des cellules et réorganisation), écrivent Sara Salinas et Yannick Simonin. Leur corps cellulaire étant localisé dans l'épithélium olfactif, leur infection directe à ce niveau permet ensuite au virus d'accéder au système de transport axonal antérograde et au bulbe olfactif. L'épithélium nasal pourrait ainsi représenter une cible privilégiée pour ces agents viraux pathogènes.»

L'électroencéphalogramme et l'imagerie médicale (scanner, IRM) peuvent révéler des anomalies caractéristiques, principalement au niveau des lobes temporaux du cerveau. Pour la maladie Covid-19, les images d'IRM cérébrale peuvent notamment révéler des lésions hémorragiques aux niveaux des thalamus bilatéraux, des lobes temporaux médians ou des régions sous-insulaires.

Mais les auteurs rappellent aussi, dans le même temps, qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement antiviral spécifique contre les CoV: les principaux sont des traitements de soutien, y compris pour les atteintes neurologiques. De nombreuses molécules ciblant notamment les nucléo-

sides, les nucléotides, les acides nucléiques viraux et les enzymes/protéines impliqués dans la réplication et la transcription des CoV sont des stratégies prometteuses pour traiter ces infections. La glycoprotéine S est également une cible potentielle importante du fait de son rôle dans l'interaction entre le virus et son récepteur cellulaire, mais aussi du fait de son implication dans la neurovirulence.

«La pandémie de Covid-19 souligne les risques sanitaires majeurs que ces virus trop peu caractérisés peuvent engen-

drer, concluent Sara Salinas et Yannick Simonin. Bien qu'étant des virus respiratoires, de plus en plus de données soulignent que ces HCoV peuvent également être à l'origine de lésions touchant le système nerveux. Pourtant, les connaissances acquises ne permettent pas encore d'appréhender l'importance de ces atteintes neurologiques sur l'évolution de la maladie. De futures recherches devraient s'orienter sur la compréhension des mécanismes permettant aux HCoV émergents d'accéder au SNC et sur la caractérisation des

déterminants de leur neurovirulence afin, notamment, d'élaborer de futures solutions thérapeutiques ciblées.»

1 Salinas S, Simonin Y. Les atteintes neurologiques liées au SARS-CoV-2 et autres coronavirus humains, *Med Sci (Paris)* 2020;36:775-82.

2 Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:1-9.

3 Kalinke U, Bechmann I et Detje CN. Host strategies against virus entry via the olfactory system. *Virulence* 2011; 2.

4 Menendez CM et Carr DJJ. Defining nervous system susceptibility during acute and latent herpes simplex virus-1 infection. *J Neuroimmunol* 2017;308:43-9.

CARTE BLANCHE



Marco Vannotti

Ruelle Vaucher 7
2000 Neuchâtel
mvannotti@gmail.com

SEULE AVEC UN ANÉVRISME ET LA PEUR

Donner la parole aux patients

Cet été, Theresia, 39 ans, m'a écrit un long mail : à ma demande, elle me tenait au courant de son évolution. Elle présente une longue histoire de symptômes fonctionnels à l'allure dramatique. Reçue plusieurs fois aux urgences pour des crises de migraine et de vomissements – symptomatologie souvent considérée comme floue –, elle n'y a pas toujours été bien accueillie, vue plutôt comme hypocondriaque. Il y a deux ans, on découvre chez elle un anévrisme cérébral. Elle devait faire un contrôle pendant le Covid. Voilà un extrait de ce qu'elle m'écrit : son récit, je crois, ne requiert pas de commentaire.

«Cet après-midi, j'ai suivi le cours de secourisme nécessaire à mon travail. En arrivant à la section des premiers secours lors d'AVC, j'ai demandé si, en cas de rupture d'anévrisme, les symptômes neurologiques à surveiller étaient les mêmes. La réponse du médecin formateur était sans appel : "dans

ce cas, il n'y a rien à faire, on meurt". Et il est passé au chapitre suivant.

Je savais que le pronostic fatal n'intervient "que" dans 10% des cas (même si, à 6 mois, le taux de mortalité monte à 50%). Le soir, je suis allée revoir les taux de mortalité et les risques opératoires sur internet. Je sais que je devrais l'éviter, mais si personne ne me dit quoi que ce soit, comment puis-je comprendre?

Je recherche des informations sur des documents destinés aux professionnels (un bon compromis sont les diapositives des cours universitaires); puis quand il me semble avoir "compris", généralement après avoir lu les mêmes informations à partir de deux ou trois sources différentes, je ferme tout (même émotionnellement). Heureusement, le fait d'avoir lu quels sont les risques opératoires ne me laisse pas d'anxiété, mais pendant que je lis, j'ai beaucoup de pensées et de peurs : je tremble et j'ai envie de pleurer. Je suis en colère parce que je dois chercher les informations par moi-même et que je me sens aussi coupable... mais au final, c'est moi qui risque de mourir et je ne peux pas faire confiance "aveuglément".

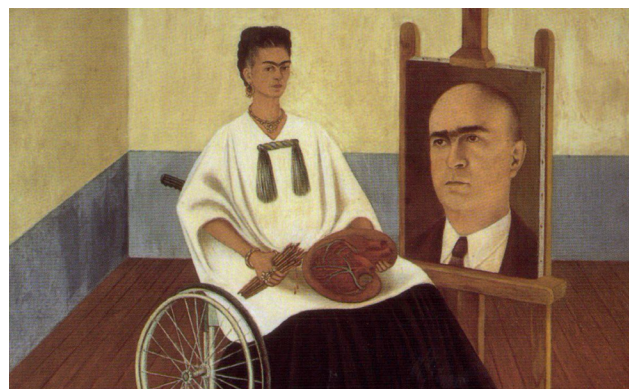
Je suis déçue par mon médecin traitant. C'est naïf et égocentrique de ma part, je le sais, mais cela me fait du mal de penser qu'il a laissé passer tous ces mois, de février à aujourd'hui, sans jamais s'informer sur ma santé. Ce n'est pas sa spécialité, mais il aurait pu se documenter. Si, en février, aux premières nouvelles de l'évolution de l'anévrisme, j'avais eu une plus grande conscience de la situation, je n'aurais pas attendu passivement...

Je réfléchissais au fait d'"être-patiente" : j'y perds mes moyens. Alors même que je me plains du manque d'informations, je ne pose pas de questions, j'ai presque du mal à répondre aux médecins : comme une imbécile, je fournis des informations parfois hors de propos. Je me borne à dire merci pour tout, comme si la qualité des soins reçus en dépendait, ou comme si je me sentais si fragile que même le plus petit geste "méritait" d'être remercié. Mercredi, je suis finalement allée à l'hôpital pour une angiographie. Le neuroradiologue a confirmé l'élargissement. Lors de l'angiographie précédente, la taille maximale était de 2,5 mm, elle est maintenant de 5,5. Je n'ai posé aucune question. Jeudi, je suis allée voir mon médecin et lui ai apporté le rapport. Avec lui, au moins, je suis un peu moins étourdie et je pose des questions. Il confirme : à ce stade l'intervention paraît inévitable.

Je lui ai demandé comment gérer mes migraines et comment les distinguer d'un signe d'alerte lié au saignement (la migraine amène souvent des vomissements et des douleurs à l'œil droit); il a écarté

les bras... et m'a souhaité bonne chance. Je suis partie troublée et triste. J'ai toujours pensé que mon médecin était une personne compétente et humaine aussi – et je le pense toujours – mais j'aurais espéré plus de soutien.

D'une part, je me sens dans un état similaire à quelqu'un qui a une maladie en phase terminale et qui doit tout mettre en ordre avant de mourir. Mais en même temps, je me dis que je dois sortir du tragique : en réalité j'ai encore beaucoup de possibilités de vie. Je dois juste pouvoir être opérée, si le Covid et l'été le permettent. Il en résulte qu'une partie de moi aimerait tout réparer – une pensée qui ne me cause pas d'anxiété – et une autre partie vit ces craintes comme un excès hypocondriaque à contenir. Et cette pensée, oui, ça me dérange. Je me sens stupide de me rassurer par rapport à une peur qui découle d'un fait objectif. Je me demande s'il est plus sain d'être en alerte ou de me calmer, d'être consciente du risque ou de ne pas y penser. Parfois je crois que je vais mourir parce que, de peur de passer pour hypocondriaque, je n'irai pas à l'hôpital en cas de besoin.»



D.R.

LU POUR VOUS Maladie cancéreuse avancée: efficacité de l'olanzapine contre les nausées chroniques

L'olanzapine à la dose de 10 mg est un traitement efficace lors de chimiothérapie fortement émétisante, en combinaison avec d'autres antiémétiques, au prix d'une sédation marquée chez 5% des patients, comme cela a été démontré dans une étude ancienne du *New England Journal of Medicine*.¹ Cette étude récente² randomisée, contrôlée en double insu, menée par le même investigateur principal, a étudié l'efficacité d'une dose de 5 mg par jour d'olanzapine chez 30 patients présentant des nausées ou des vomissements chroniques. Pour

être inclus, les patients devaient présenter une maladie oncologique incurable à un stade avancé, avec des nausées chroniques lors de la semaine précédant l'inclusion. Les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie dans les deux semaines avant le début de l'étude ou des antipsychotiques dans le mois précédent étaient exclus. Les symptômes des patients (nausées, vomissements, appétit, fatigue, bien-être et sédation) étaient évalués avant l'administration d'olanzapine, puis tous les jours au moyen d'une échelle analogique de 0 à 10. Le

score de nausée avant le traitement était de 9/10 (intervalle 8-10) pour diminuer significativement à 2/10 (intervalle 2-3) le premier jour et à 1/10 (intervalle 0-3) après une semaine. Dans le groupe sous placebo, les nausées restaient à 9/10 aux jours 1 et 7. Par ailleurs, les patients sous olanzapine rapportaient moins de vomissements, un meilleur appétit, moins de sédation et de fatigue ainsi qu'un bien-être amélioré.

Commentaire: Cette étude, malgré le faible nombre de patients inclus, démontre de manière convaincante l'efficacité d'une petite dose d'olanzapine dans le traitement des nausées ou des vomissements chez les patients avec un cancer en stade palliatif. De manière intéressante, la faible dose utilisée n'a pas eu d'effets secondaires sédatifs et tous les patients ont poursuivi le

traitement après la fin de l'étude. L'olanzapine à faible dose apparaît comme une option thérapeutique intéressante chez les patients cancéreux avec nausées chroniques en soins palliatifs, même s'il ne s'agit pas d'une indication officiellement enregistrée.

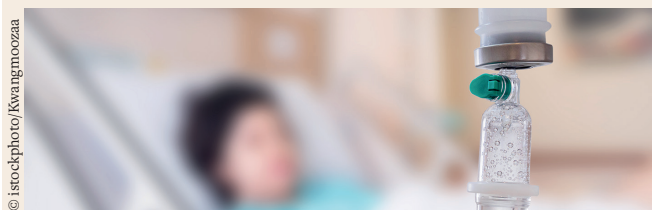
**Drs Emilie Erard
et Nicolas Blondel**

HFR fribourg – Hôpital cantonal

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

1 Navari RM, Qin R, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting; *N Engl J Med* 2016;375:134-42. doi: 10.1056/NEJMoa1515725

2 Navari RM, Pywell CM, Le-Rademacher JG, et al. Olanzapine for the treatment of advanced cancer-related chronic nausea and/or vomiting: a randomized pilot trial. *JAMA Oncol* 2020 ;6:1-5. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1052.


TRIBUNE

AVEC LA BAISSÉ PRÉVISIBLE DES COÛTS À CHARGE DES ASSURANCES MALADIE EN 2020 POUR CAUSE DE COVID, LES PRIMES 2021 DOIVENT DIMINUER D'AU MOINS 4%!

La Société médicale de la Suisse romande (SMSR) considère que les primes 2021 pour l'assurance obligatoire des soins (AOS) doivent baisser d'au moins 4% pour compenser la réduction prévisible des remboursements de prestations due au coronavirus. Avec l'arrêt pendant 41 jours des consultations non urgentes et interventions électives, les caisses paieront probablement environ 2 milliards de francs de moins en 2020 que ce qu'elles auront perçu. Cette crise offre la démonstration que fixer les primes a posteriori sur la base des coûts réels devient impératif pour éviter une accumulation inutile de réserves.

Mis à jour par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) à fin juillet, le Monitoring de l'évolution des coûts de l'assurance maladie pourrait laisser penser que ces derniers ne se sont que légèrement contractés au 1^{er} semestre 2020 (-0,1%), par rapport au 1^{er} semestre 2019. Ces

données exposant un coût moyen par assuré «soigné» ne sont cependant guère significatives pour l'année très spéciale en cours, et ne donnent en tout état de cause aucune indication de l'évolution globale des coûts à charge de l'AOS (soit le nombre d'assurés réellement «soignés» à ce coût moyen).

41 jours sur 365 d'inactivité complète des cabinets médicaux...

En ce qui concerne les cabinets médicaux, les données en possession des sociétés cantonales de médecine romandes font par exemple état d'une baisse du volume de facturation d'environ 13% au 1^{er} semestre 2020, qui correspond peu ou prou à l'interdiction qui leur a été faite de travailler normalement du 17 mars au 26 avril, pendant la phase Covid aiguë. Un sondage réalisé par la SMSR début mai avait permis d'estimer une baisse d'activité moyenne

des cabinets médicaux de 62,5% pendant cette période de 41 jours, soit l'équivalent de 26 jours d'inactivité complète (14% du semestre et 7% de l'ensemble de l'année).

... et d'inactivité partielle des hôpitaux...

Dans le domaine hospitalier, les mêmes causes ont apparemment produit les mêmes effets, selon la dernière communication du 28 août de la faïtière H+. Celle-ci a calculé que la baisse de l'activité des hôpitaux suisses suite à l'interdiction temporaire des traitements et des opérations au début du printemps aurait occasionné une perte de revenu entre 1,4 et 1,8 milliard de francs au 1^{er} semestre. Elle anticipe même une perte possible jusqu'à 2,6 milliards de francs d'ici la fin de l'année, certaines activités hospitalières n'ayant pas encore complètement redémarré. Rien que pour l'hôpital, ce serait donc probablement

plus d'un milliard de francs de prestations non effectuées que les caisses-maladie n'auront pas à rembourser en 2020.

... pour 1,5 à 2,5 milliards de francs de prestations en moins à rembourser (et donc de réserves en plus)!

Au final, selon l'analyse de la SMSR, il est donc probable que les coûts totaux de la santé à charge de l'AOS baisseront d'environ 1,5 à 2,5 milliards en 2020, soit -4 à -8%, pour autant qu'une deuxième vague Covid n'empêche pas à nouveau les consultations présentielles non urgentes ou les interventions électives cet automne. Sinon, cela sera encore davantage. Cette baisse vraisemblable correspond à ce gros mois «blanc» qu'a connu l'ensemble des secteurs ambulatoire et stationnaire, à l'exception peut-être des EMS et des soins à domicile. Un rattrapage significatif au 2^e semestre ne semble également pas constaté à ce jour dans les cabinets, hôpitaux ou cliniques.

Toutes choses égales par ailleurs, cette baisse des remboursements à charge de l'AOS devrait générer une nouvelle augmentation des réserves des caisses-maladie de 1,5 à 2,5 milliards de francs, les primes ayant été fixées à l'avance pour 2020 sur la base d'une augmentation prévue des coûts de 0,2% (coûts totaux estimés à charge de l'AOS d'environ 33 milliards).

Une baisse de 4% des primes est nécessaire pour équilibrer 2020 et 2021

Pour faire une opération blanche sur 2020 et 2021 et ne pas pénaliser les assurés, il conviendrait donc pour la SMSR que le Conseil fédéral intervienne pour faire baisser les primes d'au moins 4% en 2021. Depuis 2017, les réserves des assureurs ont déjà augmenté de près de 2,5 milliards pour atteindre environ 9 milliards, grâce à une augmentation des primes deux fois plus forte (+ 5,4%) que celle des coûts (+ 2,7%). À cet égard, les prévisions de Comparis, publiées le 15 juin 2020 et faisant état d'une hausse nécessaire des primes de 3% (ou au minimum de 1% en cas d'utilisation des réserves), ne tiennent aucunement compte de l'impact réel du coronavirus et sont donc absolument contestées par la SMSR.

Un mode de calcul des primes à changer rapidement, pour un pilotage éclairé du système de santé

Pour la SMSR, cette crise offre la démonstration qu'il devient impératif de

fixer les primes d'assurance maladie a posteriori et en toute transparence sur la base des coûts réels de la santé, plutôt que de continuer à le faire de manière anticipée sur la base de prévisions financières toujours pessimistes. La SMSR soutient pleinement à cet égard les initiatives en préparation de 5 cantons romands (VD, GE, FR, NE, JU) et du Tessin visant à intervenir auprès de l'Assemblée fédérale sur ce sujet.

Depuis 2018, la SMSR réclame un tel changement de système. On voit bien avec le coronavirus que l'on ne peut pas tout prévoir et qu'il est quasiment impossible de mobiliser les immenses réserves des assureurs en cas de besoin pour financer autre chose que les prestations légalement remboursables. Il faut aussi tirer la leçon du fait qu'une telle crise sanitaire implique davantage un risque financier pour les prestataires de soins, qu'ils soient privés ou publics, qu'une hausse des coûts à charge de l'AOS. Aux mains des assurances, dans de telles situations, ces réserves ne servent à rien.

La SMSR dénonce également le déficit démocratique que le mode de calcul actuel génère pour le pilotage éclairé du système de santé suisse. Depuis des années, l'augmentation des primes sur la base de prévisions erronées fait supporter à la population une hausse des coûts de la santé deux fois plus forte qu'elle n'est réellement. Cela induit ensuite des projets de réforme éthiquement, socialement et médicalement extrêmement discutables, avec le sentiment qu'un rationnement des soins devient indispensable sous une forme ou une autre pour juguler la hausse des primes. Visant à économiser un milliard dans les

prestations, le dernier paquet de mesures mis en consultation par le Conseil fédéral le 19 août dernier ne fait malheureusement pas exception.

DR PHILIPPE EGGIMANN

Président de la Société vaudoise de médecine et Société médicale de la Suisse romande, Ch. de Mornex 38, 1002 Lausanne
philippe.eggimann@svmed.ch

DR MICHEL MATTER

Président de l'Association des médecins du canton de Genève
Rue Micheli-du-Crest 12, 1205 Genève
ma-matter@bluewin.ch

DR WALTER GUSMINI

Président de la Société neuchâteloise de médecine
Grand'Rue 36 bis, 2108 Couvet
walter.gusmini@bluewin.ch

DR JEAN-MICHEL MARIE

Président de la Société de médecine du canton de Fribourg
Rue de l'Hôpital 15, 1701 Fribourg
jean-marie.michel@daler.ch

DR CLAUDE SCHWARZ

Président de la Société médicale du canton du Jura
Place de la Liberté 2, 2800 Delémont
claud.schwarz@cojura.ch

DRE MONIQUE LEHKY HAGEN

Présidente de la Société médicale du Valais
Route de Vissigen 70, 1950 Sion
smvs@hin.ch

Pour les hôpitaux, aucune compensation à attendre des assureurs maladie

Le 31 août 2020 à Berne, le Conseil fédéral a rencontré les représentants des hôpitaux et des assureurs lors d'une réunion annuelle habituellement dédiée à la planification hospitalière. L'occasion pour H+ d'aborder cette baisse d'activité exceptionnelle du 1^{er} semestre 2020 et de lancer un appel à l'aide. Essayé, pas pu! À la sortie, les interviews données ne laissent planer aucun doute. Les assureurs contestent d'abord les chiffres des

hôpitaux, puis rappellent que les réserves appartiennent aux assurés et pas aux prestataires. Et qu'elles ne sont en aucun cas destinées à compenser des prestations non réalisées. La présidente de santésuisse tente néanmoins au passage de rassurer sur le fait qu'il ne devrait pas y avoir d'augmentation de primes en 2021 en lien avec le Covid... Même fin de non-recevoir du côté d'Alain Berset qui estime qu'il n'y a pas de raison que la Confédération soutienne

plus particulièrement ce secteur de l'économie qu'un autre en épongeant ses pertes. Seule la prise en charge des coûts directs occasionnés par la crise sanitaire, soit les tests et le matériel de protection, serait envisageable. Seule certitude donc à l'issue de cette rencontre, si les primes ne baissent pas, les réserves risquent bien d'augmenter encore un peu....

MISCELLANÉES PARASITAIRES ET AFRICAINES, CORONAVIRALES ET POLÉMIQUES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

La résistance du *Plasmodium* à l'artémisinine observée au Rwanda

On sait que, face au paludisme, la résistance à l'artémisinine (principal constituant des dernières générations de traitements antipaludiques recommandés par l'OMS) est aujourd'hui répandue en Asie du Sud-Est. À partir de ce constat, la question se pose de l'extension géographique de ce phénomène – notamment en Afrique. Or des chercheurs de l'Institut Pasteur de Paris, en collaboration avec le Programme de Lutte contre le Paludisme au Rwanda (Rwanda Biomedical Centre), l'OMS, l'Hôpital Cochin (Paris) et la Columbia University (New-York) viennent de détecter pour la première fois au Rwanda, l'émergence et la diffusion de parasites du paludisme capables de résister aux dérivés de l'artémisinine. Les résultats de ces travaux viennent d'être publiés le 3 août 2020 dans *Nature Medicine*.¹

Le paludisme, dû aux parasites du genre *Plasmodium*, sévit aujourd'hui dans 89 pays où vivent près de 3,2 milliards d'individus (soit près de la

moitié de la population mondiale) qui sont exposés au risque d'infection, pour laquelle il n'existe pas de vaccin. Chaque année, on enregistre plus de 200 millions de cas et plus de 400 000 décès.

Il y a déjà plus de 15 ans que le traitement des accès palustres à *Plasmodium falciparum* repose sur l'utilisation d'une combinaison thérapeutique (appelée ACT pour Artemisinin-based Combined Therapy) associant

un dérivé de l'artémisinine à action très rapide et une molécule partenaire à demi-vie longue. C'est dans ce contexte que, depuis 2008, on observe en Asie du Sud (Cambodge, Thaïlande, Vietnam, Myanmar et Laos) une présence croissante de parasites capables de résister aux dérivés de l'artémisinine.

« Cette résistance, entraînant une réduction du temps d'élimination des parasites présents dans le sang des sujets traités par un ACT, représente actuellement une menace sérieuse pouvant entraver les efforts de lutte contre la maladie, souligne-t-on auprès de l'Institut Pasteur. En parti-

culier, la crainte majeure est de voir diffuser ces parasites résistants en Afrique subsaharienne, continent le plus touché par le paludisme (> 90% des cas), comme cela fut le cas avec les précédentes générations d'antipaludiques (chloroquine et antifoliques/antifoliniques) ». Et l'Institut Pasteur d'ajouter que, dans les années 80, la perte d'efficacité de la chloroquine est soupçonnée d'avoir contribué à la survenue de

Le paludisme, sévit aujourd'hui dans 89 pays où vivent près de 3,2 milliards d'individus, soit près de la moitié de la population mondiale

plusieurs millions de décès supplémentaires dus au paludisme chez les jeunes enfants africains. « Depuis 2014, la surveillance de la distribution géographique de

la résistance à l'artémisinine repose sur la détection, chez les parasites, de mutations au sein du gène *K13*, précise-t-il. Ces mutations sont en particulier soupçonnées de réduire la fonction de la protéine *K13*, protéine participant possiblement à la dégradation de l'hémoglobine dans le globule rouge infecté ».

Actuellement, en Asie du Sud-Est, les parasites résistants les plus fréquents portent la mutation C580Y, mutation récemment détectée au Guyana et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. En Afrique, où les ACT restent très efficaces, la détection de parasites mutants *K13* est rare – la mutation la plus fréquemment sur ce continent (A578S) ne conférant pas au parasite la capacité de résister à l'artémisinine.

Or les auteurs de *Nature Medicine* ont identifié, au Rwanda, les premiers signes d'émergence de parasites mutants *K13* résistants à l'artémisinine. Le séquençage complet de ces parasites indique que les mutants R561H ont été sélectionnés parmi les populations de parasites rwandais et qu'ils ne sont pas issus d'une diffusion de parasites asiatiques de Thaïlande ou du Myanmar où la mutation R561H a déjà été observée. « Ces résultats inattendus contrastent avec les scénarios précédents dans lesquels l'émergence de parasites résistants à la chloroquine et à la pyriméthamine en Afrique était due à la propagation de parasites résistants d'Asie du Sud-Est. Un scénario similaire était envisagé pour l'apparition de parasites résistants à l'artémisinine en Afrique » explique Didier Ménard, responsable de l'Unité génétique et résistance du paludisme à l'Institut Pasteur.

En l'absence de mesures efficaces pour contenir la propagation de ces parasites résistants au Rwanda et dans les pays voisins, on peut redouter que ces parasites acquièrent progressivement la capacité de résister aux molécules partenaires contenues dans les ACT. « Il en résulterait que les seuls traitements disponibles deviendraient inefficaces, comme cela s'est produit en Asie du Sud-Est, concluent les auteurs. Une modélisation de ce scénario, dans lequel aucune mesure ne serait prise, a récemment prédit que l'inefficacité des ACT en Afrique pourrait être responsable de 78 millions de cas et de 116 000 décès supplémentaires sur une période de cinq ans ».

Controverse française sur l'immunité de groupe contre le SARS-CoV-2

Controverse française sur l'immunité de groupe contre le SARS-CoV-2

L'affaire a été lancée, dans les médias généralistes, par le Pr Eric Caumes, chef du Service des maladies infectieuses de la Pitié-Salpêtrière. Elle fait suite aux observations de plus en plus fréquentes faites en France concernant des adolescents ne respectant pas (ou plus) les mesures de prévention contre l'infection par le SARS-CoV-2. « Ce qui semble ne pas avoir été compris dans mes propos c'est



© istockphoto/Christoph Burgstet

que de toute façon les jeunes n'en ont rien à faire. Il faut composer avec cette réalité incontournable ou assumer d'envoyer police ou armée pour faire respecter la distanciation ou le port du masque, nous a déclaré le Pr Caumes. Comme ce n'est pas fait, avec juste raison, je pense qu'il faut composer – c'est à dire relever le positif (immunité dans ce groupe qui s'avérera bien utile au moment de reprendre école, collèges, lycées et universités), tout en avertissant des dangers pour eux (formes rares possibles aussi, même si rares), et pour les autres (respect des anciens)».

Laisser faire? «Surtout pas!

Surtout pas!», a répondu, toujours dans les médias, le Pr Jean-François Delfraissy, président du Conseil scientifique du gouvernement – en «léger désaccord» avec son confrère. «Ce sont les jeunes qui prennent le moins de distanciation sociale, qui portent le moins le masque. Les messages de prévention ont du mal à passer, reconnaît-il. Ce sont eux qui se contaminent. Mais laisser les jeunes se contaminer entre eux avec l'idée d'obtenir une immunité collective plus importante, comme ça a été réalisé en Suède, ça ne marche pas. Ainsi, en Suède il y a eu une contamination très importante des personnes

âgées, plus importante qu'en France. Si on laisse le virus circuler dans cette population jeune, forcément à un moment donné, il va nous échapper prévient-il. Les messages de prévention concernent aussi les jeunes.»

«Les propos du Pr Caumes sont très dérangeants et surtout, à mon avis, contre-productifs, a d'autre part déclaré le Pr Antoine Flahault directeur de l'Institut de Santé Globale de Genève. Je suis d'accord pour dire qu'on n'observe pas, actuellement, de seconde vague en Europe et aussi pour ne pas stigmatiser les jeunes, mais je persiste à penser que nous devons poursuivre sans relâche

toutes les mesures qui visent à minimiser la transmission en attendant le vaccin. Cette stratégie reste jusqu'à preuve du contraire le meilleur moyen de prévenir un engorgement des hôpitaux et éviter le chaos que les États-Unis, qui ont aussi choisi de laisser faire (au début), ont connu avant de faire machine arrière».

1 Uwimana A, Legrand E, Stokes BH, et al. Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda. *Nature Medicine* 2020 ; doi.org/10.1038/s41591-020-1005-2.



Formation & Ateliers

PIED DIABÉTIQUE

Ses stratégies de prévention et de traitement

Samedi 7 novembre 2020

Genève

Journée consacrée à la prise en charge du pied diabétique afin de couvrir de A à Z ses pathologies. Les orateurs, tous experts dans leur domaine, présenteront leur riche expérience dans le traitement du pied diabétique dans le but d'optimiser l'évolution clinique.

Ce cours est destiné aux soignants impliqués dans la prise en charge des patients diabétiques et allie la théorie à la pratique grâce aux ateliers.

Inscriptions



Plus d'informations sur
centre-assal.ch/fr/formations

Programme

08h00 **Accueil**

08h30 **Introduction** - PD Dr Assal et Dr Acker

08h35 **Faut-il considérer le pied diabétique comme un cancer ?** - Dr Acker

08h50 **Qu'est-ce qu'un pied à risque ?** - Dresse Peter

09h05 **Personnaliser les outils de prévention / Diagnostic éducatif** - M. Müller

09h20 **Quel réseau solliciter ?** - Dresse Peter

09h35 **Qu'est-ce qu'une bonne chaussure pour un diabétique ?** - M. Lotz

09h50 **Pause**

10h10 **Lorsque la prévention n'a pas abouti** - PD Dr Assal

10h25 **Chirurgie conservatrice du pied diabétique** - Dr Acker

10h40 **Comment débrider un ulcère et quel type de pansement** - M. Riesen

11h00 **Changement de paradigme du pied en péril** - Dresse Peter

11h05 **Quand faut-il faire appel au spécialiste vasculaire ?** - Dr Glauser

11h20 **Ma vie avec le diabète** - Témoignage d'un patient

11h35 **Infecté ou pas ? Quand le mieux est l'ennemi du bien** - Prof. Uçkay

11h50 **Synthèse** - PD Dr Assal et Dresse Peter

12h05 **Repas**

13h00 **ATELIERS PRATIQUES**

A. Exercices de débridement - M. Riesen et M. Chamand

B. Examen clinique du pied diabétique et choix d'une chaussure adaptée - M. Müller et M. Lotz

C. Discussion de cas à propos de la «chaîne de soin» - Dresse Peter et Dr Acker

16h00 **Remise des certificats**

Les «Doctors for XR» vont-ils trop loin?

Dans le cadre des «Doctors for XR», des professionnels de la santé ont décidé de s'engager vivement pour alerter la communauté quant au dérèglement climatique. XR (Extinction Rebellion) le fait par des actions inhabituelles, du registre relevant souvent de la désobéissance civile (petit-déjeuner bloquant la circulation, démonstrations devant des bureaux d'entreprises ou ailleurs en ville). Qui peuvent prendre à rebrousse-poil le citoyen moyen. En font-ils trop?

À près de 80 ans, je suis de ceux que leur vie personnelle ne préparait pas à les rejoindre. Pourtant, le 27 juin à Lausanne, je me suis couché avec une centaine d'autres, dont une brochette de professeurs de notre Faculté de médecine, sur le bitume bien chaud, dans un spectacle traitant de vers quoi nous allons: perturbations croissantes en termes climatiques, agricoles, médico-sanitaires, etc.¹ Et je suis frappé de voir, ce faisant, que des professionnels mettent de côté une partie de leur activité/formation, convaincus que le plus important aujourd'hui n'est pas la carrière.

À propos des défis. Comment des scientifiques peuvent-ils diverger autant? Une chose qui trouble à propos de la question climat c'est que, dans une profession basée sur la science, on constate des opinions si divergentes sur les faits. Je postule ici que chacun admet les conclusions du GIEC (Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat). Pourtant, dans un échange récent avec un confrère: «Je suis plutôt libéral et crains de ne pas être d'accord avec pas mal de ces auteurs, où je perçois beaucoup de nostalgie; et le monde ne va pas si mal même si la période est mouvementée (voir l'excellent Steven Pinker)». Well... Pinker est ce linguiste vulgarisateur à succès (Enlightenment Now – 2018) qui a été critiqué pour ignorer les voix de personnes ayant souffert de racisme et de sexisme et a une lecture de l'histoire conduisant à une trajectoire clairement positive de progrès (à mon sens, myope quant aux grands enjeux actuels).

La politique n'est pas un mot malséant, y compris quand on porte une blouse blanche. C'est ce que pensent les «Doctors for XR» bien sûr. Durant ma formation, l'insistance sur la neutralité du professionnel, garante de lucidité et utile à la thérapeutique, était bien présente. L'expé-

rience m'a montré, dans des pays pauvres puis ici avec des groupes précarisés, ou souffrant d'addictions, ou requérants d'asile, combien cette belle neutralité est trop courte. Leurs soignants le soulignent, il s'agit de prendre parti parce que ces personnes peinent à s'exprimer, à défendre leurs droits et intérêts. En passant, on salue l'introduction de la médecine des populations vulnérables comme un domaine académique *bona fide*.

Au plan sociétal, nous pouvons encore moins rester neutres devant les évolutions menaçant gravement la santé de l'ensemble du vivant. La pratique médicale quotidienne illustre comment chaque patient vit dans un environnement qui le conditionne aux plans culturel, socio-économique, etc. (même si, médecin de brousse il y a un demi-siècle, j'ai eu le sentiment que mes maîtres de Suisse ne m'avaient pas appris le rôle déterminant du milieu pour la santé des gens). Le grand Virchow a dit quelque chose comme «La politique, au fond, est une autre manière de faire de la médecine». On ne saurait dire mieux ce que doit être la vocation de la santé publique. Le corps médical doit assumer son rôle de garant et promoteur de la santé de la collectivité, de référence à cet égard.

La prise de conscience nécessaire. Au risque de heurter sa modestie, je cite Eric Bonvin, psychiatre, Directeur général de l'Hôpital du Valais. En dépit du «costume» officiel qu'il ne saurait oublier (alors que je ne suis plus contraint par celui que j'ai porté), il dit des choses fortes.² À la question «La crise actuelle transformera-t-elle notre manière de fonctionner?», réponse: «J'espère un changement. Le constat est là: nous saccageons l'écosystème et, avant de les exterminer et de les consommer, nous augmentons les contacts avec les animaux sauvages qui sont des réservoirs à virus. Puis nous nous déplaçons comme des fous. Il faut ralentir et prendre le temps de vivre avec notre environnement, pas l'anéantir de manière suicidaire». Et il remet cela dans le magazine du GRAAP, association pour la santé mentale.³ «Nous nous rendons compte que nous ne maîtrisons pas la nature, fantasme qui était encore présent il y a un an (...). Nous payons très cher le manque de respect à l'égard de celle-ci.»

Malgré les influenceurs insistant sur le fait que certains éléments restent parfois,

c'est vrai, imprécis (voire ceux qui sont mandatés pour mentir élégamment), les professionnels de santé doivent s'exprimer sur des dangers patents. Il n'y a pas pour cela une seule manière, nous n'allons pas tous rejoindre les rangs des «Doctors for XR» mais je suis pour ma part reconnaissant que certain-e-s s'y engagent.

Besoin d'une vision large. Loi sur le CO₂: On veut croire que le Parlement n'est pas en train d'affaiblir un texte déjà «minimal». Votation fédérale bientôt: que devraient faire des professionnels sensibles aux menaces sur notre futur? Nouvelle flotte d'avions? J'ai effectué mon service militaire (suis capitaine) et reste sensible à l'histoire du service armé de ce pays et au rôle de ciment entre régions qu'il a eu. Mais je ne peux croire que la réponse aux dangers à venir passe par cet achat. Qui a dit qu'il faut se garder de se préparer à la guerre d'avant?

Puis, en novembre, la décence veut qu'on soutienne l'initiative pour des multinationales responsables. Nous allons entendre «Ces entreprises, probablement pas irréprochables, sont économiquement importantes et on ne peut pas les perdre/leur déplaire». Cela empêche-t-il d'œuvrer à la diminution des inégalités, à plus de justice et d'éthique? Ceci alors qu'un pays prospère doit impérativement faire plus, au plan de la solidarité, que la part proportionnelle à sa taille. Voter oui.

Les «Doctors for XR» ont pour cet automne un programme étoffé d'engagements, sensibilisations, démonstrations, actions militantes (doctors4xr@protonmail.ch). Pour l'essentiel, ils ne vont pas trop loin. D'une façon autre que ce qu'entendait ce printemps notre Ministre fédéral de la santé, ils font le nécessaire.

1 www.youtube.com/watch?v=PvB5ZF0CJ8o

2 Bonvin E. (interview par M. Balavoine). *Revue Méd Suisse* 2020;16:1322-5.

3 Bonvin E. (interview par P. Ivanova). *Diagonales (Lausanne)*, juillet-août 2020, No 136, 10-12.

Voir aussi la conférence «De la nécessité de l'engagement: climat et santé». Colloque du 11 décembre 2019, Lausanne: <https://youtu.be/8Cc1O58tJ2o>

DR JEAN MARTIN

La Ruelle 6
1026 Echandens
jeanmartin280@gmail.com

Dorénavant
admis par
les caisses

Une percée* dans le traitement de
la dermatite atopique**

DUPIXENT®
(Dupilumab)

DOUBLE PUISSANCE.¹
RAPIDE.² SIMPLE.³



Scannez le code QR pour
obtenir plus d'informa-
tions sur le traitement
avec DUPIXENT®

NOUVEAU

Double puissance. Effet sur les
démangeaisons et l'aspect cutané.¹

Rapide. Amélioration significative des
symptômes en l'espace de 2 semaines.²

Simple. Toutes les 2 semaines par voie
sous-cutanée et sans surveillance.³

DUPIXENT®
(Dupilumab)

****DUPIXENT® : premier médicament biologique chez le patient adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère*****

*Communiqué de presse de l'agence FDA. FDA approves new eczema drug Dupixent. 28 mars 2017. www.fda.gov. ***lorsqu'une thérapie reposant sur des médicaments topiques soumis à prescription ne permet pas d'obtenir un contrôle approprié de la maladie ou n'est pas recommandée. DUPIXENT® peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.³

1 Simpson EL et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2335-48; **2** Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-303; **3** Information professionnelle DUPIXENT®, mise à jour: avril 2019, www.swissmedinfo.ch.

Dupixent® solution pour injection sous-cutanée (300mg/2ml). **PA:** dupilumab (produit à partir de cellules de hamster chinois génétiquement modifiées). **I:** Dupixent est indiqué pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte dont la maladie n'est pas contrôlée de manière adéquate par des thérapies topiques sur ordonnance ou lorsque ces thérapies ne sont pas recommandées. Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. **P:** Une dose initiale de 600mg administrée par voie sous-cutanée (deux injections à 300mg), suivie d'une dose de 300mg en injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. **CI:** Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **GA:** Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. **MP:** Contient du sodium. **Hypersensibilité:** En cas de réaction d'hypersensibilité systémique générale (immédiate ou retardée), l'administration de Dupixent doit être stoppée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré. **Helminthiase:** Les patients avec une helminthiase préexistante doivent être traités avant le début du traitement par Dupixent. En cas d'infection pendant le traitement par Dupixent et en l'absence de réponse au traitement contre les helminthes, le traitement par Dupixent doit être arrêté jusqu'à la disparition de l'infection. **Conjonctivite et kératite:** Conservez aux patients de signaler l'apparition ou l'aggravation des symptômes oculaires à leur médecin. **Asthme concomitant:** Pas d'ajustement ou d'arrêt du traitement anti-asthmatique sans consultation du médecin. Les patients asthmatiques doivent faire l'objet d'un suivi attentif après l'arrêt du traitement. **IA:** Éviter l'utilisation de vaccins vivants. **EI:** Très fréquent: Réactions au site d'injection (9.6%) Fréquent: conjonctivite, prurit oculaire, blépharite, herpès labial, éosinophilie, céphalées. **Pr:** Dupixent 300mg, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité: boîtes de 2 seringues. **Cat.rem.:** B. **Tit.AMM:** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE (Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur <http://www.swissmedinfo.ch/>). **Maj:** Avril 2019 (SACH.DUP.19.04.0253a(1)).

Sanofi et Regeneron travaillent ensemble à un programme international de développement de produits et à la commercialisation de DUPIXENT®

Contact: Sanofi Genzyme · info.ch@sanofi.com · www.sanofigenzyme.ch

Titulaire de l'autorisation: sanofi-aventis (suisse) SA · 3, route de Montfleury · 1214 Vernier

SANOFI GENZYME



Libre choix: Orange ou Grapefruit, les deux sans sucre.¹

admis par les caisses²



- ✓ Haut dosage
- ✓ Très bonne résorption³
- ✓ Goût agréable



Magnesiocard® formes orales (préparation de magnésium) **C:** Magnesii aspartatis hydrochloridum. **I:** Carence en magnésium, troubles du rythme cardiaque, besoins accrus liés à la pratique sportive de haut niveau et pendant la grossesse, éclampsie et pré-éclampsie, tétanie, crampes dans les mollets, myoclonies, jambes sans repos (restless legs). **P:** De 4.5 mg magnésium (= 0.185 mmol) à 9 mg (= 0.37 mmol) par kg de poids corporel/ 10–20 mmol magnésium par jour, en 1–3 prises orales selon la forme d'administration (granulés, comprimés effervescents, comprimés pelliculés). **CI:** Hypersensibilité à un composant du médicament, Magnesiocard 7.5 mmol: ne pas les utiliser pour des patients souffrant d'une phénylcétonurie. **P:** Troubles de la fonction rénale. Il est indispensable de surveiller la concentration sérique de magnésium chez ces patients. **IA:** Le magnésium et les tétracyclines ne doivent pas être administrés conjointement (inhibition mutuellement au niveau de l'absorption). Tendance à l'hypercalcémie lors de l'administration concomitante de magnésium et de cholécalficérol. **G/A:** Peut être administré. **EI:** Occasionnellement: troubles gastrointestinaux. **E:** Comprimés pelliculés (2.5 mmol) 50, 100; granulés (5 mmol) citron et granulés (5 mmol) orange 20*, 50; comprimés effervescents (7.5 mmol) 20*, 60; granulés (10 mmol) grapefruit et granulés (10 mmol) orange 20*, 50*. **Cat. B.** Pour des informations détaillées, voir: www.swissmedicinfo.ch * admis par les caisses-maladie V010918

Références: 1: Data on file. 2: www.spezialitätenliste.ch, consulté le 18.02.2020. 3: Classen, H.G. et al. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Magnesium als Sulfat, Chlorid, Aspartat und Aspartat-Hydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt. *Arzneim.-Forsch.*, 23, 267-271, 1973.